

TRATAMENTUL ABLATIV PERCUTAN VERSUS REZECȚIA CHIRURGICALĂ ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU HCC STADIUL 0 ȘI A BCLC

POMPILIA RADU², ZENO SPÂRCHEZ^{1,2}, YOUVEN GOPALLA², FLORIN GRAUR^{1,2}, ANDREI SZASZ¹, LIVIU VLAD^{1,2}, VASILE ANDREICA^{1,2}

¹Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie, Cluj-Napoca

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Scop. Scopul acestui studiu este acela de a stabili eficiența tratamentului ablativ percutan în tratamentul pacienților cu hepatocarcinom clasa BCLC 0 și A.

Metodă și pacienți. Este un studiu retrospectiv. S-au studiat fișele a 90 de pacienți diagnosticați cu HCC ≤ 5 cm, internați la Clinica Medicală III și Chirurgie III. Dintre aceștia, 45 pacienți au fost tratați ablativ percutan (alcoolizare și ablație cu radiofrecvență) (grupa A), respectiv restul de 45 de pacienți au fost tratați chirurgical (grupa B). Monitorizarea biologică și imagistică a pacienților s-a efectuat la 1 lună post tratament, 3 luni, apoi la 6 luni, în cazul în care nu a existat recidivă.

Rezultate. Incidența HCC-ului este mai crescută în rândul populației masculine (71%), comparativ cu populația feminină (29%). Perioada medie de urmărire a fost de 39 luni (în intervalul 3-58 luni) în grupul A și 47 luni (interval 40-60 luni) în grupul B. 23 de pacienți (51,9%) din grupul A au murit și 23 de pacienți (51,6%) din grupul chirurgical. La 1, 3, 5 ani ratele de supraviețuire pentru ablație percutană, respectiv rezecție, au fost de 95,5%, 66,7%, 57,7% și 91,1%, 71,1% respectiv 62,2%. Recurența locală a fost semnificativ mai mare în grupul A (57,8%), comparativ cu 8,89% (grup B) ($p=0.0032$). Rezecția chirurgicală a fost soldată cu cel mai mare număr de complicații postoperatorii, comparativ cu cei tratați ablativ percutan (24,4% față de 4,44%). Durata de spitalizare a fost mai mare pentru pacienții tratați chirurgical, cu o medie de $12,4 \pm 4,60$ (2-24) de zile, comparativ cu o medie de $6,71 \pm 3,31$ (2-18) de zile la pacienții care au fost tratați prin ablație percutană.

Concluzii. Tratamentul ablativ poate fi folosit ca tratament de primă linie cu intenție curativă pentru HCC clasa BCLC 0 și A.

Cuvinte cheie: hepatocarcinom, rezecție, ablație percutană, recurență.

PERCUTANEOUS ABLATION VERSUS SURGERY IN HCC STAGE BCLC 0 AND A PATIENTS

Abstract

Background and Aim. The aim of this study was to assess the efficiency of ablative treatment for HCC stage 0 and A BCLC.

Material and Methods. 90 patients diagnosed with HCC ≤ 5 cm, at the 3rd Medical and Surgical Clinic, Cluj-Napoca, were included in this retrospective study. 45 patients were treated with percutaneous ablative methods (group A) and 45 patients were treated by surgical resection (group B). All patients had post-operative follow up and the assessments were done at 1 month, 3 months and every 6 months. Follow-up schedule included a biochemical and imaging assay (abdominal ultrasound, contrast enhanced ultrasound or computed tomography).

Results. The Male population (71%) has a higher incidence of HCC than the female population (29%). Median follow up was 39 months (range 3-58 months) in the group A and 47 months (range 4-60 months) in the group B, 23 patients (51.9%)

had died in group A and 23 patients (51.6%) in the group B. The 1, 3 and 5 years survival rates for group A were 95.5%, 66.7%, 57.7% and for group B were 91.1%, 71.1% respectively 62.2%. Local recurrence was significantly higher in the group A with 57.8% of cases, compared to 8.89% of cases in group B ($p=0.0032$). Surgery had the most number of post operative complications as compared to (24.4% vs. 4.44%). The hospital stay was longer for patients who had undergone Surgery with a mean of 12.4 ± 4.60 (2-24) days, compared to a mean of 6.71 ± 3.31 (2-18) days in patients who had percutaneous ablation.

Conclusion. *Percutaneous ablation appears to be as safe and effective as surgical resection and both treatments can be considered first line options for HCC stage BCLC 0 and A.*

Keywords: hepatocellular carcinoma, resection, percutaneous ablation, recurrence.

Hepatocarcinomul (HCC) ocupă locul cinci în topul cancerelor și locul 3 în clasamentul cauzelor de mortalitate la bărbați [1]. Având în vedere faptul că riscul apariției HCC-ului la pacienții cirofici variază între 1% - 6% pe an [2], pentru scăderea incidenței este deosebit de importantă monitorizarea acestor pacienți, aceștia fiind cunoscuți ca “populație la risc”. Prognosticul este infaust și depinde atât de stadiul tumoral, cât și de gradul de afectare hepatică. Dacă pentru pacienții diagnosticați cu HCC și ciroză hepatică compensată, rata de supraviețuire la 2 ani este de 82%, în cazul pacienților diagnosticați cu HCC și ciroză în stadiu avansat aceasta scade la 32% [3,4].

Deși transplantul și rezecția chirurgicală rămân standardele de aur în tratamentul HCC-ului [5-7], având în vedere că doar o parte din pacienți pot beneficia de aceste tratamente (număr redus de donatori, imposibilitatea rezecției), s-a pus problema găsirii unei soluții și pentru restul pacienților. În 1983, Sugiura et al. [8] au propus ca alternativă de tratament ablația percutană cu alcool (PEI). În 2001, conform recomandărilor EASLD (Asociația Europeană pentru studiul afecțiunilor hepatice), aceasta a devenit terapia standard pentru pacienții cu HCC în stadiul inițial, care erau în afara resurselor chirurgicale [5]. Rata crescută de recurență post PEI a impus căutarea unei noi soluții. Astfel, la mijlocul anilor '90, ablația cu radiofrecvență (ARF) a devenit o nouă alternativă de tratament și a fost recomandată ca terapie pentru HCC în ghidurile EASLD în 2005 [9].

Clasificarea BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) este considerată clasificarea standard pentru managementul HCC-ului. Această clasificare propune un algoritm de tratament care ia în calcul dimensiunile tumorii, numărul, invazia vasculară, rezerva funcțională hepatică (clasa Child) și prezența sau nu a semnelor de hipertensiune portală. Conform acestei clasificări, tratamentul HCC-ului se împarte în: tratament cu intenție curativă, paleativ și suportiv. Tratamentul cu intenție curativă cuprinde: rezecția chirurgicală, transplantul hepatic și terapiile percutane. Beneficiază de acest tip de tratament pacienții

care îndeplinesc criteriile Milano (nodulii tumorali cu dimensiuni sub 5 cm sau până la 3 noduli sub 3 cm).

Având în vedere specificul clinicii noastre și gradul de adresabilitate mare al pacienților cu HCC, ne-am propus să evaluăm comparativ cele 2 metode cu intenție curativă disponibile în instituția noastră – rezecția chirurgicală și ablația percutană. S-au analizat supraviețuirea pacienților tratați, rata de recurență și costurile pe care le implică fiecare metodă.

METODĂ ȘI PACIENȚI

Este un studiu retrospectiv în care s-a analizat tratamentul indicat pacienților diagnosticați cu HCC stadiul BCLC 0 și A, în Clinica Medicală și Chirurgie III, Cluj-Napoca, în perioada 2005-2010. S-au exclus din studiu pacienții evaluați doar în momentul diagnosticului, cei care nu s-au mai prezentat la controalele periodice, pacienții care prezentau metastaze și o boală avansată local. Pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri: grupul A ($n=45$) tratat ablativ: ablație chimică percutană sau ablație cu radiofrecvență și grupul B ($n=45$) tratat chirurgical. În general, pacienții cu funcția hepatică normală și tumori mari au fost tratați chirurgical, iar cei cu funcția hepatică alterată, cu tumori multiple și afecțiuni asociate au fost tratați ablativ. Contraindicațiile pentru efectuarea ARF și PEI au fost: 1) tumorile >5 cm, 2) invazia căilor biliare și a vaselor portale, 3) ascita și 4) trombocitele $<40.000/\text{mmc}$. Contraindicațiile pentru rezecție au fost: 1) ciroza clasa Child Pugh C; 2) varicele esofagiene gradul III; 3) trombocitele $<100.000/\text{mmc}$; 4) PT $<40\%$; 5) contraindicațiile pentru anestezie generală. Evaluarea preoperatorie a pacienților a constatat în: stabilirea diagnosticului cert de hepatocarcinom conform recomandărilor EASLD, evaluarea biologică (stabilirea clasei Child Pugh; ASAT; ALAT; stabilirea grupului de sânge și Rh), efectuarea EKG-ului.

Rezecția chirurgicală s-a efectuat în funcție de segmentul hepatic afectat și de dimensiunea tumorii: tumorectomie, segmentectomie, respectiv lobectomie hepatică.

Pentru ablația cu radiofrecvență s-a folosit dispozitivul RITA Medical Systems. Pacientul a fost

poziționat în decubit lateral stâng, dacă tumora era situată în lobul drept hepatic, iar abordul acesteia s-a făcut prin spațiile intercostale, sub ghidaj ecografic. Pentru distrucția cu radiofrecvență, puterea folosită a fost de 150-200 W, iar timpul de ablație prestabilit a fost de 10-20 min. Urmărirea în timp real a distrucției s-a făcut cu ajutorul ecografiei B și Doppler. **Procesul de necroză s-a apreciat** prin apariția semnalului hiperecogen dat de emisia bulelor de gaz. În cazul în care HCC-ul a fost greu vizibil ecografic, preprocedural s-au injectat în tumoră 1-2 ml alcool absolut.

Ablația percutană cu alcool s-a realizat prin injectarea de alcool 96% (2-10 ml în funcție de dimensiunea tumorii), printr-un ac Chiba de 22 G de 10-20 cm, care sub ghidaj ecografic a fost introdus în centrul tumorii.

Postprocedural, pacientul a fost monitorizat biochimic (enzime hepatice, bilirubina, hemoleucograma) și ecografic. Pentru evaluarea zonei de necroză postablație (ARF și PEI) s-a efectuat ecografie armonică (Logiq 7, Simmens 2000), cu agenți de contrast (CEUS) de generația a II-a (Sonovue - Bracco, Milano, Italia). **Criteriul de diagnostic** pentru un răspuns complet a fost lipsa captării agentului de contrast (AC) la nivelul nodulului tratat. Diagnosticul de necroză parțială a tumorii s-a definit prin captarea AC la nivelul unei zone din interiorul tumorii tratate, urmate de spălarea AC în faza parenchimală. Monitorizarea pacienților s-a efectuat imagistic (ecografic sau tomografic, folosind AC) și biologic (ASAT, ALAT, HLG, alfa-fetoproteină) la 48 h, 1 lună, 3 luni. În cazul în care nu a existat recidivă la aceste evaluări, pacientul a revenit la control bianual.

Datele cantitative au fost exprimate ca și mediană și deviație standard. Prelucrarea statistică s-a realizat folosind programul Epi Info, versiunea 3.5.3. Supraviețuirea pacienților s-a calculat folosind curba de supraviețuire Kaplan Meier, utilizând MedCalc, versiunea 11.6. Datele au fost considerate a fi semnificative statistic la o valoare a parametrului $p < 0,05$.

REZULTATE

În tabelul I sunt rezumate datele obținute în urma examinărilor preprocedurale. Vârsta medie de diagnostic a pacienților fost de 62,19 ani. Repartiția pe sexe a fost inegală, populația majoritară a fost reprezentată de bărbați, în procent de 71%. Din punct de vedere al gradului de afectare hepatică și al stadiului tumoral, pacienții tratați ablativ au fost în stadii mai avansate.

În tabelul II este reprezentat tipul de rezecție chirurgicală efectuat. După cum se observă, au predominat rezecțiile minim invazive.

Recurența locală a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților tratați ablativ, 57,8%, comparativ cu 8,89% la pacienții tratați chirurgical ($p = 0,0032$), vezi tabelul III.

Tabel I. Caracteristicile celor 2 grupe de pacienți. Datele sunt prezentate în procente (%) \pm deviația standard; medie \pm deviația standard.

Variable		Ablație percutană (n = 45)	Rezecție chirurgicală (n = 45)
Sex	Masculin	30 (66,7%)	34 (75,6%)
	Feminin	15 (33,4%)	17 (37,8%)
Vârstă		62,9 \pm 9,66 (44-80)	61,2 \pm 9,64 (39-77)
Ciroza A / B / C		42 (93,3%)	43 (95,6%)
Număr tumori	Unică	26 (57,8%)	32 (71,1%)
	Multiple	19 (42,2%)	13 (28,9%)
Localizare	1 lob	36 (80%)	39 (86,7%)
	Ambii lobi	9 (20%)	6 (13,3%)
Dimensiunea tumorii (cm)		2,64 \pm 0,9 (0,6-4,7)	3,62 \pm 1,40 (1,7-5)

Tabelul II. Tipul de rezecție hepatică efectuată în cura operatorie.

TIP REZECȚIE	NUMĂR PACIENȚI
Hepatectomie dreaptă	2
Lobectomie stângă	6
Tumorectomie	8
Segmentectomie	12
Rezecție atipică	17

Tabel III. Recurența locală în fiecare grup.

Recurența	Ablația percutană (n=45)	Rezecție (n=45)	p
Număr cazuri	26	4	0,0032
Procent	57,8 %	8,89 %	

În ceea ce privește recurența în grupul A, după cum se observă în tabelul IV, aceasta a fost mai crescută în subgrupul pacienților tratați percutan cu alcool.

Tabel IV. Recurența locală pentru pacienții tratați ablativ în funcție de tipul de ablație.

Tip ablație percutană	Număr pacienți tratați	Rata recurență
ARF	8	3
PEI	37	24

Numărul pacienților care au avut complicații post intervențional a fost superior în grupul B, comparativ cu cel al pacienților din grupul A (24,4% față de 4,44%). Tipurile de complicații apărute postrezecție chirurgicală sunt reprezentate în Fig. 1.

Complicațiile apărute postablație percutană au fost minore: durere locală (6 pacienți), reacție pleurală (1 pacient), febră (3 pacienți).

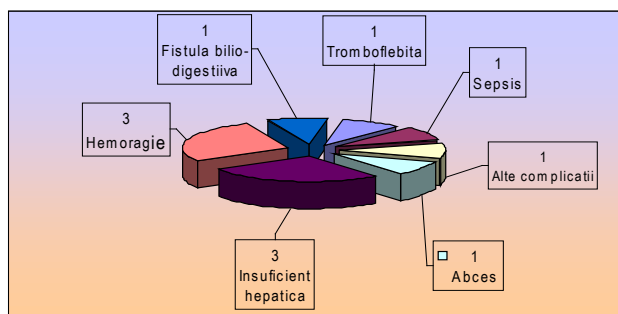


Fig. 1. Tipul de complicații apărute post cură operatorie.

În ceea ce privește zilele de spitalizare, în grupul B media a fost de $12,4 \pm 4,60$ (2-24) de zile. Pacienții din grupul A au avut o medie a zilelor de spitalizare de $6,71 \pm 3,31$ (2-18) zile. Acest lucru se datorează atât recuperării mai lente, cât și a complicațiilor care au prelungit spitalizarea.

Din punct de vedere al costurilor pe care le implică spitalizarea, după cum se poate observa în tabelul V, acestea sunt mai ridicate pentru pacienții din grupul B. Costurile de spitalizare s-au obținut de la departamentul financiar al Institutul de Gastroenterologie, Cluj-Napoca.

Tabel V. Costurile unei zile de spitalizare, în funcție de tipul de intervenție.

Grup	Analize preoperatorii	Ziua 2 intervenție	Ziua 3 post intervențional	Total
A-PEI	116 RON	268 RON	188 RON	572 RON
A-ARF	116 RON	303 RON	188 RON	607 RON
B	116 RON	303 RON	303 RON	722 RON

Perioada medie de urmărire a pacienților fost de 39 luni pentru grupul A și de 47 luni pentru grupul B. Ratele de supraviețuire la 1, 2, 3, 4 și 5 ani, în grupul pacienților tratați ablativ, au fost de 95,5%, 86,7%, 66,7%, 62% respectiv 57,7%, iar în grupul pacienților tratați chirurgical au fost de 91,1%, 84,4%, 71,1%, 64,4% respectiv 62,2%. La un nivel de 5% din semnificație, ratele de supraviețuire după intervenția chirurgicală nu au fost mai bune decât ratele de supraviețuire după ablația percutanată ($p=0,4119$) (tabel VI, Fig. 2).

Tabel VI. Supraviețuirea pacienților la 1, 2, 3, 4, 5 ani post tratament în ambele grupe.

Supraviețuire (ani)	Ablație percutană (n=45)	Chirurgie (n=45)	
			$p=0,4119$
1	43 (95,5%)	41 (91,1%)	
2	39 (86,7%)	38 (84,4%)	
3	30 (66,7%)	32 (71,1%)	
4	28 (62,2%)	29 (64,4%)	
5	26 (57,7%)	28 (62,2%)	

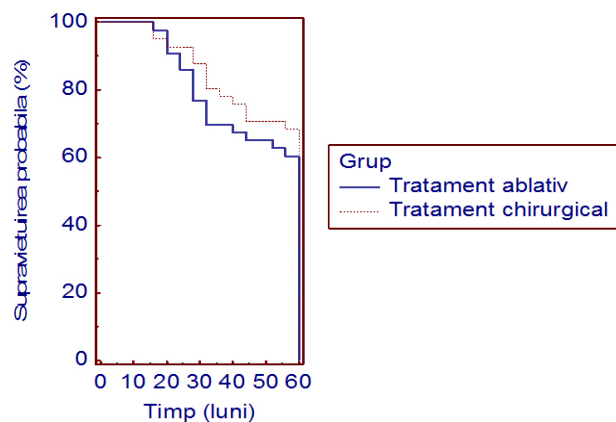


Fig. 2. Curba de supraviețuire Kaplan Meier pentru ambele grupe de pacienți, în funcție de tipul de tratament efectuat.

DISCUȚII

Tratamentul HCC-ului în cazul pacienților cirofici a fost și este în continuare o provocare. Conform ghidurilor EASLD, pacienții diagnosticați cu HCC (1-3 leziuni <5 cm) și ciroză compensată au indicație pentru rezecție chirurgicală [9]. Cu toate că rezultatele postoperatorii sunt bune, atât în ceea ce privește recurența locală, cât și supraviețuirea la 5 ani, o problemă importantă este rata de mortalitate postoperatorie. Studiile recente indică o mortalitate postoperatorie cuprinsă între 4-29%, în funcție de scorul MELD (Model for End-Stage Liver Disease) [10]. Prin rata scăzută de recurență posttratament, numărul mic de complicații și durata redusă de spitalizare, tratamentul ablativ percutan și-a câștigat dreptul de a fi inclus în categoria terapiilor cu intenție curativă. Astfel, în cazul în care există afecțiuni asociate, ce cresc riscul operator la mai mult de 3%, tratamentul ablativ percutan este o opțiune [9]. Dezavantajele acestor terapii ablativă sunt reprezentate de recurența mai crescută și intervalul liber de boală mai redus. Trebuie menționat faptul că, în cadrul acestui tip de tratament, în funcție de tipul de ablație, există o variabilitate destul de mare a ratei de recurență și intervalului liber de boală. În 2009, Bouza et al. [11] au publicat o metanaliză în care s-au analizat eficiența și siguranța ARF, comparativ cu PEI. În urma analizei datelor a 6 studii, Bouza et al. au arătat superioritatea ARF față de PEI, atât în ceea ce privește supraviețuirea, cât și numărul redus de recurențe (RR: 0,37, 95%CI: 0,23–0,59). În același timp, numărul complicațiilor a fost mai mare la pacienții tratați ARF, cu mențiunea că rata complicațiilor majore a fost similară (RR: 1,85, 95% CI: 0,68–5,01). În 2010, Zhou et al. [12] au publicat o metanaliză în care s-au analizat comparativ ARF și rezecția chirurgicală, din punct de vedere al supraviețuirii. Rezultatele obținute au arătat, pentru pacienții cu HCC >3 cm, superioritatea rezecției chirurgicale în ceea ce privește supraviețuirea la 5 ani și rata scăzută de recurență locală. În aceeași metanaliză s-a demonstrat că nu există diferență,

în ceea ce privește mortalitatea, între cele 2 metode de tratament pentru pacienții cu HCC <3 cm. În literatură, supraviețuirea la 5 ani fost raportată ca variind între 27,8% și 75% pentru pacienții tratați chirurgical, respectiv între 33% și 70% pentru pacienții tratați prin ablație cu radiofrecvență [13-16]. În studiul nostru, supraviețuirea la 5 ani a pacienților tratați chirurgical a fost de 57%, respectiv de 62% în grupul pacienților tratați ablativ. Acest rezultat se înscrie în intervalul studiilor mai sus menționate. **Numărul mare de recidive locale pe care l-a avut grupul A (57,8%), în comparație cu rezultatele din literatură 7-24 % [17], îl explicăm prin numărul mare de pacienți tratați prin ablație cu PEI (34 pacienți). Cu toate că recurența a fost mai mare în grupul pacienților tratați ablativ, supraviețuirea pacienților a fost similară în cele două grupuri. O explicație pentru aceste rezultate ar fi faptul că decesul pacienților în cele din urmă s-a datorat decompensării bolii de bază. Având în vedere numărul mic al pacienților din acest studiu, sunt necesare studii mai ample care să confirme acest lucru.**

În studiul nostru, pacienții tratați ablativ au avut o medie a zilelor de spitalizare de 6,71±3,31 (2-18 zile), respectiv media zilelor de spitalizare a pacienților tratați chirurgical a fost de 12,4±4,60 (2-24) zile. Vivarelli et al. [18] au raportat în studiul lor o medie a zilelor de spitalizare de 1 (1-8 zile) pentru pacienții tratați ablativ și o medie de 9 zile (2-72 zile) pentru cei tratați chirurgical. Numărul mai mare de zile de spitalizare pe care l-au avut pacienții din studiu nostru se datorează atât faptului că examinările preprocedurale se desfășoară pe parcursul a 2-3 zile, cât și faptului că pacienții beneficiază de monitorizare postprocedurală 2 zile.

CONCLUZII

În urma acestui studiu, am ajuns la concluzia că ablația percutană este o metodă relativ ieftină, eficientă și sigură, care poate fi folosită ca alternativă pentru tratamentul cu intenție curativă. În ceea ce privește pacienții cu funcția hepatică alterată și cu morbidități asociate, putem opta ca primă intenție pentru ablația percutană cu alcool.

Limitele studiului

Este un studiu retrospectiv, cu un număr relativ redus de pacienți. O altă limită, pe care o are acest studiu, este faptul că pentru pacienții din grupul B s-au folosit 2 metode de tratament, cu rezultate diferite în ceea ce privește rata de recurență și supraviețuirea. Cu toate acestea, considerăm că aceste limite nu au influențat semnificativ rezultatele studiului.

Bibliografie

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.

2. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*, 1999; 19:271-285.
3. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med*, 2003; 139:817-823.
4. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:519-524.
5. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona—2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 2001;35: 421-430.
6. Ballem N, Berber E, Pitt T, Siperstein Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up. *HPB (Oxford) A* 2008; 10:315-320.
7. Liu Z, Zhou Y, Zhang P, Qin H. Meta-analysis of the therapeutic effect of hepatectomy versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2010; 20:130-140.
8. Sugiura N, Takara K, Ohto M. et al. Percutaneous intratumoral injection of ethanol under ultrasound imaging for treatment of small hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatol Jpn*, 1983; 24:920-923.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2005; 42:1208-1236.
10. Yun Ku Cho, Rhim H, Noh S. Meta-analysis and systematic reviews. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: A systematic review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2011; 26:1354-1360.
11. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R. et al. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*, 2009; 9:31.
12. Zhou Y, Zhao Y, Li B. et al. Meta-analysis of Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma. *BMC Gastroenterol*, 2010; 10 (78).
13. Hiraoka A, Horiike N, Yamashita Y, et al. Efficacy of radiofrequency ablation therapy compared to surgical resection in 164 patients in Japan with single hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm, along with report of complications. *Hepatogastroenterology*, 2008; 55:2171-2174.
14. Abu-Hilal M, Primrose JN, Casaril A, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of small unifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*, 2008; 12:1521-1526.
15. Delis SG, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, et al. Hepatic resection for large hepatocellular carcinoma in the era of UCSF criteria. *HPB (Oxford)* 2009; 11:551-555.
16. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252:903-912.
17. Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma *British Journal of Surgery*, 2011; 98: 1210-1224.
18. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg*, 2004;240: 102-107.