

Long-term outcome of radiofrequency thermal ablation (RFA) of liver metastases from colorectal cancer (CRC): size as the leading prognostic factor for survival

Risultati a lungo termine della termoablazione con radiofrequenze (RFA) di metastasi epatiche da carcinoma colo-rettale (CRC): le dimensioni si confermano il primo fattore prognostico

A. Veltri¹ • T. Guarnieri¹ • C. Gazzera² • M. Busso¹ • F. Solitro¹ • G. Fora³ • P. Racca³

¹Istituto di Radiologia, Università di Torino, Facoltà San Luigi Gonzaga, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano Torino, Italy

²Istituto di Radiologia Diagnostica e Interventistica, Università di Torino, Via Genova 3, 10126 Torino, Italy

³SSCVD Colo-Rectal Cancer Unit, Medical Oncology 1, AOU San Giovanni Battista, C.so Bramante 88, 10126 Torino, Italy

Correspondence to: A. Veltri, Tel.: +39-335-7829906, Fax: +39-011-9026303, e-mail: andrea.veltri@unito.it

Received: 23 April 2011 / Accepted: 14 July 2011 / Published online: 19 March 2012

© Springer-Verlag 2012

Abstract

Purpose. The aim of this study was to review some prognostic factors for survival after radiofrequency ablation (RFA) of metastases from colorectal cancer (CRC).

Materials and methods. From 1996 to 2009, 262 patients with metastases from CRC were treated with RFA. Fourteen were lost to follow-up. The following predictors were analysed in the remaining 248: synchronous/metachronous metastases, single/multiple metastases, diameter of largest metastasis and absence/presence of extrahepatic metastases. Survival was measured from the date of metastasis diagnosis and from the date of RFA.

Results. Survival at 1, 2, 3 and 5 years was 93%, 78%, 62% and 35% from metastasis diagnosis, and 84%, 59%, 43% and 23% from the date of RFA. Median survival was 41 months in patients with largest metastasis ≤ 3 cm and 21.7 months for those with metastases > 3 cm ($p=0.0001$); survival increased to 45.2 months in patients with largest metastasis ≤ 2.5 cm and fell to 18.5 months in those with metastasis > 3.5 cm. Median survival of patients with extrahepatic metastases was significantly lower than that of patients without extrahepatic disease (23.3 vs. 32.6 months, $p=0.018$).

Conclusions. In light of our long-term results obtained with commonly used equipment, small lesion size (diameter of largest lesion ≤ 3 or 2.5 cm) proved to be the most favourable prognostic factor for survival in patients

Riassunto

Obiettivo. Scopo del nostro lavoro è stato rivalutare alcuni predittori di sopravvivenza nella termoablazione con radiofrequenze (RFA) delle metastasi da carcinoma colo-rettale (CRC).

Materiali e metodi. Tra il 1996 e il 2009 abbiamo trattato con RFA 262 pazienti con metastasi da CRC. Quattordici sono stati persi al follow-up; in 248 sono stati analizzati i seguenti predittori: metastasi sincrone/metacrone, metastasi unica/multiple, diametro della metastasi principale, assenza/presenza di metastasi extraepatiche. Le sopravvivenze sono state calcolate dalla data di diagnosi di metastasi e da quella della RFA.

Risultati. La sopravvivenza a 1, 2, 3, 5 anni è stata 93%, 78%, 62%, 35% dalla diagnosi di metastasi, e 84%, 59%, 43%, 23% dalla RFA. Nei pazienti con metastasi principale ≤ 3 cm la sopravvivenza mediana è stata 41 mesi vs. 21,7 di quelli con > 3 cm ($p=0,0001$), ma in quelli $\leq 2,5$ cm è salita a 45,2 mesi e in quelli $> 3,5$ cm è scesa a 18,5. La sopravvivenza mediana dei pazienti con metastasi extraepatiche è stata significativamente inferiore a quelli senza (23,3 vs. 32,6 mesi, $p=0,018$).

Conclusioni. Alla luce dei nostri risultati a lungo termine, ottenuti con le apparecchiature comunemente utilizzate negli ultimi anni, le piccole dimensioni (diametro della lesione principale ≤ 3 o 2,5 cm) si confermano il fattore prognostico più favorevole per la sopravvivenza dei pazienti con metastasi epatiche da CRC sottoposti a RFA.

with CRC metastases to the liver treated with RFA. This conclusion is probably related to the possibility of obtaining radical ablation and points to the usefulness of devices allowing ablation of larger volumes. In the presence of extrahepatic metastases, RFA has less impact on survival, even though it is potentially useful in patients at a higher risk of death due to hepatic rather than extrahepatic metastases.

Keywords Colorectal cancer · Liver metastases · Radiofrequency thermal ablation · Survival · Interventional oncology

Questa conclusione è molto probabilmente riconducibile alla possibilità di un'ablazione radicale e induce a prospettare l'utilità di apparecchiature in grado di aumentare il volume di ablazione. La RFA in presenza di metastasi extraepatiche è meno efficace in termini di sopravvivenza, ma potenzialmente utile nei pazienti a minor rischio di decesso per le metastasi extra-epatiche rispetto a quelle epatiche.

Parole chiave Carcinoma coloretale · Metastasi epatiche · Termoablazione con radiofrequenze · Sopravvivenza · Oncologia interventistica

Introduction

Worldwide, at least one million new cases of colorectal cancer (CRC) are diagnosed each year, leading to >500,000 deaths [1]. The disease is the third cause of cancer-related death in the United States (around 150,000 new cases and >52,000 deaths yearly) [2] and UK, and the fourth cause of death at a global level [1]. According to the staging criteria of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), the presence of hepatic metastases determines a stage IV disease, which is associated with a highly unfavourable prognosis and a mean survival of 6–12 months if untreated [3]. In fact, several studies on the natural course of metastases (when not completely ablated) report 5-year survival rates of 0–2.5%, whereas radical ablation has been shown to be effective in the treatment of liver metastases from CRC [4, 5]. Therefore, metastases remain the leading cause of death from CRC [6], and surgery is the gold standard treatment.

At the time of initial diagnosis, only a minority of patients fulfil the criteria for radical surgery in terms of resectability, hepatic functional reserve, and performance status [3]. This has led to the development of minimally invasive techniques, in particular, imaging-guided percutaneous approaches, as a valuable therapeutic alternative for the multimodal treatment of liver metastases in all settings in which radical surgery is precluded. One such therapy is radiofrequency thermal ablation (RFA) [7]. RFA is now a common option for treating liver metastases from CRC and is increasingly used as an adjunct to liver resection or as an alternative to it when surgery is not feasible. Since its introduction, RFA has proven to be a highly versatile technique [8] that rapidly became popular for treating extrahepatic cancer as well [9], thanks to its minimal invasiveness and well-proven safety. The large number of recent papers on the topic attests to the growing interest in this method [10, 11]. This paper presents our experience with RFA of liver metastases from CRC and highlights the safety and benefits of the technique in terms of increased survival.

Introduzione

Ogni anno vengono diagnosticati almeno 1 milione di nuovi casi di cancro del colon-retto nel mondo, che causano oltre 500000 morti [1]; tale neoplasia è la terza causa di morte cancro-correlata negli Stati Uniti (circa 150000 nuovi casi per anno e più di 52000 decessi) [2] e nel Regno Unito, e la quarta a livello mondiale [1]. Secondo i criteri di stadiazione del cancro dell'American Joint Committee, la presenza di metastasi epatiche comporta la classificazione della malattia in stadio IV, che è associato a una prognosi molto sfavorevole, con un tempo medio di sopravvivenza di 6–12 mesi senza trattamento [3]. Infatti, diversi studi sulla storia naturale delle metastasi (quando non completamente asportate) riportano tassi di sopravvivenza a 5 anni tra lo 0% e il 2,5%, mentre lo stesso presupposto rende l'ablazione radicale efficace nella cura delle metastasi epatiche da cancro del colon-retto [4, 5]. Pertanto lo sviluppo di metastasi rimane la principale causa di morte per carcinoma del colon-retto [6] e la chirurgia è il gold standard nel trattamento delle metastasi stesse.

Purtroppo, al momento della diagnosi iniziale solo una minoranza di pazienti soddisfa i criteri necessari per essere sottoposta a un intervento chirurgico radicale, sia in termini di resecabilità e di riserva epatica, sia riguardo il performance status del paziente [3]. Per questo motivo, sono state sviluppate tecniche minimamente invasive, in particolare con approccio percutaneo guidato dall'imaging, come valida alternativa terapeutica nei trattamenti multimodali delle metastasi epatiche in tutte quelle situazioni in cui non sia possibile una chirurgia radicale; queste terapie includono l'ablazione termica con radiofrequenze (RFA) [7]. L'RFA è oggi un'opzione di trattamento delle metastasi epatiche da cancro del colon-retto diffusa in tutto il mondo, utilizzata con sempre maggiore frequenza come procedura complementare alla resezione epatica o come alternativa a essa nei casi in cui la chirurgia non sia possibile. Dalla sua introduzione, l'RFA ha dimostrato di essere una tecnica molto versatile [8] e il suo uso si è diffuso rapidamente, anche per il trattamento del cancro a

Materials and methods

From March 1996 to January 2009, we performed RFA of liver metastases from CRC on 262 patients, for a total of 458 lesions treated. Each patient underwent multidisciplinary assessment by a surgeon, an oncologist and an interventional radiologist. The technical decision to perform RFA was made jointly by the surgeon and the interventional radiologist. Consistent with the literature, all metastases treated with RFA had been judged to be unresectable for reasons relating to patient or lesion characteristics: contraindications to general anaesthesia (deterioration of general condition and/or cardiorespiratory disease), insufficient hepatic functional reserve, presence of extrahepatic metastases, recurrence after hepatectomy, progression of liver disease during systemic chemotherapy or location of hepatic lesions at sites deemed unresectable by the surgeon [3, 12, 13].

Preoperative assessment included abdominal contrast-enhanced computed tomography (CT) and liver ultrasound (US) in all cases. All patients underwent US-guided percutaneous or laparotomic RFA, except one case of CT-guided percutaneous RFA; in almost all cases, the decision to opt for a laparotomic approach was dictated by the need to resect the primary tumour and/or other metastases simultaneously. Contrast-enhanced US was sometimes used to better depict isoechoic lesions during the procedure.

The results of RFA were assessed by contrast-enhanced CT at 1, 6 and 12 months to depict any remaining tumoural tissue at the margins of the ablation zone; additional US, CT and positron-emission tomography-CT (PET-CT) studies were acquired to diagnose subsequent tumour progression. Outcomes were calculated on the basis of patient survival at the most recent follow-up visit or at death due to disease progression or other causes.

Each patient provided informed consent before the procedure. The study was conducted according to the guidelines for retrospective reviews established by the institutional review board of our hospital.

Patients and lesions

Analysis of the data extracted from our institute's database allowed us to identify the following variables for each of the patients treated: gender and age; time of onset of metastases (synchronous or metachronous); number (single or multiple), location and size (largest diameter in mm) of liver metastases; presence of other metastases prior to treatment (including nodal metastases); complications during or after the procedure; any other therapy, including systemic second- or third-line chemotherapy, in most cases following the 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX) or 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) regimen with

livello extraepatico [9], grazie alla sua minima invasività e ben dimostrata sicurezza. La vasta letteratura scientifica pubblicata su questo tema negli anni scorsi dimostra un crescente interesse per questa metodica [10, 11]. In questo lavoro intendiamo presentare l'esperienza maturata a partire dal 1996 nel nostro Istituto nel trattamento con RFA delle metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto, cercando di evidenziare la sicurezza di questa tecnica e i benefici in termini di aumento della sopravvivenza che essa può apportare.

Materiali e metodi

Tra marzo 1996 e gennaio 2009, 262 pazienti sono stati sottoposti, presso il nostro istituto, a RFA per metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto, per un totale di 458 lesioni trattate. Ogni paziente è stato valutato congiuntamente da un chirurgo, un medico oncologo e un radiologo interventista. La decisione tecnica di eseguire un trattamento RFA è stata concordata tra il chirurgo e il radiologo interventista. In accordo con la letteratura, tutte le metastasi trattate con RFA erano state giudicate non passibili di intervento chirurgico per motivi legati al paziente o alle lesioni: controindicazioni all'anestesia generale (compromissione generale e/o problemi cardio-respiratori), insufficiente riserva epatica, presenza di metastasi extraepatiche, recidiva dopo epatectomia, progressione della malattia epatica in corso di chemioterapia sistemica, localizzazione delle lesioni epatiche in siti giudicati non reseccabili dal chirurgo [3, 12, 13].

Nella valutazione pre-procedurale sono sempre state effettuate una tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (MdC) dell'addome e un'ecografia epatica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RFA ecoguidata con approccio percutaneo o laparotomico, tranne un caso di RFA percutanea TC-guidata; la decisione di preferire un approccio laparotomico è stata quasi sempre dettata dalla necessità di reseccare contemporaneamente il tumore primitivo e/o altre metastasi. L'ecocontrastografia è stata talvolta utilizzata per visualizzare meglio le lesioni isoecogene nel corso della procedura.

Il risultato della RFA è stato valutato mediante TC con MdC a 1, 6 e 12 mesi dalla procedura per evidenziare eventuale tessuto tumorale residuo alla periferia della zona di ablazione; ulteriori controlli ecografici, TC e tomografia ad emissione di positroni (PET)-TC sono stati eseguiti nel tempo al fine di diagnosticare successive progressioni tumorali. L'outcome della malattia è stato calcolato in base alla sopravvivenza del paziente alla data dell'ultimo controllo o alla morte a causa della progressione della malattia o per altre cause.

Ogni paziente ha sottoscritto il consenso informato prima della procedura. Lo studio è stato completato secondo le linee guida per le analisi retrospettive del comitato istituzionale di revisione del nostro ospedale.

or without associated target therapies; time of death or end of observation.

Of the 262 patients treated, 155 were men (59.2%) with a mean age of 66.2 (median 67.6) years, and 107 were women (40.8%) with a mean age of 66.1 (median 67.8) years. At the time of the first RFA treatment, mean age was 66 (median 67; range 30–89) years.

In 133 patients, metastases were synchronous (50.8%) and in 129 metachronous (49.2%). Among the former, 71 had solitary lesions (53.4%) and 62 multiple lesions (46.6%); among the latter, 83 had solitary lesions (64.3%) and 46 multiple lesions (35.7%), for a total of 154 patients with solitary metastases (58.8%) and 108 with multiple lesions (41.2%) at the time of RFA. It was the first metastasis in 107 patients, whereas 102 had already developed liver metastases (though not extrahepatic) treated by means other than RFA.

Extrahepatic metastases were detected before RFA treatment in 51 patients (19.5%), occasionally at more than one site: 27 pulmonary, 14 peritoneal, 4 nodal at the hepatic hilum, 3 osseous, 1 cerebral, 1 retroperitoneal, 1 right adrenal, 1 peritoneal in the right iliac fossa, 1 diaphragmatic and 1 uterine. One patient was also affected by multiple myeloma and another by urothelial neoplasm of the bladder.

Prior to RFA, all patients had undergone the standard treatment protocols in use at the time: whenever possible, they had undergone partial hepatectomy. Regarding the systemic chemotherapy protocols, until 2000, patients had mainly been treated with 5-fluoruracil alone, from 2001 with FOLFOX/FOLFIRI combinations and from 2004 with additional target therapies as well. A total of 458 lesions received at least one RFA session; of these, 36 were retreated in a second session (7.9%) owing to persistence of residual tumour. Mean lesion diameter was 2.7 (median 2.5) cm. In particular, 321 metastases (70.1%) had a diameter of ≤ 3 cm, and 137 (29.9%) a diameter > 3 cm. Each patient was assessed according to the diameter of his or her main metastasis at the time of RFA. RFA was performed percutaneously in 243 patients and during laparotomy in 19 (426 versus 32 lesions). Of the 36 lesions retreated because of residual tumour, 33 were treated percutaneously and 3 during laparotomy.

Equipment

RFA was performed with cool-tip electrodes in the first 14 treatments (Radionics, Burlington, MA, USA) and with multitined RITA StarBurst (RITA Medical Systems, Inc., Mountain View, CA, USA) and LeVeen (Boston Scientific, Waltham, MA, USA) electrodes in the following 249 and 195 lesions, respectively. The ablation algorithm is based on delivered energy for the Radionics system, temperature for the RITA system and tissue impedance for the Boston

Pazienti e lesioni

Analizzando i dati estratti dal database del nostro istituto, per ogni paziente trattato sono state identificate le seguenti variabili: il sesso e l'età; il tempo di esordio delle metastasi (sincrone o metacrone); il numero (unica o multiple), la localizzazione e la dimensione (diametro massimo in mm) delle metastasi epatiche; la presenza di altre metastasi pre-trattamento (comprese le metastasi linfonodali); le complicanze durante o dopo la procedura; altre eventuali terapie (incluse chemioterapie sistemiche di seconda o terza linea, nella maggior parte dei casi con schema FOLFOX/FIRI abbinato o meno a target therapies); la data del decesso o la data di fine di osservazione.

Dei 262 pazienti trattati, 155 erano maschi (59,2%) con un'età media di 66,2 anni (mediana 67,6 anni) e 107 femmine (40,8%) con un'età media di 66,1 anni (mediana, 67,8 anni). Al momento della prima RFA l'età media generale era di 66 anni (mediana, 67anni, range 30–89 anni).

In 133 pazienti, le metastasi erano sincrone (50,8%) e in 129 metacrone (49,2%). Tra i primi, 71 avevano lesioni solitarie (53,4%) e 62 lesioni multiple (46,6%), mentre tra i secondi sono state diagnosticate 83 lesioni solitarie (64,3%) e 46 multiple (35,7%), per un totale di 154 pazienti con metastasi solitarie (58,8%) e 108 con lesioni multiple al momento del trattamento (41,2%). Centosette pazienti non avevano avuto in precedenza metastasi, mentre 102 pazienti avevano già avuto metastasi epatiche (ma non extra-epatiche) trattate non mediante RFA.

In 51 pazienti (19,5%) erano state invece rilevate anche lesioni metastatiche extraepatiche prima del trattamento con RFA, a volte in più di una sede: 27 polmonari, 14 peritoneali, 4 linfonodali all'ilo epatico, 3 ossee, 1 cerebrale, 1 retroperitoneale, 1 surrenalica destra, 1 peritoneale in fossa iliaca destra, 1 diaframmatica e 1 uterina. Un paziente era affetto anche da mieloma multiplo e un altro da neoplasia uroteliale vescicale.

Tutti i pazienti avevano ricevuto come trattamenti antecedenti l'RFA i protocolli di terapia standard relativi al proprio periodo: quando possibile erano stati sottoposti a epatectomie parziali e, per quanto riguarda i protocolli di chemioterapia sistemica, fino al 2000 erano stati trattati prevalentemente col solo 5-fluoruracile, dal 2001 con associazioni FOLFOX/FIRI e dal 2004 anche con combinazioni con target therapies. Quattrocentocinquantesette lesioni hanno subito almeno una sessione di RFA; tra queste, 36 sono state trattate nuovamente in una seconda sessione (7,9%) a causa della persistenza di tessuto tumorale residuo. Il diametro medio delle lesioni trattate è stato 2,7 cm (mediana 2,5 cm). In particolare, 321 metastasi (70,1%) avevano diametro inferiore o uguale a 3 cm e 137 (29,9%) diametro superiore a 3 cm. Ogni paziente è stato associato al diametro della sua metastasi principale al momento della RFA. L'RFA è stata eseguita per via percutanea in 243 pazienti e durante laparotomia in 19 (426 versus 32 lesioni). Delle 36 lesioni sottoposte a nuovo trattamento a causa della per-

Scientific system. Depending on the generators available (with maximum power rising from 50 to 200 W over the years), ablation time ranged from 7 to 20 min. The choice of equipment was related to availability rather than to other variables.

Before the procedure, all patients underwent routine laboratory tests, with particular attention being paid to coagulation, which was corrected in the few cases of thrombocytopaenia, antiplatelet therapy or increased INR. All percutaneous RFA were performed in a sterile environment under US guidance (except for the CT-guided case mentioned above) with the patient under constant monitoring. A local anaesthetic was administered at the needle entry point and under conscious sedation; patients treated during laparotomy necessarily required general anaesthesia.

Adverse events

Complications were considered both in terms of absolute number and of percentage, subdivided according to the Society of Interventional Radiology (SIR) classification into minor and major (requiring surgical intervention or radiological manoeuvres, blood transfusion, significant medical therapies or longer hospital stay), and stratified on the basis of the technique used (percutaneous or intraoperative).

Survival

Survival, expressed in months, was calculated for each patient from the date of diagnosis of liver metastases and RFA treatment (often significantly delayed relative to the diagnosis of metastasis because of the use of other treatments) until death or the end of our observation period. In both cases, we calculated overall survival curves and stratified them according to the possible prognostic factors represented by patient and lesion variables.

Statistical analysis

All variables were entered into a Microsoft Excel spreadsheet (Microsoft, Inc., Redmond, WA, USA) for processing by dedicated statistical analysis software (SAS version 8; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). The statistical analysis did not consider 14 patients (with a total of 18 lesions) who were lost to follow-up after RFA (due to refusal to participate or inability to locate). A cutoff point was applied to continuous variables (e.g. main lesion diameter for each patient) so as to convert them into a dimensional scale corresponding to the categories used in the literature or to create subgroups. Univariate analysis was used to describe the differences between groups defined on the basis of the features mentioned above. Multivariate analysis was not performed, as the covariates available were too few and

sistenza di tessuto tumorale residuo, 33 sono state trattate con tecnica percutanea e 3 durante laparotomia.

Apparecchiature

Per eseguire l'RFA sono stati usati ago-elettrodi cool-tip nei primi 14 trattamenti (allora Radionics, Burlington, MA, USA) ed elettrodi multitined RITA StarBurst (RITA Medical Systems, Inc., Mountain View, CA, USA) e LeVeen (Boston Scientific, Waltham, MA, USA) nelle successive 249 e 195 lesioni, rispettivamente. L'algoritmo di ablazione si basa sull'energia liberata per il sistema Radionics, sulla temperatura per il sistema RITA e sull'impedenza dei tessuti per il sistema Boston Scientific. Anche a seconda dei generatori a disposizione (con potenza massima cresciuta, nel corso degli anni, da 50 a 200 W), il tempo per ogni ablazione è variato da 7 a 20 min. La scelta delle apparecchiature utilizzate è stata legata alla loro disponibilità piuttosto che ad altre variabili.

Prima di eseguire la procedura, per tutti i pazienti sono stati effettuati esami laboratoristici di routine, con particolare attenzione alla coagulazione, che è stata corretta nei rari casi di piastrinopenia, terapia antiaggregante o aumentato international normalized ratio (INR). Tutte le RFA percutanee sono state eseguite sotto guida ecografica (salvo il caso TC-guidato sopra citato), con il paziente monitorato, in ambiente sterile, effettuando l'anestesia locale nel sito di infissione dell'ago-elettrodo e in sedazione cosciente; i casi eseguiti durante laparotomia, ovviamente, hanno comportato l'anestesia generale.

Eventi avversi

Le complicanze sono state considerate sia nel numero assoluto sia in percentuale, suddivise in accordo con la classificazione della Society of Interventional Radiology (SIR) in minori e maggiori (ovvero che hanno reso necessari interventi chirurgici o manovre radiologiche, trasfusioni di sangue, significative terapie mediche o una più lunga ospedalizzazione), e stratificate in base alla tecnica utilizzata (percutanee o intraoperatorie).

Sopravvivenza

La sopravvivenza, espressa in mesi, è stata valutata per ogni paziente sia dalla data della diagnosi delle metastasi epatiche, sia dalla data del trattamento con RFA (spesso eseguito a significativa distanza dalla diagnosi di metastasi per il precedente impiego di altre terapie), fino al decesso o alla fine della nostra osservazione. In entrambi i casi sono state calcolate le curve di sopravvivenza, totali e stratificate per i possibili fattori prognostici costituiti dalle caratteristiche dei pazienti e delle lesioni sopra elencate.

Analisi statistica

Tutte le variabili sono state inserite in un foglio di calcolo

unequally distributed among groups to allow for stable modelling. The chi-square or Fisher exact test was used to compare proportions for qualitative variables. Overall survival and survival stratified for the possible prognostic factors were described using the Kaplan-Meier method. The difference between groups was determined using the log-rank test. A p value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

Treatment with RFA was technically feasible in all cases (100% technical success). There was no case of death caused by direct complications. Mean follow-up time from ablation (until death or end of observation) was 26.4 (median 19.2; range 2.4–129.6) months.

Adverse events

After the first RFA, adverse events directly or indirectly related to the procedure were observed in 7.3% of patients (18/248) and in 5.2% of lesions (23/440). Only three patients developed major complications (1.2%): one infected biloma that was drained percutaneously; one segmental biliary dilatation followed by cholangitis and biliobronchial fistula that was treated with biliary drainage; and one haemoperitoneum that required transarterial embolisation and blood transfusion. The remaining 15 patients had one or more minor complications that did not require any type of intervention: there were 3 cases of mild haemoperitoneum (not requiring transfusion), 4 clinically insignificant biliary dilatations, 4 of persistent pain, 3 of hyperthermia that lasted for several days, and 1 of subcapsular fluid collection that resolved spontaneously.

None of the patient-, lesion-, or procedure-related variables was predictive of complications; in particular, there was no difference in the mean size of lesions that developed adverse postprocedural events compared with the size of lesions that developed no complications (both 2.7 cm). In the 36 cases of retreatment due to residual tumour or local relapse, 4 complications occurred (11.1%), two of which were major: one surgical haemoperitoneum with iatrogenic seeding of neoplastic tissue at the level of the abdominal wall, and one abdominal wall phlegmon caused by a perforation concealed by the adjacent colon.

Survival

Overall survival at 1, 2, 3 and 5 years was 93%, 78%, 62% and 35% from the time of metastasis diagnosis and 84%, 59%, 43% and 23% from the time of RFA treatment. Median survival was 46 months from metastases diagno-

Microsoft Excel (Microsoft, Inc., Redmond, WA, USA) per essere utilizzate dal software SAS dedicato all'analisi statistica (SAS versione 8; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Per quanto riguarda l'analisi statistica dei risultati della procedura, 14 pazienti sono stati esclusi (per un totale di 18 lesioni) in quanto persi al follow-up dopo la RFA (per irraggiungibilità o rifiuto di ulteriori esami). È stato applicato un cut-point per le variabili di tipo continuo, per esempio il diametro della lesione principale in ogni paziente, per convertirle in una scala dimensionale corrispondente alle categorie utilizzate in letteratura o creare sottogruppi. È stata utilizzata un'analisi univariata per descrivere le differenze tra i gruppi definiti in base alle caratteristiche sopra elencate. L'analisi multivariata non è stata eseguita dal momento che le covariate disponibili erano troppo poche e distribuite in modo diseguale tra i vari gruppi per permettere una modellizzazione stabile. I metodi del chi-quadro o di Fisher sono stati utilizzati per confrontare le proporzioni per le variabili qualitative. Le sopravvivenze totali e stratificate per i suddetti possibili fattori prognostici sono state descritte utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. La differenza tra i gruppi è stata determinata dal log-rank test. Un valore $p \leq 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Il trattamento con RFA è risultato tecnicamente fattibile in tutti i casi selezionati (successo tecnico 100%). Nessun caso di morte si è verificato per complicazioni dirette della procedura. Il tempo di follow-up medio dall'ablazione (fino alla morte o alla fine dell'osservazione) è stato di 26,4 mesi (mediana 19,2 mesi, range 2,4–129,6 mesi).

Eventi avversi

Dopo la prima RFA sono stati osservati eventi avversi direttamente o indirettamente legati alla procedura nel 7,3% dei pazienti (18/248) e nel 5,2% delle lesioni (23/440). Solo 3 pazienti hanno sviluppato complicanze maggiori (1,2%): un biloma infetto, drenato per via percutanea, una dilatazione biliare segmentaria seguita da colangite e fistola bilio-bronchiale, curata con drenaggio biliare, e un emoperitoneo che ha richiesto l'embolizzazione transarteriosa e una trasfusione di sangue. I rimanenti 15 pazienti hanno presentato una o più complicazioni minori che non hanno richiesto alcun tipo di intervento: 3 casi di emoperitoneo di scarsa entità (senza necessità di trasfusione), 4 dilatazioni biliari prive di significato clinico, 4 casi di dolore persistente, 3 ipertermie per alcuni giorni e un accumulo di fluido subcapsulare a risoluzione spontanea.

Nessuna delle variabili sopra descritte, relative ai pazienti, alle lesioni o alla procedura, è risultata predittiva per lo sviluppo di complicanze; in particolare, neppure la dimensione media delle lesioni con eventi avversi post-procedurali è risultata differente rispetto a quella delle lesioni

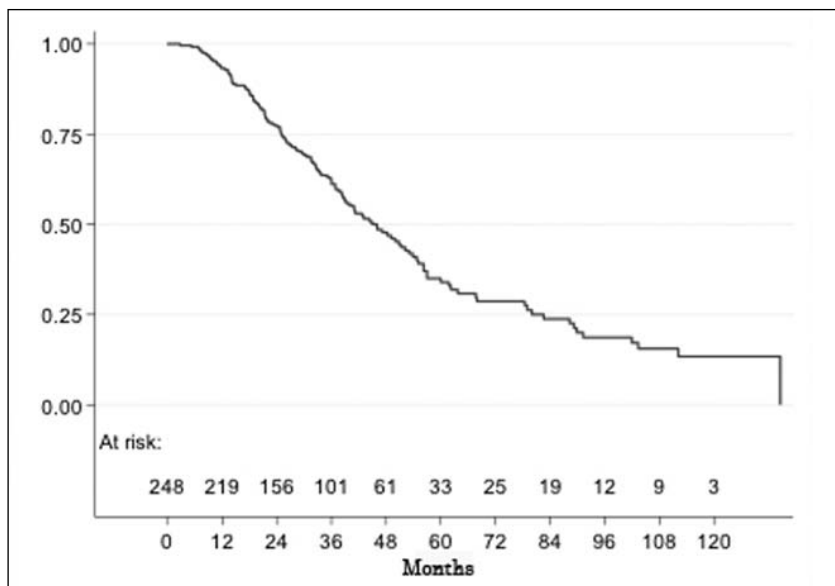


Fig. 1 Overall survival of patients treated with multimodal therapy including radiofrequency ablation (as measured from the date of metastases diagnosis).

Fig. 1 Curva di sopravvivenza generale dalla data di diagnosi delle metastasi dei pazienti trattati con terapia multimodale comprendente la RFA.

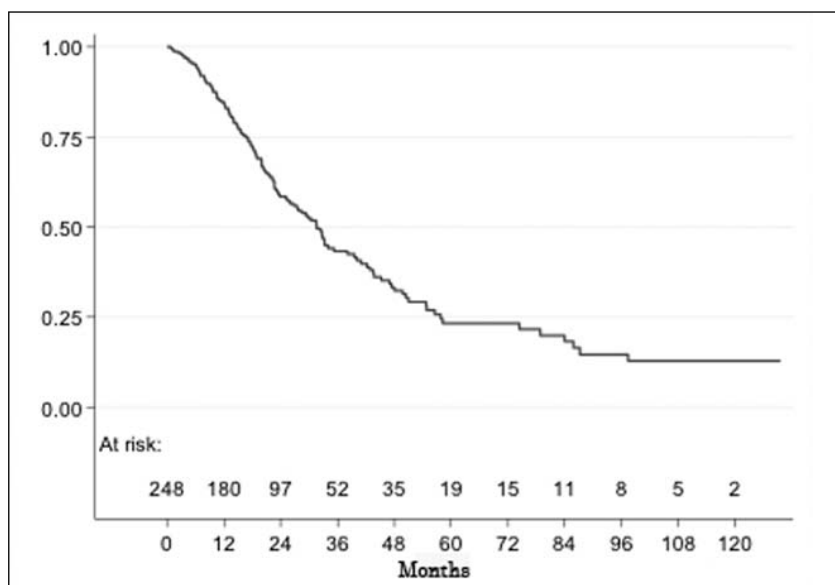


Fig. 2 Survival curve of the same patients as measured from the date of radiofrequency ablation.

Fig. 2 Curva di sopravvivenza degli stessi pazienti di Figura 1 dalla data della RFA.

sis to death [95% confidence interval (CI), 39–53] and 32 months from RFA treatment to death (95% CI, 25–40). The Kaplan-Meier survival curves are depicted in Figs. 1 and 2. A total of 131/248 patients died during the follow-up: 7 deaths (5.3%) were caused by unrelated conditions (cardiovascular disease), whereas the other 124 were due to disease progression. In particular, 31 patients (25%) died of hepatic progression, 25 (20.2%) of extrahepatic progression only and 68 (54.8%) of both local and systemic progression.

Analysis of the variables considered showed that there was no increase in survival related to either gender, age or to the presence of metachronous rather synchronous metastases (p value=0.40, ns) or to the presence of unifocal or multifocal metastatic disease at the time of treatment (p =0.48,

trattate senza complicanze (entrambe 2,7 cm). Nei 36 casi di trattamento ripetuto per residuo tumorale o recidiva locale si sono verificate 4 complicanze (11,1%), di cui 2 maggiori: un emoperitoneo chirurgico con insembramento iatrogeno di tessuto neoplastico a livello della parete addominale e un flemmone della parete addominale dovuto a una perforazione coperta del colon adiacente.

Sopravvivenza

La sopravvivenza globale a 1, 2, 3, e 5 anni è stata del 93%, 78%, 62% e 35% dal momento della diagnosi di metastasi, e dell'84%, 59%, 43% e 23% dalla data del trattamento con RFA. La sopravvivenza mediana è stata di 46 mesi datando le curve dal momento della diagnosi di metastasi [95% intervallo di confidenza (IC): 39–53] e di 32 mesi datando

Table 1 Univariate analysis of main predictors for survival

Predictors	<i>p</i> value
Synchronous vs. metachronous metastases	0.40, ns
Single vs. multiple metastases	0.48, ns
Diameter of the main metastases ≤ 3 vs. >3 cm	0.0001
Extrahepatic metastases: no/yes	0.0179

ns, not significant

Tabella 1 Analisi univariata dei principali fattori prognostici di sopravvivenza

Fattori prognostici	<i>p</i>
Metastasi sincrone vs. metacrone	0,40, n.s.
Metastasi unica vs. multiple	0,48, n.s.
Metastasi principale ≤ 3 vs. >3 cm	0,0001
Assenza vs. presenza di metastasi extraepatiche	0,0179

n.s., non significativo

ns). Conversely, significant differences in survival were seen in relation to the presence or absence of extrahepatic disease at the time of treatment and especially in relation to the size of the main metastasis at the time of RFA (Table 1). Main lesion diameter had the greatest impact on survival; in patients with metastases ≤ 3 cm in diameter, median survival was 41 months (95% CI 32.6–49.7) compared with 21.7 months for those with lesions >3 cm (95% CI 16.6–27.4), and the difference was highly significant ($p=0.0001$) (Fig. 3a). A further stratification of patients by largest lesion diameter indicated, with high statistical significance, a marked difference in survival among the three groups. In patients with metastases ≤ 2.5 cm, median survival was 45.2 months (95% CI 33.2–74.4); in patients with lesion diameter ranging from 2.5 cm to 3.5 cm, it was 28.4 months (95% CI 16.6–27.4); in patients with diameter >3.5 cm, it was 18.5 months (95% CI 14.1–27.4) (Fig. 3b).

The difference in survival times between groups with or without extrahepatic disease at the time of RFA was also significant ($p=0.0179$), given that the median survival of patients without extrahepatic disease was 32.6 months (95% CI 27.4–43.5) compared with 23.26 months (95% CI 17.9–33.2) for patients with extrahepatic disease (Fig. 4).

Discussion

Our retrospective review demonstrates the safety and potential benefits of RFA in terms of increased survival. With regard to safety, the overall complication rate was low, with 0% mortality, and adverse events in 7.3% of patients and 5.2% of lesions treated. In addition, the three major compli-

le curve dal momento della RFA (95% IC: 25–40). Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier sono mostrate nelle Figure 1 e 2. Centotrentuno (di 248) pazienti sono morti durante il follow-up: 7 decessi (5,3%) sono stati causati da malattie non correlate (patologie cardio-vascolari), mentre gli altri 124 si sono verificati per progressione di malattia. In particolare 31 di questi pazienti (25%) sono deceduti per progressione epatica, 25 (20,2%) per progressione solo extraepatica e 68 (54,8%) per progressione sia locale sia sistemica.

Analizzando le variabili descritte nei Materiali e Metodi, non sono stati osservati vantaggi di sopravvivenza sulla base di sesso o età, né della presenza di metastasi metacrone rispetto a metastasi sincrone ($p=0,40$, n.s.) o di malattia metastatica monofocale o multifocale al momento del trattamento ($p=0,48$, n.s.). Sono invece state rilevate differenze di sopravvivenza significative in relazione alla presenza o meno di malattia extraepatica alla data del trattamento e, soprattutto, in base alle dimensioni della metastasi principale al momento della RFA (Tabella 1).

In particolare, il diametro della lesione principale ha dimostrato avere il più importante impatto sulla sopravvivenza; infatti, nei pazienti con metastasi di diametro ≤ 3 cm, la sopravvivenza mediana è stata 41 mesi (95% IC: 32,6–49,7), rispetto a 21,7 mesi per quelli con lesioni >3 cm (95% IC: 16,6–27,4), con elevata significatività statistica ($p=0,0001$) (Fig. 3a). Inoltre stratificando ulteriormente i pazienti per il diametro massimo delle lesioni trattate è risultata, con un'elevata significatività statistica, una netta differenza di sopravvivenza in tre gruppi. Nei pazienti con metastasi $\leq 2,5$ cm la sopravvivenza mediana è stata 45,2 mesi (95% IC: 33,2–74,4), nei pazienti con lesioni di diametro compreso tra 2,5 cm e 3,5 cm 28,4 mesi (95% IC: 16,6–27,4) e in quelli con diametro superiore a 3,5 cm 18,5 mesi (95% IC: 14,1–27,4) (Fig. 3b).

Significativa è anche risultata la differenza di sopravvivenza tra i gruppi con e senza segni di malattia extraepatica al momento del trattamento ($p=0,0179$), poiché la sopravvivenza mediana dei pazienti senza malattia extraepatica è risultata 32,6 mesi (95% IC: 27,4–43,5), mentre quella dei pazienti con malattia extraepatica è stata 23,26 mesi (95% IC: 17,9–33,2) (Fig. 4).

Discussione

L'analisi retrospettiva della nostra casistica dimostra la sicurezza della RFA e i benefici in termini di sopravvivenza che essa può apportare. Per quanto riguarda la sicurezza della tecnica, il tasso complessivo di complicanze è risultato basso, con mortalità 0% ed eventi avversi nel 7,3% dei pazienti e nel 5,2% delle lesioni trattate. Le 3 complicanze maggiori (1,2%), inoltre, sono state trattate con successo con procedure di radiologia interventistica. Questi dati si allineano con quelli pubblicati in altre ampie casistiche multicentriche, che riportano percentuali di complicanze

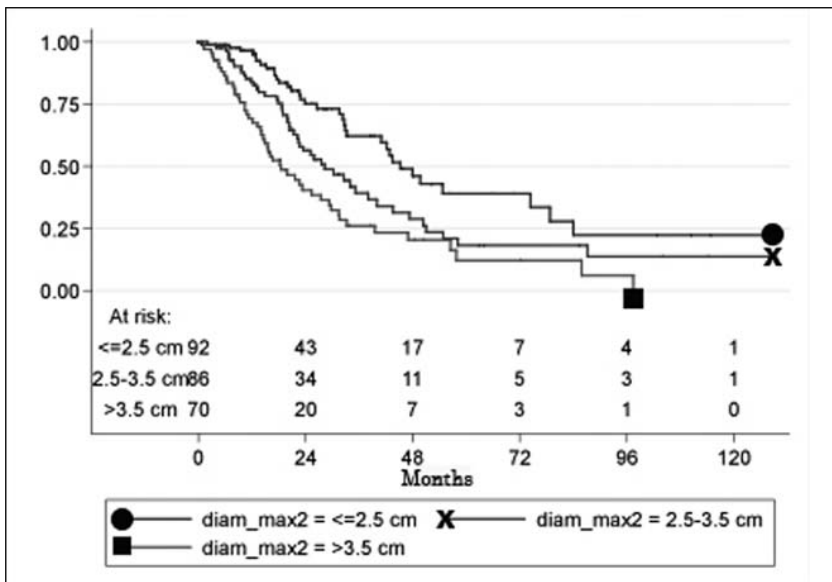
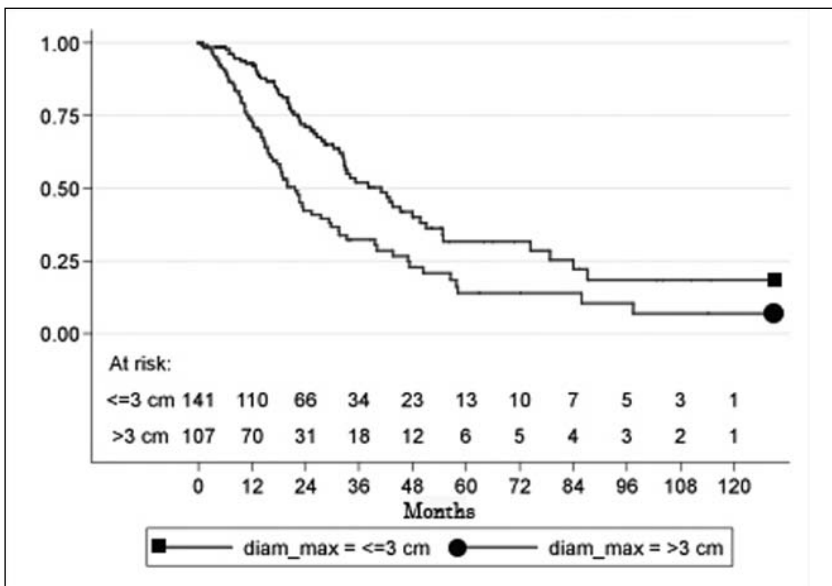


Fig. 3a,b Survival curves based on the size of the main treated lesions: **a** ≤3 cm (■) vs. >3 cm (●); **b** ≤2.5 cm (●), 2.5-3.5 cm (X), ≥3.5 cm (■).

Fig. 3a,b Curve di sopravvivenza stratificate in base al diametro della metastasi principale: **a** ≤3 cm (■) versus >3 cm (●); **b** ≤2,5 cm (●), compreso tra 2,5 e 3,5 cm (X), >3,5 cm (■).

cations (1.2%) were successfully treated with interventional radiology procedures. These results are in line with those published in other large multicentre studies, which report rates of major complications ranging from 1% to 3%, and of minor complications from 5% to 8.9% [1, 14–18]. In the case of retreatment of lesions with residual tumour, the rate of major complications seems to be higher. This finding could be related to greater aggressiveness of the treatment (multiple insertions, longer ablation time, etc.), justified by the fear that the lesion may be resistant.

The true challenge for RFA is to increase survival. The methodological question underlying this estimate is that in all retrospective studies, >80% of patients are treated with RFA after undergoing other therapies for the same metastatic disease, and more than two thirds of them experience local or metastatic progression. As a result, more

maggiori tra l'1% e il 3%, e di complicanze minori tra il 5% e l'8,9% [1, 14–18]. Nei ritrattamenti delle lesioni con tessuto tumorale residuo, il tasso di complicanze maggiori pare essere più alto. Questo risultato potrebbe essere legato a una maggior aggressività del trattamento (inserzioni multiple, maggior tempo di erogazione, ecc.), motivata dal timore di una resistenza della lesione al trattamento stesso.

La vera sfida per la RFA è l'aumento della sopravvivenza. Il problema metodologico alla base di questa stima è che in tutti gli studi retrospettivi oltre l'80% dei pazienti giunge alla RFA dopo aver già ricevuto altre terapie per la medesima malattia metastatica e più di due terzi va incontro a progressione locale o eterofocale, per cui più di tre quarti dei pazienti vengono sottoposti a ulteriori terapie successive alla RFA, che possono consolidarne ma anche mistificarne l'efficacia.

Nel nostro studio la sopravvivenza globale a 1, 2, 3, e 5

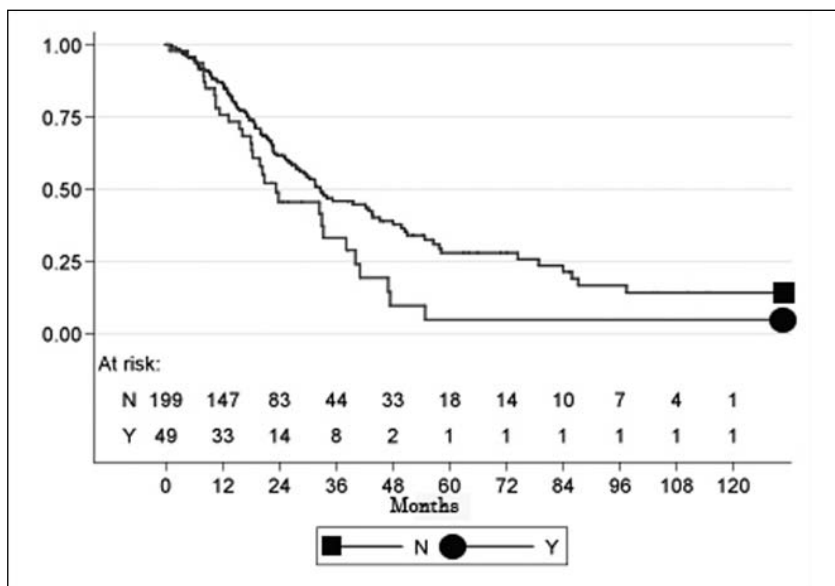


Fig. 4 Survival curves based on the presence (Y-●) or absence (N-■) of extrahepatic disease at the time of radiofrequency ablation.

Fig. 4 Curve di sopravvivenza in base alla presenza (Y-●) o meno (N-■) di metastasi extraepatiche al momento del trattamento.

than three fourths of patients undergo other therapies following RFA, which may either enhance or hinder its effectiveness.

In our study, overall survival at 1, 2, 3 and 5 years was 93%, 78%, 62% and 35% from the time of diagnosis of metastasis, and 84%, 59%, 43% and 23% from the time of treatment; median survival was 46 months from diagnosis and 32 months from RFA. These data are consistent with those reported in the literature: all studies report better midterm survival curves for unresectable metastases compared with the natural course of the disease (median survival of patients with liver metastases who do not receive treatment is not longer than 9 months [19]); survival following RFA at 1 year was high in all studies (83–93%); survival at 3 years was 36–41%, nearing those of surgical patients [20]. For example, Gillams et al. [21] report a median survival period of 38 months from the diagnosis of liver metastasis, with 99% survival rate at 1 year, 58% at 3 years and 30% at 5 years, whereas from the first RFA treatment, the values were 31 months and 91%, 28% and 25%, respectively. Likewise, Sorensen et al. [22] report a survival rate of 96% at 1 year, 64% at 3 years, and 44% at 5 years from the diagnosis of metastasis. Similar results have been obtained by other groups [23, 24], such as Solbiati et al. [24], who report a mean survival period and survival rates at 3 years from RFA of 67 months and 66% in patients with small solitary lesions with diameter <3 cm. Overall, these results (including those of other studies [13, 20–23]) are better than those obtained with chemotherapy, even when associated with a target therapy (median >20 months, but survival at 5 years close to 0 [24–29]), providing indirect evidence that RFA improves survival in patients with metastatic liver disease; however, no randomised controlled

anni è stata 93%, 78%, 62% e 35% dal momento della diagnosi di metastasi, e 84%, 59%, 43% e 23% dal trattamento; la sopravvivenza mediana è stata 46 mesi nel primo caso e 32 mesi nel secondo. Questi dati sono in linea con quelli della letteratura: tutti gli studi riportano curve di sopravvivenza a medio termine per metastasi non resecabili migliori rispetto alla storia naturale della malattia (la mediana di sopravvivenza di pazienti con metastasi epatiche che non ricevono nessun trattamento non è superiore a 9 mesi [19]); la sopravvivenza a 1 anno è elevata in tutti gli studi (tra l'83% e il 93%); i tassi di sopravvivenza a 3 anni risultano tra il 36% e il 41%, molto vicini a quelli dei pazienti chirurgici [20]. Ad esempio, Gillams et al. [21] riportano una sopravvivenza mediana di 38 mesi dalla diagnosi di metastasi epatiche, con sopravvivenze 99% a 1 anno, 58% a 3 anni e 30% a 5 anni, mentre dalla prima RFA gli stessi valori sono 31 mesi e 91%, 28%, e 25%, rispettivamente. Analogamente, Sorensen et al. [22] hanno sopravvivenze 96% a 1 anno, 64% a 3 anni e 44% a 5 anni dal momento della diagnosi di metastasi. Risultati simili sono stati ottenuti da altri gruppi [23, 24], ad esempio da Solbiati et al. [24], che riportano sopravvivenza media e tasso di sopravvivenza a 3 anni dalla RFA 67 mesi e 66% nei pazienti con lesioni solitarie piccole, cioè di diametro <3 cm. Nel complesso questi risultati (inclusi quelli degli altri studi [13, 20–23]) risultano migliori di quelli ottenuti con la chemioterapia, anche abbinata a target therapy (mediana superiore ai 20 mesi, ma sopravvivenza a 5 anni prossima a 0 [24–29]), fornendo elementi di prova indiretta che la RFA migliora la sopravvivenza nei pazienti con malattia metastatica epatica; a supporto di questa tesi, però, non è stato finora possibile condurre a termine trial randomizzati controllati in grado di confrontare adeguatamente la sola chemioterapia rispetto alla stessa chemioterapia in combinazione con l'RFA.

Sebbene non sia possibile paragonare gli studi sulla re-

trials adequately comparing chemotherapy alone with chemotherapy combined with RFA have been conducted to support this view.

Although it is not possible to compare studies on liver resection used as first-line treatment with a radical intent with studies on RFA that include patients who have already undergone conventional treatments, if we compare survival at 5 years between surgically treated patients (25–40%) and those treated with RFA at our centre (35% from the diagnosis of metastasis), the results are very similar and should no doubt be considered promising [30, 31]. In fact, in clinical practice the integration of available treatment options, including RFA, is common in the management of metastatic disease. For this reason, the main purpose of our study was to identify predictors of the usefulness of RFA to optimise its incorporation into multimodal treatment protocols. In our series, the diagnosis of synchronous or metachronous metastases or the presence of single or multiple lesions at the time of RFA did not influence survival; in particular, as concerns multifocal disease, its greater “dangerousness” is probably lessened by the capability that RFA has, just like surgery, of treating several lesions at the same time.

The evidence that a main lesion diameter <3 cm and even more <2.5 cm has a significant impact on survival further demonstrates the importance of achieving radical ablation, whether with RFA or surgery. This need accounts for the potential spread of microwave devices that provide greater ablation volumes and thus radical ablation of even large metastases, with improved survival of patients with larger lesions.

On the other hand, the excellent survival obtained in patients with main metastasis <2.5 cm strengthen the indications for RFA in this setting (as previously highlighted by Gilliams et al. [32]), to the point that it can theoretically compete on a par with surgical resection. In fact, in the case of small hepatic lesions, published data report comparable results between RFA and surgery, even in terms of survival [20]. Therefore, if RFA is today still a second-line choice when surgery is feasible, in the future, it may become the first-line choice, especially when the test of time approach suggested by Livraghi in 2003 is applied (that is, the use of RFA to reduce the number of unnecessary surgical resections) [33].

As concerns the presence of extrahepatic disease at the time of RFA, in contrast to our findings in an earlier, smaller series, this review seems to suggest a significantly shorter survival period compared with the group with disease confined to the liver. This may be explained by the fact that RFA might not be radical in these cases and that such patients may die due to extrahepatic disease. It does not, however, exclude the usefulness of RFA compared with no treatment in patients with extrahepatic disease. On this

sezione epatica, utilizzata in prima istanza con intento radicale, con quelli sulla RFA, che includono pazienti in cui spesso le opzioni terapeutiche convenzionali sono già state impiegate, se si confronta la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati chirurgicamente, che va dal 25% al 40%, con quella dei pazienti trattati con RFA nel nostro centro (35% dalla diagnosi di metastasi), si evidenzia come tali risultati siano molto simili e da considerarsi certamente promettenti [30, 31]. In realtà, nella pratica clinica è ormai consueta l'integrazione delle opzioni terapeutiche oggi disponibili, inclusa la RFA, per gestire la malattia metastatica. Per questo motivo il principale scopo del nostro studio è stato ricercare predittori dell'utilità della RFA, per ottimizzare il suo inserimento nella terapia multimodale. Nella nostra casistica, la diagnosi delle metastasi sincrone o metacrona, o la presenza di lesioni uniche o multiple al momento della RFA non sono risultate influenti sulla sopravvivenza; in particolare, per quanto riguarda la multifocalità, la sua maggior pericolosità è probabilmente stemperata dalla capacità della RFA, al pari della chirurgia, di trattare più lesioni contemporaneamente.

L'evidenza che il diametro della lesione principale inferiore a 3 cm e, ancor più, a 2,5 cm incide significativamente sulla sopravvivenza è un'ulteriore riprova dell'importanza di ottenere la radicalità con la RFA, così come con la chirurgia. Questo giustifica la potenziale diffusione degli apparecchi a microonde che, offrendo un maggior volume di ablazione, consentirebbero la radicalità anche su metastasi più grandi, aumentando la sopravvivenza di pazienti con lesioni maggiori.

D'altra parte, gli ottimi risultati in termini di sopravvivenza ottenuti nei pazienti con metastasi principale inferiore a 2,5 cm, rafforzano le indicazioni della RFA in tale situazione (come già evidenziato anche da Gilliams et al. [32]), fino, in teoria, a competere alla pari con la resezione chirurgica. Infatti, in caso di lesioni epatiche piccole, in letteratura sono stati riportati risultati uguali tra RFA e chirurgia anche in termini di sopravvivenza [20]; quindi, se oggi il ruolo della RFA è ancora di seconda scelta quando è possibile l'opzione chirurgica, in futuro l'indicazione alla RFA potrebbe diventare di prima scelta, soprattutto applicando il concetto di test-of-time già proposto da Livraghi et al. nel 2003 (ossia l'uso della RFA per ridurre il numero di resezioni chirurgiche inutili) [33].

Per quanto riguarda la presenza di malattia extraepatica al momento della RFA, a differenza di una nostra precedente valutazione su casistica più limitata, questa nostra ultima revisione sembra dimostrare una sopravvivenza significativamente inferiore rispetto al gruppo con malattia esclusivamente localizzata al fegato; ciò è comprensibile se si tiene conto del fatto che in questi casi l'RFA può non essere radicale e i pazienti possono decedere a causa della malattia extraepatica, ma non esclude l'utilità della RFA rispetto a pazienti con malattia extraepatica non trattati. A questo riguardo, i risultati presenti in letteratura sono contrastanti: Siperstein et al. [13] non hanno evidenziato differenze di sopravvivenza in presenza di malattia extraepatica; invece

subject, the literature reports conflicting results: Siperstein et al. [13] found no difference in survival in the presence of extrahepatic disease, whereas Machi et al. [34] reported a shorter survival in the group with extrahepatic metastases. However, it should be noted that even the results of surgery are more limited in these patients (5-year survival 15.5% compared with 36.6% [35] in patients without extrahepatic metastases), which is why surgery is controversial and tends to be contraindicated in the presence of extrahepatic disease.

All in all, RFA proved to be a safe and effective method for treating unresectable liver metastases from CRC. It showed substantial effects on survival compared with systemic chemotherapy alone, with results similar to surgery (when survival curves are calculated from metastatic disease diagnosis), especially in small lesions (main lesion diameter ≤ 3 or 2.5 cm). Hence, in the future, after difficult but desirable randomised controlled trials, RFA could become an alternative to surgical resection in patients with small metastases as, compared with surgery, it offers potential advantages in terms of quality of life as well as equivalent survival.

As concerns patients with extrahepatic disease, currently available data suggest careful patient selection and limiting the use of RFA to patients at a higher risk of death due to hepatic rather than extrahepatic disease.

Conclusions

This retrospective study confirmed that lesion size is the first prognostic factor that significantly influences long-term results of RFA of liver metastases from CRC.

Conflict of interest None

References/Bibliografia

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al (2007) Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57:43–66
- Bentrem DJ, DeMatteo RP, Blumgart LH (2005) Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu Rev Med* 56:139–156
- Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al (2003) Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 226:441–451
- Ruan DT, Warren RS (2005) Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol* 32:85–94
- Van de Velde CJH (2005) Treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Oncol* 16:144–149
- Meyers MO, Sasson AR, Sigurdson ER (2003) Locoregional strategies for colorectal hepatic metastases. *Clin Colorectal Cancer* 3:34–44
- Bilchik AJ, Rose DM, Allegra DP et al (1999) Radiofrequency ablation: a minimally invasive technique with multiple applications. *Cancer J Sci Am* 5:356–361
- Gillams AR (2005) The use of radiofrequency in cancer. *Br J Cancer* 92:1825–1829
- Buscarini E, Savoia A, Brambilla G et al (2005) Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *Eur Rad* 15:884–894
- Stang A, Fischbach R, Teichmann W et al (2009) A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 45:1748–1756
- Adam R, Pascal G, Castaing D et al (2004) Tumor progression while on chemotherapy. A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 240:1052–1064

Machi et al. [34] hanno osservato una minore sopravvivenza nel gruppo con metastasi extraepatiche. Va comunque sottolineato che anche l'approccio chirurgico ottiene risultati più modesti in questi pazienti (sopravvivenza a 5 anni 15,5% rispetto al 36,6% [35] nei pazienti senza metastasi extraepatiche), motivo per cui l'approccio chirurgico è controverso e tendenzialmente controindicato in presenza di malattia extraepatica.

Nel complesso, la RFA si è confermata una metodica sicura ed efficace nella terapia delle metastasi epatiche da carcinoma colon-rettale non resecabili, con effetti sulla sopravvivenza consistenti rispetto alla sola chemioterapia sistemica e molto vicini a quelli della chirurgia (specie datando le curve di sopravvivenza dalla diagnosi della malattia metastatica), soprattutto nelle lesioni di piccole dimensioni (diametro della lesione principale ≤ 3 o 2,5 cm); in prospettiva la RFA potrebbe pertanto offrire un'alternativa alla resezione chirurgica in caso di metastasi di piccole dimensioni, per i potenziali vantaggi sulla qualità di vita a parità di sopravvivenza, previi difficili ma auspicabili trial randomizzati controllati.

Per quanto riguarda i pazienti che presentano localizzazioni extraepatiche di malattia, i dati attualmente disponibili suggeriscono un'attenta selezione, riservando la RFA a quei pazienti che si presuma possano decedere prima per la malattia epatica che per quella extraepatica.

Conclusioni

Lo studio retrospettivo condotto ha dimostrato come le dimensioni lesionali si confermino essere il primo fattore prognostico condizionante in maniera significativa i risultati a lungo termine del trattamento con RFA delle metastasi epatiche da carcinoma colo-rettale.

13. Siperstein A, Berber E, Ballem N et al (2007) Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 246:559–567
14. Jaskolka JD, Asch MR, Kachura JR et al (2005) Needle tract seeding after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *J Vasc Interv Radiol* 16:485–491
15. Shibata T, Yamamoto Y, Yamamoto N et al (2003) Cholangitis and liver abscess after percutaneous ablation therapy for liver tumors: incidence and risk factors. *J Vasc Interv Radiol* 14:1535–1542
16. Choi D, Lim HK, Kim MJ et al (2005) Liver abscess after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas: frequency and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 184:1860–1867
17. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L (2005) Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 92:856–858
18. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G et al (2005) Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. *AJR Am J Roentgenol* 184:207–211
19. De Meijer VE, Verhoef C, Kuiper JW et al (2006) Radiofrequency ablation in patients with primary and secondary hepatic malignancies. *J Gastrointest Surg* 10:960–973
20. Oshowo A, Gillams A, Harrison E et al (2003) Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 90:1240–1243
21. Gillams AR, Lees WR (2005) Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Abdom Imaging* 30:419–426
22. Sorensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT (2007) Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol* 48:253–258
23. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J (1994) Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 343:1405–1410
24. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN et al (2001) Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 221:159–166
25. Wolpin BM, Mayer RJ (2008) Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology* 134:1296–1310
26. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337–345
27. Yuste AL, Aparicio J, Segura A et al (2003) Analysis of clinical prognostic factors for survival and time to progression in patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2:231–234
28. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335–2342
29. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al (2007) Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 25:4779–4786
30. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al (2004) A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23–30
31. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al (1997) Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Onc* 15:938–946
32. Gillams AR, Lees WR (2008) Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol* 19:712–717
33. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F et al (2003) Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection the “test-of time” approach. *Cancer* 97:3027–3035
34. Machi J, Oishi AJ, Sumida K et al (2006) Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J* 12:318–326
35. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK et al (2008) Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: A multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 247:125–135