

# Radiofrekvensablasjon av kolorektale levermetastaser

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Radiofrekvensablasjon er en metode for termisk destruksjon av solide svulster ved hjelp av elektrisk strøm.

**Materiale og metode.** Av de 23 pasientene med ikke-resektable levermetastaser som ble behandlet med radiofrekvensablasjon ved Rikshospitalet i perioden 2003–06, ble 17 pasienter med kolorektale levermetastaser inkludert i en prospektiv ikke-randomisert studie med standardisert oppfølging.

**Resultater.** Én metastase ble behandlet hos hver pasient. Radiofrekvensablasjon ble kombinert med leverreseksjon hos sju pasienter. Median oppfølging etter ablasjon var 29 måneder (14–55 måneder). Median overlevelse var 29 måneder. Ettårs-, toårs- og treårsoverlevelse var henholdsvis 100 %, 67 % og 67 %. Under oppfølging ble det påvist lokal tumorprogresjon på behandlingsstedet hos åtte pasienter, intrahepatisk residiv ikke relatert til behandlingsstedet hos åtte og ekstrahepatisk residiv hos ni. Fire pasienter med tumorresidiv i lever ble rebehandlet i kurativ hensikt.

**Fortolkning.** Det er mulig å oppnå langtidsoverlevelse etter radiofrekvensablasjon hos selekterte pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser. Lokal tumorprogresjon samt intrahepatisk og ekstrahepatisk tumorresidiv er hyppig etter antatt adekvat radiofrekvensablasjon. Systematisk oppfølging kan identifisere pasienter med tumorresidiv som kan tilbys ny behandling i kurativ hensikt. Leverreseksjon bør fortsatt være førstevalg for pasienter med resektable kolorektale levermetastaser.

Data fra 11 av de 17 pasientene som inngår i denne studien, er tidligere publisert i *Journal of Vascular and Interventional Radiology* (1)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 14

### Lars Frich\*

*larsfrich@hotmail.com*  
Kirurgisk klinikk  
Rikshospitalet  
og  
Intervensjonssenteret  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

### Knut Brabrand Trond Mogens Aaløkken

Bilde- og intervensjonsklinikken  
Rikshospitalet

### Bjørn Edwin

Kirurgisk klinikk  
Rikshospitalet  
og  
Intervensjonssenteret  
Rikshospitalet

### Ivar P. Gladhaug

Kirurgisk klinikk  
Rikshospitalet  
og  
Kirurgisk avdeling  
Fakultetsdivisjon Rikshospitalet  
Universitetet i Oslo

\* Nåværende adresse:  
Aker universitetssykehus  
0514 Oslo

Leverreseksjon har vært ansett som det eneste kurative tilbudet til pasienter med kolorektale metastaser begrenset til lever, med femårsoverlevelse på 30–50 % (2–5). Vanlige forutsetninger for å kunne tilby leverreseksjon i kurativ hensikt er at primærtumor er fjernet, at det ikke foreligger ekstrahepatisk spredning, at levermetastase(n) er teknisk resektabel og at den gjenværende lever har tilstrekkelig leverreserve (6). Anslagsvis 10–15 % av pasientene med kolorektale levermetastaser kan tilbys leverreseksjon (7). Hos utvalgte pasienter med ikke-resektable levermetastaser uten ekstrahepatisk spredning kan radikal behandling oppnås ved lokal destruksjon eller en kombinasjon av lokal destruksjon og leverreseksjon.

Radiofrekvensablasjon er en metode for termisk destruksjon av solide svulster ved hjelp av elektrisk strøm (8). En aktiv elektrode plasseres i svulsten som skal behandles, og en nøytralplate plasseres på pasientens hud. Vekselstrøm sendes deretter gjennom den sluttede kretsen. Høy strømtetthet i vevet nær den aktive elektroden fører til lokal varmeutvikling. Ved temperaturer over 55–57 °C devitaliseres vevet (9). Vi presenterer vår erfaring med radiofrekvensablasjon i en pasientpopulasjon med ikke-resektable kolorektale levermetastaser.

## Materiale og metode

Fra 2003 til 2006 ble 23 pasienter med ikke-resektable levermetastaser behandlet med radiofrekvensablasjon ved Rikshospitalet. Alle pasienter ble vurdert for inklusjon i en ikke-randomisert prospektiv studie vurdert og tilrådd av regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Endepunkter i studien var registrering av komplikasjoner, tumorresidiv og pasientoverlevelse. Samtykkeerklæring ble innhentet fra alle pasienter.

De viktigste inklusjonskriterier i studien var:

- Ikke-resektabel kolorektal levermetastase
- 4 cm som største diameter på tumor som skulle behandles med radiofrekvensablasjon
- Ikke kjent ekstrahepatisk spredning på operasjonstidspunktet
- Radikal behandling av levermetastaser mulig ved radiofrekvensablasjon eller kombinasjon av radiofrekvensablasjon og leverreseksjon

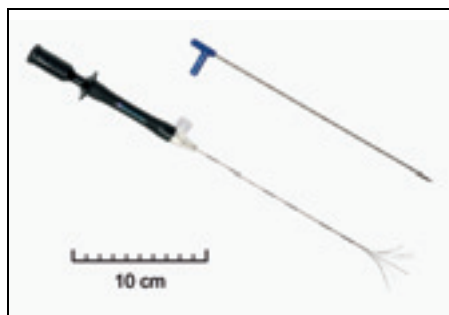
Seks pasienter ble behandlet med radiofrekvensablasjon, men ikke inkludert i studien av følgende årsaker: ikke-kolorektal levermetastase (n = 1), tumordiameter > 4 cm (n = 2), ekstrahepatisk spredning erkjent under inngrepet (n = 3).

### Preoperativ utredning

Vurdering av resektabilitet av den enkelte svulst ble gjort av leverkirurger basert på preoperativ CT eller MR. Preoperativ biopsi av operable kolorektale levermetastaser kan føre til spredning av maligne celler i stikkannen og redusert pasientoverlevelse (10). I tråd med gjeldende praksis ved vår institusjon ble det derfor ikke tatt rutinemessig biopsi av leversvulstene før prosedyren. Karsinoembryonalt antigen (CEA) ble målt preoperativt hos alle pasienter. Pasientene ble undersøkt med kontrastmiddelforsterket ultralyd 1–2 dager før planlagt inngrep.

## Hovedbudskap

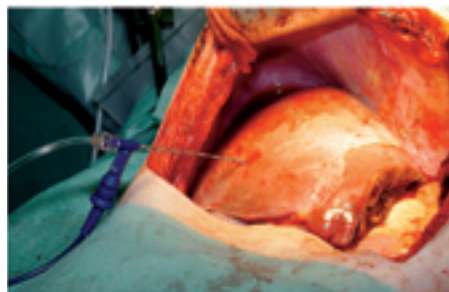
- Radiofrekvensablasjon er et behandlingsalternativ for pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser
- Langtidsoverlevelse kan oppnås hos selekterte pasienter
- Repeterte behandlinger kan tilbys ved residiv



**Figur 1** To ulike elektrodetyper ble benyttet i perioden 2003–06. Perfusjonselektroden (øverst) har et isolert hult skaft og en 15 mm isolert tupp. Saltvann pumpes gjennom det hule skaftet og ut i vevet gjennom seks sidehull i tuppen. Paraplyelektroden (nederst) består av et isolert skaft med ni isolerte spiler som skyves ut av skaftet etter at elektroden er plassert i tumor

#### Prosedyre for radiofrekvensablasjon

To ulike systemer for radiofrekvensablasjon ble brukt i perioden. Et system med perfusjonselektroder (Elektrotom HiTT 106, Berchtold GmbH & Co, Tuttingen, Tyskland) ble benyttet til de første 11 pasientene. Fra 2005 benyttet vi et system med paraplyelektroder (RITA model 1500, RITA Medical Systems, Mountain View, CA) (fig 1). Kontrastforsterket ultralyd ( $n = 12$ ), intraoperativ ultralyd uten kontrast ( $n = 4$ ) eller MR



**Figur 2** Kombinert leverreseksjon og radiofrekvensablasjon hos pasient med synkrone kolorektale levermetastaser. Det ble gjort reseksjon av metastaser i segment 2–3 og 6 og samtidig radiofrekvensablasjon av metastase i segment 8. a) Det er gjort reseksjon av segment 2–3. En perfusjonselektrode er posisjonert i tumor i segment 8 ved hjelp av ultralyd b) CT-bilde av samme pasient én måned etter radiofrekvensablasjon viser et velavgrenset område som ikke lader opp kontrastmiddel (pil). Dette området representerer devitalisert vev. Stikkanalen er markert med en stjerne

( $n = 1$ ) ble brukt for å plassere elektroden og monitorere utbredelsen av vevsødeleggelsen. Optimal elektrodeposisjon ble bestemt ut fra elektrodens karakteristika samt tumors geometri og beliggenhet i forhold til intrahepatiske kar. Ablasjon ble gjennomført når elektrodeposisjonen var akseptabel.

Etter avsluttet ablasjon ble vevsskaden vurdert. Ablasjonen ble ansett for å være adekvat hvis både tumor og en randzone på minst 0,5–1 cm rundt tumor var behandlet. Elektroden ble reposisjonert hvis tumor ikke ble oppfattet som adekvat behandlet. Det ble gjort henholdsvis to ( $n = 13$ ), tre ( $n = 3$ ) eller fire ( $n = 1$ ) elektrodeposisjoner. Stikkanalen ble koagulert med hver reposisjonering for å unngå implantasjonsmetastaser. Figur 2a viser en perfusjonselektrode posisjonert i en tumor. Postoperativt ses et velavgrenset område som ikke lader opp kontrastmiddel (fig 2b).

#### Oppfølging

Alle pasienter ble fulgt opp etter en standardisert protokoll. Multidetektor-CT med koronar reformatering av lever eller kontrastmiddelforsterket ultralyd av lever ble rutinemessig gjort 1–3 dager etter prosedyren. CT av lever ble gjort etter en og tre måneder, deretter hver tredje måned inntil 24 måneder, deretter hver 6. måned. Røntgen thorax eller CT thorax ble tatt hver 6. måned. Karsinoembryonalt antigen og orienterende blodprøver ble tatt ved hver kontroll. Følgende kriterier for lokal tumorprogresjon ble benyttet:

- Ny lesjon i periferien av det tidligere behandlede området (nodulær type)
- Vevsrand i periferien av det behandlede området med attenuasjon forskjelling fra det koagulerede området og normalt leverparenkym (halotype)
- Minst 20 % vekst av det koagulerede områdets største diameter (ekspansiv type)

Disse kriteriene baserer seg på publiserte mønstre for lokal tumorprogresjon etter radiofrekvensablasjon av kolorektale levermetastaser (11) og etablerte retningslinjer for vurdering av behandlingsrespons i solide tumorer (RECIST-kriteriene) (12). Alle pasienter ble initialt kontrollert ved Rikshospitalet. Pasienter som utviklet inoperable metastaser under oppfølgingen ble henvist til onkologisk oppfølging for vurdering av kjemoterapi. Oppslag mot Folkeregisteret med hensyn til dødsfall ble gjort 31.10. 2007 for alle pasienter. Oppfølging er regnet fra første radiofrekvensablasjon til dato for oppslag mot Folkeregisteret eller død.

#### Resultater

Karakteristika for de 17 pasientene er vist i tabell 1. Pasientene hadde én ( $n = 10$ ), to ( $n = 3$ ), tre ( $n = 2$ ) eller fire ( $n = 2$ ) levermetastaser på operasjonstidspunktet. Én metastase ble behandlet med radiofrekvensablasjon hos hver pasient. Det ble gjort ablasjon i alle leverens segmenter med unntak av segment 1.

Hos de sju pasientene med mer enn én levermetastase ble én metastase behandlet med radiofrekvensablasjon og de(n) resterende levermetastase(n)e med reseksjon. Én leverreseksjon ble utført laparoskopisk. Alle prosedyrer ble utført i narkose, med åpen ( $n = 7$ ), perkutan ( $n = 6$ ) eller laparoskopisk ( $n = 4$ ) tilgang. Preoperativ verdi av karsinoembryonalt antigen var over 5  $\mu\text{g/l}$  hos åtte pasienter. Median oppfølging etter første ablasjon var 29 måneder (spredning 14–55).

#### Komplikasjoner

En pasient utviklet gastrokutan fistel tre uker etter radiofrekvensablasjon. Fistelen lukket seg spontant (13). Én pasient utviklet postoperativ pleuravæske. Ingen andre komplikasjoner relatert til prosedyren ble registrert.

#### Tumorresidiv

Det ble ikke påvist gjenværende tumor hos noen pasienter ved kontroll 1–3 dager etter prosedyren. Ved kontroll én måned etter radiofrekvensablasjon var nivået av karsinoembryonalt antigen normalisert hos seks av de åtte pasientene med preoperativ forhøyet verdi. Lokal tumorprogresjon på behandlingsstedet ble påvist hos åtte pasienter median ni måneder (spredning 6–23) etter radiofrekvensablasjon. Sju av disse ble funnet hos de første 11 pasientene som ble behandlet med perfusjonselektroder. Intrahepatisk residiv ikke relatert til behandlingsstedet ble funnet hos åtte pasienter median ti måneder (spredning 1–24) etter radiofrekvensablasjon. Ekstrahepatisk metastaser ble påvist hos ni pasienter median seks måneder (spredning 3–12) etter radiofrekvensablasjon. Ekstrahepatisk metastaser var lokalisert til lunge ( $n = 5$ ), skjelett ( $n = 2$ ), glandler i leverhilus ( $n = 1$ ) og binyre ( $n = 1$ ). Én pasient fikk residiv av primærtumor i colon. Tre pasienter var uten tumorresidiv.

#### Behandling etter tumorresidiv

Fire pasienter med tumorresidiv i lever ble rebehandlet i kurativ hensikt. To pasienter ble behandlet med gjentatt radiofrekvensablasjon, én ble leverresekert og én ble levertransplantert. I alt 11 pasienter mottok kjemoterapi etter radiofrekvensablasjon.

#### Overlevelse

Median overlevelse var 29 måneder. Ettårs-, toårs- og treårsoverlevelse var henholdsvis 100 %, 67 % og 67 %. Fem pasienter døde i oppfølgingstiden, henholdsvis 17, 20, 21, 29 og 40 måneder etter radiofrekvensablasjon (fig 3). To av disse pasientene var behandlet med radiofrekvensablasjon alene, tre med kombinert radiofrekvensablasjon og reseksjon. De resterende 12 pasientene er i live med median oppfølging 36 måneder (spredning 14–55).

#### Diskusjon

Ubehandlet har pasienter med kolorektale levermetastaser dårlig prognose, med median

overlevelse 6–12 måneder (14, 15). I en prospektiv studie av 484 ubehandlede pasienter med kolorektale levermetastaser ble det funnet median treårsoverlevelse på 0,9% (16). Det etablerte behandlingstilbudet for pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser er kjemoterapi med forventet median overlevelse 20–22 måneder og treårsoverlevelse 20–25% (17, 18). I vår studie av pasienter behandlet med radiofrekvensablasjon var median overlevelse 29 måneder og treårsoverlevelse 67%, med 12 av 17 pasienter fortsatt i live.

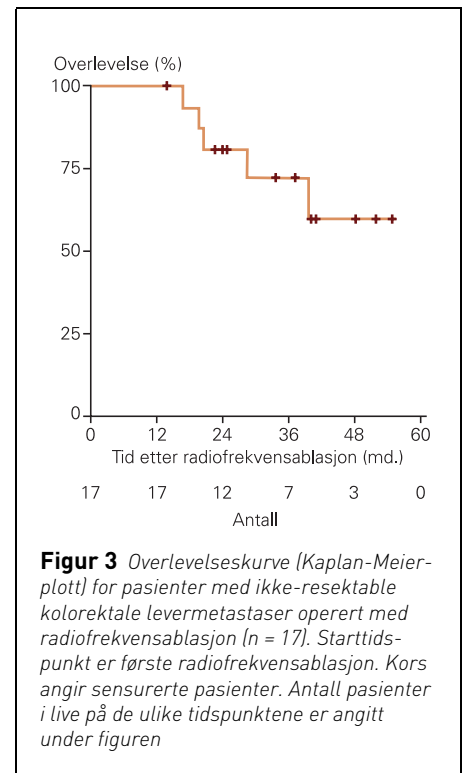
Pasientene som ble selektert til radiofrekvensablasjon, utgjør en undergruppe med begrenset sykdom. Det naturlige sykdomsforløpet i denne høyt selekterte pasientgruppen er ikke kjent, men disse pasientene har sannsynligvis bedre prognose enn pasientpopulasjonene som inkluderes i kjemoterapi studier. Pasientene i vår studie ble behandlet innenfor et komplekst multidisiplinært felt med gjentatte kirurgiske inngrep, lokale ablasjonsprosedyrer og adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi. Overlevelsen i vår studie er derfor påvirket av seleksjonsskjevhet og er et resultat av et multimodalt behandlingsregime. Den foreløpige observasjonstiden er relativt kort, med ni av 17 pasienter fulgt i tre år og ingen pasienter fulgt i fem år. Langtidsoppfølging vil kunne gi verdifull informasjon om residivmønstre og langtidsoverlevelse ved standardiserte tidspunkter.

Randomiserte studier er bedre egnet enn ukontrollerte studier for å undersøke effekten av nye intervensjoner (19). Et grunnleggende prinsipp i kliniske studier er at pasientene skal ha den best mulige behandling. Randomisering skal bare benyttes når det er tvil om hvilken behandling som er den beste. Leverreseksjon er den eneste etablerte kurative behandlingen for kolorektale levermetastaser med godt dokumenterte langtidsresultater i veldefinerte pasientpopulasjoner (2–5). Tilsvarende langtidsresultater mangler foreløpig for radiofrekvensablasjon. Dette gjør det etter vår mening etisk uakseptabelt å randomisere resektable pasienter til radiofrekvensablasjon. Randomisering mellom kjemoterapi og radiofrekvensablasjon kunne ha vært et mulig alternativ for ikke-resektable pasienter som kunne radikalbehandles med ablasjon. Imidlertid forelå det før oppstart av studien holdepunkter for at radiofrekvensablasjon ga økt overlevelse sammenliknet med kjemoterapi alene (20, 21). Vi fant det derfor ikke etisk riktig å randomisere mellom kjemoterapi og radiofrekvensablasjon, og valgte å tilby radiofrekvensablasjon ved vår institusjon i en prospektiv ikke-randomisert studie.

Den rapporterte forekomsten av lokal tumorprogresjon etter radiofrekvensablasjon av kolorektale levermetastaser varierer fra < 5% til 50% (22). Det er vanskelig å fastslå sikkert om lokal tumorprogresjon på behandlingsstedet etter antatt adekvat ablasjon

skyldes vekst av en ny svulst eller om den opprinnelige svulsten har vært inkomplett behandlet (23). I vår studie utviklet åtte av 17 pasienter lokal tumorprogresjon. Sju av disse ble funnet hos de 11 pasientene som ble behandlet med perfusjonselektroder, mens bare ett tilfelle av lokal tumorprogresjon ble observert hos de seks pasientene som ble behandlet med paraplyelektroder. Andre sentre som har benyttet perfusjonselektroder har rapportert tilsvarende høye lokale tumorprogresjonsrater (24, 25). Eksperimentelle studier har vist at dette systemet genererer irregulære og lite forutsigbare koagulasjonsvolumer (26, 27), noe som kan være en årsak til den relativt høye lokale tumorprogresjonsraten. Med økende erfaring med radiofrekvensablasjon reduseres komplikasjoner og forekomsten av lokal tumorprogresjon (28). Vi må anta at denne effekten også gjør seg gjeldende i vårt materiale. Etablerte risikofaktorer for lokal tumorprogresjon er tumordiameter over 3–4 cm og sentralt beliggende svulster nær intrahepatiske kar (22, 29). Den ideelle pasient for radiofrekvensablasjon har en solitær, liten (< 4 cm), perifert beliggende metastase som ikke ligger i relasjon til større intrahepatiske kar. En tumor med slike karakteristika vil imidlertid ofte være velegnet for tradisjonell kirurgisk reseksjon, mens radiofrekvensablasjon ofte benyttes i behandlingen av svulster med flere risikofaktorer for lokal tumorprogresjon. Fravær av lokal tumorprogresjon fører ikke nødvendigvis til bedret overlevelse, fordi ekstrahepatisk tumorresidiv og intrahepatisk residiv ikke relatert til den behandlede tumor er hyppig (5, 30). Dette ble bekreftet i vår pasientpopulasjon, med forekomst av tumorresidiv hos 14 av 17 pasienter. Fire pasienter som utviklet tumorresidiv i lever i oppfølgingsperioden ble behandlet i kurativ hensikt med henholdsvis reseksjon, transplantasjon og gjentatt radiofrekvensablasjon. Dette understreker at denne pasientpopulasjonen bør følges systematisk etter radiofrekvensablasjon og at pasienter bør vurderes for gjentatt kirurgisk behandling ved tumorresidiv. For å kunne påvise tumorresidiv på et så tidlig tidspunkt som mulig bør CT-kontrollene gjennomføres med moderne multidetektormaskiner med bilder i flere plan, med riktig eksponering og tilstrekkelig mengde kontrastmiddel.

At det er et relativt lavt antall pasienter som er operert ved Rikshospitalet i den aktuelle tidsperioden, har sannsynligvis flere årsaker. Flere sykehus benytter radiofrekvensablasjon i behandlingen av kolorektale levermetastaser. Antall pasienter behandlet ved Rikshospitalet gjenspeiler derfor ikke utbredelsen av denne behandlingen i Norge. I de senere år er det tatt i bruk ulike strategier for å gjøre pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser resektable, noe som fører til at en økende andel av pasientpopulasjonen med kolorektale levermetastaser får tilbud om leverreseksjon. Eksempler på me-



**Figur 3** Overlevelseskurve (Kaplan-Meier-plott) for pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser operert med radiofrekvensablasjon (n = 17). Starttidspunkt er første radiofrekvensablasjon. Kors angir sensurerte pasienter. Antall pasienter i live på de ulike tidspunktene er angitt under figuren

toder som er i bruk er neoadjuvant kjemoterapi (31), preoperativ portveneembolisering (32), tottrinnsreseksjon (33) og ex situ-reseksjon med autotransplantasjon av lever (34). Det er også generelt mer aggressiv bruk av leverreseksjoner med økende bruk av rereseksjoner enn tidligere. I vår studie var ti pasienter tidligere leverresecert. De sju pasientene som ikke tidligere var leverresecert, ble leverresecert i samme prosedyre som radiofrekvensablasjonen. Dette illustrerer metodens tette tilknytning til leverkirurgisk virksomhet. Metoden er videre avhengig av god preoperativ, peroperativ og postoperativ bildediagnostikk og intervensjonsradiologisk kompetanse. Radiofrekvensablasjon er derfor et tverrfaglig prosjekt som involverer både kirurger, radiologer og onkologer.

**Tabell 1** Pasientkarakteristika (n = 17).

Verdier angitt som median [minimum, maksimum]. RF = radiofrekvensablasjon

Alder (år)	60 (45–80)
Kjønn (antall)	
Kvinner	8
Menn	9
Primærtumor (antall)	
Colon	12
Rectum	5
Tidligere leverreseksjon (antall)	10
Tid fra leverreseksjon til RF (md.)	14 (0–77)
Tid fra operasjon av primærtumor til RF (md.)	16 (2–92)
Tumordiameter (cm)	2,0 (0,8–3,5)

Denne studien har flere begrensninger. Studien er ikke randomisert, noe som gjør det vanskelig å evaluere effekten av radiofrekvensablasjon på langtidsoverlevelse. Behandlingen pasientene mottok for sin sykdom før og etter radiofrekvensablasjon var ikke standardisert, noe som gjør det vanskelig å tilskrive en eventuell gevinst i langtidsoverlevelse en spesifikk intervensjon. Oppfølgingstiden er for kort til å generere data vedrørende langtidsoverlevelse for hele pasientgruppen.

### Konklusjon

Det er mulig å oppnå langtidsoverlevelse hos høyt selekterte pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser som er behandlet med radiofrekvensablasjon brukt som en del av et multimodalt behandlingsregime. Lokal tumorprogresjon på behandlingsstedet, intrahepatiske residiv ikke relatert til behandlingsstedet og ekstrahepatiske residiv er hyppig etter antatt adekvat radiofrekvensablasjon. Systematisk oppfølging kan identifisere pasienter med tumorresidiv som kan tilbys ny behandling i kurativt hensikt.

### Litteratur

- Frich L, Hagen G, Brabrand K et al. Local tumor progression after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: evaluation of ablative margin and three-dimensional volumetric analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 1134–40.
- Mala T, Bergan A, Edwin B et al. Leverreseksjon – indikasjoner og resultater. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2476–80.
- Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 313–27.
- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236: 397–406.
- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818–25.
- Garden OJ, Rees M, Poston GJ et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55 (suppl 3): iii1–8.
- Manfredi S, Lepage C, Hatem C et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 254–9.
- Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound* 2001; 13: 129–47.
- Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 323–31.
- Jones OM, Rees M, John TG et al. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg* 2005; 92: 1165–8.
- Chopra S, Dodd GD 3rd, Chintapalli KN et al. Tumor recurrence after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of findings on dual-phase contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 381–7.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–16.
- Frich L, Edwin B, Brabrand K et al. Gastric perforation after percutaneous radiofrequency ablation of a colorectal liver metastasis in a patient with adhesions in the peritoneal cavity. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: S120–2.
- Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L et al. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981; 141: 586–9.
- Penna C, Nordlinger B. Surgery of liver metastases from colorectal cancer: new promises. *Br Med Bull* 2002; 64: 127–40.
- Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405–10.
- Giaccchetti S, Bjarnason G, Garufi C et al. Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3562–9.
- Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K et al. FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94: 798–805.
- Sacks HS, Chalmers TC, Smith H jr. Sensitivity and specificity of clinical trials. Randomized v historical controls. *Arch Intern Med* 1983; 143: 753–5.
- de Baere T, Elias D, Dromain C et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1619–25.
- Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159–66.
- van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 651–8.
- Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD 3rd et al. Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology* 2003; 228: 335–45.
- Kettenbach J, Kostler W, Rucklinger E et al. Percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors: initial experience in 26 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1537–45.
- Varshney S, Sharma S, Pamecha V et al. Radiofrequency tissue ablation: an early Indian experience. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 91–3.
- Pereira PL, Trubenbach J, Schenk M et al. Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology* 2004; 232: 482–90.
- Frich L, Mala T, Gladhaug IP. Hepatic radiofrequency ablation using perfusion electrodes in a pig model: Effect of the Pringle manoeuvre. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 527–32.
- Poon RT, Ng KK, Lam CM et al. Learning curve for radiofrequency ablation of liver tumors: prospective analysis of initial 100 patients in a tertiary institution. *Ann Surg* 2004; 239: 441–9.
- 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.
- Elias D, Baton O, Sideris L et al. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2005; 90: 36–42.
- Adam R, Avisar E, Ariche A et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal (liver) metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347–53.
- Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240: 1037–49.
- Adam R, Laurent A, Azoulay D et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: 777–85.
- Gruttadauria S, Marsh JW, Bartlett DL et al. Ex situ resection techniques and liver autotransplantation: last resource for otherwise unresectable malignancy. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1829–35.

*Manuskriptet ble mottatt 24.7. 2007 og godkjent 12.11. 2007. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.*