

VILNIAUS UNIVERSITETAS
VILNIAUS UNIVERSITETO ONKOLOGIJOS INSTITUTAS

Mantas Trakymas

**PIKTYBINIŲ NAVIKŲ, ESANČIŲ KEPENYSE,
VIETINIO PROGRESAVIMO RIZIKOS VEIKSNIŲ
TYRIMAS TAIKANT RADIJO DAŽNIO ABLIACIJĄ**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina
(07 B, citologija, onkologija, kancerologija – B200)

Vilnius, 2009

Disertacija rengta 2005-2008 metais Vilniaus universiteto Onkologijos institute.

Mokslinis vadovas:

dr. Eugenijus Stratilovas (Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B, citologija, onkologija, kancerologija – B200)

Turinys

- 1. Įvadas, 5**
- 2. Tyrimo tikslas ir uždaviniai, 7**
- 3. Ginamieji teiginiai, 8**
- 4. Aktualumas, 9**
- 5. Naujumas ir originalumas, 10**
- 6. Literatūros apžvalga, 11**
 - 6.1. Radijo dažnio abliacijos veikimo principai ir techniniai sprendimai, 12**
 - 6.2. Radijo dažnio abliacijos veiksmingumas, gydant hepatoceliulinę karcinomą, 17**
 - 6.3. Radijo dažnio abliacijos veiksmingumas, gydant storosios žarnos vėžio metastazes kepenyse, 31**
 - 6.4. Gydomo veiksmingumo vertinimas onkologijoje, naudojant vaizdinimo metodus, 38**
 - 6.5. Radijo dažnio abliacijos veiksmingumo vertinimas, 40**
 - 6.6. Radiologinis ir histologinis navikų po radijo dažnio abliacijos įvertinimas ir šių metodų koreliacija, 43**
- 7. Tyrimo medžiaga ir metodai, 50**
 - 7.1. Pacientų įtraukimo kriterijai, 50**
 - 7.2. Pacientų atšaukimo kriterijai, 50**
 - 7.3. Tiriamosios imties dydžio įvertinimas, 51**
 - 7.4. Navikų įvertinimas prieš radijo dažnio abliaciją, 52**
 - 7.5. Radijo dažnio abliacija, 53**
 - 7.6. Navikų įvertinimas po radijo dažnio abliacijos, 54**
 - 7.7. Tolesnis navikų vertinimas, 55**
 - 7.8. Vietinio navikų progresavimo rizikos veiksnių grupės, 56**
- 8. Rezultatai, 58**
 - 8.1. Bendrieji analizuotų navikų duomenys, 58**
 - 8.2. Vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnių kategorijos, 63**

- 8.3. Rizikos veiksnių tarpusavio ryšio analizė, 65**
- 8.4. Biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultato reikšmė vietiniam naviko progresavimui, 73**
- 8.5. Navikų histologinio tipo reikšmė vietiniam naviko progresavimui, 77**
- 8.6. Navikų dydžio reikšmė vietiniam naviko progresavimui, 79**
- 8.7. Navikų lokalizacijos šalia stambių kepenų kraujagyslių reikšmė vietiniam naviko progresavimui, 80**
- 8.8. Navikų tankio kompiuterinės tomografijos vaizduose reikšmė vietiniam naviko progresavimui, 82**
- 8.9. Navikų kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio, matomo kompiuterinės tomografijos vaizduose, reikšmė vietiniam naviko progresavimui, 83**
- 8.10. Navikų akustinio tankio reikšmė vietiniam naviko progresavimui, 85**
- 9. Rezultatų aptarimas, 87**
- 10. Išvados, 100**
- 11. Praktinės rekomendacijos, 101**
- 12. Publikacijos, 102**
- 13. Literatūros sąrašas, 104**

1. Įvadas

Jau apie dešimt metų pasaulyje navikams, esantiems kepenyse, gydyti taikoma radijo dažnio abliacija. Šis gydymo metodas dažniausiai naudojamas gydant pirminį kepenų vėžį – hepatoceliulinę karcinomą ir storosios žarnos vėžio metastazes kepenyse (1-4). Tačiau tam tikrais atvejais, kai kitų pirminių navikų metastazės kepenyse kurį laiką išlieka stabilios, radijo dažnio abliacija gali būti vienas iš galimų gydymo metodų (5).

Radijo dažnio abliacija yra vaizdinimo metodais kontroliuojama intervencija, kurios metu dėl temperatūros poveikio sunaikinamas navikas ir dalis aplink jį esančio sveiko audinio, kuris sudaro 1 cm abliacijos kraštą. Po radijo dažnio abliacijos nėra audinių medžiagos, kurią būtų galima tirti morfologiškai, taigi gydymo veiksmingumui vertinti naudojami tik radiologiniai metodai. Dažniausiai radijo dažnio abliacijos veiksmingumui įvertinti naudojamas ir auksiniu standartu laikomas kompiuterinės tomografijos, naudojant intravenines kontrastines medžiagas, metodas (6-9). Jis taikomas po radijo dažnio abliacijos praėjus vienam mėnesiui, kai sumažėja aplinkinių audinių uždegiminė reakcija į temperatūros sukeltą pažeidimą. Ši reakcija pirmosiomis dienomis po radijo dažnio abliacijos radiologiniais tyrimo metodais matoma kaip kontrastinę medžiagą kaupiantis apvadas, kuris trukdo vertinti navikinio audinio, kaupiančio kontrastinę medžiagą, struktūrą. Radijo dažnio abliacijos veiksmingumui vertinti taip pat naudojami ir kiti vaizdinimo metodai, tokie kaip magnetinio rezonanso tomografija, pozitronų emisijos tomografija, kontrastinis ultragarso tyrimas (10-18). Tačiau pagrindinis visų perkutaninių abliacijų trūkumas yra tai, kad negalima tiesiogiai dokumentuoti gydymo radikalumo. Pavyzdžiui, po chirurginės naviko rezekcijos yra atliekamas histologinis ištyrimas, įvertinamas rezekcijos kraštas ir pagal tai vertinamas rezekcijos radikalumas (11). Abliacijos krašto vertinimas yra didžiulė problema, nes po abliacijos kompiuterinės tomografijos ar magnetinio rezonanso tomografijos vaizduose nėra matomos abliuoto naviko ribos, o abliacijos kraštas nustatomas pagal netiesioginių antrinių matavimų rezultatus,

kurie dėl nevienodos kepenų padėties skirtingų tyrimų metu ne visada būna tikslūs (19).

Vietinį naviko progresavimą galima nustatyti tik kas tam tikrą laiko tarpą atliekant pakartotinius vaizdinimo tyrimus ir lyginant juos su anksčiau atliktais. Nustačius abliacijos zonos formos pakitimus, jos tūrio didėjimą arba naujai atsiradusį kontrastinės medžiagos kaupimą joje arba ties ja, galima diagnozuoti vietinį naviko progresavimą. Vietinis naviko progresavimas po radijo dažnio abliacijos, nustatytas radiologiniais metodais, ir yra laikomas standartu, vertinant radijo dažnio abliacijos veiksmingumą (19-27), nors naviko progresavimas vis tiek yra patvirtinamas histologiškai, atliekant punkcinę biopsiją iš įtartinės vietos.

Navikai prieš atliekant radijo dažnio abliaciją turi tam tikras morfologines ir radiologines savybes, kurios gali turėti įtakos atokesiems radijo dažnio abliacijos rezultatams. Be hepatoceliulinės karcinomos ir storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse, yra ir kitokių histologinių tipų navikų, kuriems taikoma radijo dažnio abliacija. Navikų dydis taip pat yra svarbus veiksnys, nuo kurio priklauso radijo dažnio abliacijos veiksmingumas, nes kuo didesnis navikas, tuo sudėtingiau atlikti jo abliaciją. Stambios kepenų kraujagyslės, kurios nėra koaguluojamos radijo dažnio abliacijos metu, aušina šalia esančius audinius, todėl navikų, esančių šalia šių kraujagyslių abliacija būna apsunkinta. Kadangi po radijo dažnio abliacijos kompiuterinės tomografijos vaizduose abliuoto naviko zonos išskirti negalima, o abliacijos zona būna hipodensinė ir dinaminio tyrimo metu nekaupianti kontrastinės medžiagos, hipodensinių ir hipovaskulinių navikų radijo dažnio abliacijos veiksmingumo ankstyvasis vertinimas būna sudėtingas.

Siekiant anksti numatyti galimą vietinį naviko progresavimą, mūsų tyrime nutarta praėjus vienam mėnesiui po radijo dažnio abliacijos atlikti ultragarsu kontroliuojamą punkcinę radikaliai abliuoto naviko biopsiją ir įvertinti gautus rezultatus, be to, nustatyti ir įvertinti morfologinius ir radiologinius vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnius, kurie galėtų turėti įtakos radijo dažnio abliacijos veiksmingumui ir abliuoto naviko bei

abliacijos zonos vizualizacijai kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimais.

2. Tyrimo tikslas ir uždaviniai

Tyrimo tikslas:

Nustatyti kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimų bei histologinio stulpelinės biopsijos medžiagos, paimtos iš abliuoto naviko, histologinio tyrimo rezultato reikšmę anksti vertinant radijo dažnio abliacijos veiksmingumą.

Tyrimo uždaviniai:

1. Įvertinti punkcinės biopsijos, atliktos praėjus vienam mėnesiui po radijo dažnio abliacijos, medžiagos histologinio tyrimo rezultatus ir palyginti juos su radiologinio stebėjimo rezultatais;
2. Nustatyti vietinio naviko progresavimo po radijo dažnio abliacijos morfologinius rizikos veiksnius ir jų reikšmingumą;
3. Nustatyti vietinio naviko progresavimo po radijo dažnio abliacijos radiologinius rizikos veiksnius ir jų reikšmingumą.

3. Ginamieji teiginiai:

1. Biopsijos medžiagos, paimtos iš abliacijos zonos praėjus vienam mėnesiui po naviko, esančio kepenyse, radijo dažnio abliacijos, histologinio tyrimo rezultatas neleidžia prognozuoti vietinio naviko progresavimo;
2. Naviko dydis ir jo lokalizacija šalia stambių kepenų kraujagyslių yra vietinio navikų progresavimo rizikos veiksniai;
3. Naviko histologinis tipas, naviko tankis ir kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdis navike, matomi kompiuterinės tomografijos vaizduose bei naviko akustinis tankis, nustatomi prieš naviko, esančio kepenyse, radijo dažnio abliaciją, nėra vietinio naviko progresavimo rizikos veiksniai.

4. Aktualumas

Piktybiniai navikai kepenyse – pirminis kepenų vėžys arba kitų lokalizacijų pirminių piktybinių navikų metastazės kepenyse – yra viena iš didžiausių mirtingumą nuo vėžio sąlygojančių problemų tarp piktybinėmis ligomis sergančių pacientų. Dauguma piktybinių navikų būna išplitę į kitus organus, tokius kaip limfmazgiai, plaučiai, kaulai, tačiau hepatoceliulinė karcinoma ir storosios žarnos vėžio metastazės dažnai būna lokalizuotos tik kepenyse. Hepatoceliulinė karcinoma yra penktas dažniausias pirminis piktybinis navikas pasaulyje tarp vyrų ir aštuntas – tarp moterų. Prognozuota, kad 2007 metais šia piktybine liga pasaulyje turėjo susirgti 711 000 žmonių. Pirminis kepenų vėžys yra trečia pagal dažnį vėžio sukeltos mirties priežastis. Buvo numatoma, kad 2007 metais pasaulyje nuo šios ligos turėtų mirti apie 680 000 žmonių. Storosios žarnos vėžys yra ketvirta pagal dažnį mirties priežastis, o metastazės kepenyse yra pagrindinė šių pacientų mirties priežastis (28).

Ir chirurginis piktybinių navikų kepenyse gydymas, ir radijo dažnio abliacija gerokai prailgina pacientų, sergančių hepatoceliuline karcinoma ir į kepenis metastazavusiu storosios žarnos vėžiu, išgyvenamumą, palyginti su vaistų nuo vėžio vartojančiais arba negydomais pacientais. Radijo dažnio abliacija piktybiniais navikams kepenyse gydyti pasaulyje pradėta taikyti nuo 1996 m., o Lietuvoje pradėta 2001 metais. Radijo dažnio abliacija yra veiksmingas mažai invazinis gydymo metodas, kurio saugumas ir veiksmingumas yra nustatytas daugelio atliktų tyrimų metu. Literatūroje konstatuojamas palyginti didelis vietinio navikų progresavimo dažnių diapazonas – nuo 2 iki 60 proc. – rodo, kad egzistuoja tam tikri veiksniai, nulemiantys vietinį navikų progresavimą po radijo dažnio abliacijos. Navikų dydis yra reikšmingas rizikos veiksnys, kurį iš dalies nulemia ribotos techninės radijo dažnio elektrodų galimybės sukelti tam tikro tūrio audinių koaguliaciją (29). Kitų veiksnių įtaka, įvairių tyrimų duomenimis, skiriasi ir dėl jų nėra vieningos nuomonės.

Nustačius ir įvertinus reikšmingus vietinio navikų progresavimo rizikos veiksnius, būtų galima numatyti teisingą gydymo strategiją ir gauti geriausius rezultatus.

5. Naujumas ir originalumas

Radijo dažnio abliacija kepenų navikams gydyti naudojama apie 10 metų. Per tą laiką atliktų tyrimų rezultatai parodė, kad tai yra saugus navikų gydymo metodas, o jo veiksmingumas įvairuoja gana plačiame diapazone. Radijo dažnio abliacijos veiksmingumas tyrimuose vertinamas pagal bendrąjį gydytų pacientų išgyvenamumą, vietinio navikų progresavimo dažnį ir, atlikus kepenų rezekciją arba transplantaciją – pagal histologinio tyrimo rezultatus.

Mūsų tyrime buvo nagrinėta punkcinės stulpelinės biopsijos, paimtos iš abliacijos zonos po radijo dažnio abliacijos praėjus vienam mėnesiui, medžiagos histologinio tyrimo rezultato reikšmė prognozuojant vietinį naviko progresavimą. Iki šiol atliktuose tyrimuose, kuriuose buvo nagrinėjami histologinio navikų po radijo dažnio abliacijos tyrimo rezultatai, būtent histologinis tyrimas buvo pasirenkamas etaloniniu vertinamuoju kriterijumi. Mūsų atveju histologinis tyrimas pirmą kartą buvo pasirinktas kaip rizikos veiksnys, o vietinis naviko progresavimas, nustatomas radiologiniais tyrimo metodais, – etaloniniu vertinamuoju kriterijumi. Vietinis naviko progresavimas yra tiesioginis klinikinis radijo dažnio abliacijos veiksmingumo vertinimo kriterijus, kuris praktiškai nepriklauso nuo galimos diagnostinių tyrimų atlikimo ir vertinimo paklaidos – jeigu vietinis naviko progresavimas nebus nustatytas vieno tyrimo metu, kito vėliau atlikto kontrolinio radiologinio tyrimo metu jis bus akivaizdus.

Išanalizuoti morfologiniai bei radiologiniai navikų požymiai, galintys turėti įtakos vietiniam navikų progresavimui. Radiologiniai navikų požymiai, kaip vietinio naviko progresavimo rizikos veiksniai, nagrinėti viename tyrime (30), tačiau gauti rezultatai jame nebuvo pakankamai išnagrinėti. Savo darbe

siekėme ištirti keleto radiologinių navikų požymių reikšmę vietinio naviko progresavimo po radijo dažnio abliacijos tikimybei.

Kadangi visuotinai pripažintų vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnių, išskyrus navikų dydį, nėra nustatyta, kiekvienas naujas gautas rezultatas suteikia naujos informacijos apie radijo dažnio abliacijos poveikį navikiniam audiniui.

6. Literatūros apžvalga

Kepenyse aptinkami piktybiniai navikai būna arba pirminis kepenų vėžys, arba kitų pirminių navikų metastazės kepenyse. Hepatoceliulinė karcinoma – pirminis hepatocito piktybinis navikas - yra vienas iš dažniausių vėžio tipų pasaulyje, ir sergamumas šia liga didėja. Nustatyta, kad per metus naujai šia liga suserga mažiausiai vienas milijonas žmonių. Svarbiausias rizikos veiksnys šiai ligai išsivystyti yra lėtinė kepenų liga. Europoje tai yra hepatito B arba C viruso bei alkoholio sukelta kepenų cirozė. Kepenų cirozė nustatoma beveik 80 proc. hepatoceliulinės karcinomos atvejų (31). Hepatoceliulinė karcinoma yra penktas dažniausias pirminis piktybinis navikas pasaulyje tarp vyrų ir aštuntas – tarp moterų. Prognozuota, kad 2007 metais šia piktybine liga pasaulyje turėjo susirgti 711 000 žmonių. Pirminis kepenų vėžys yra trečia pagal dažnį vėžio sukeltos mirties priežastis tarp vyrų ir šešta tarp moterų. Buvo numatoma, kad 2007 metais pasaulyje nuo šios ligos turėtų mirti apie 680 000 žmonių (28). Kitų lokalizacijų solidinių piktybinių navikų metastazės dažniausiai aptinkamos limfmazgiuose, o antrąją vietą užima kepenys. Europoje metastazinė kepenų liga yra gerokai dažnesnė negu hepatoceliulinė karcinoma. Nuo 30 iki 70 proc. nuo vėžio mirusių pacientų (priklausomai nuo pirminio naviko lokalizacijos) autopsijos metu nustatomos metastazės kepenyse (32)

Kepenys yra pirminis organas, į kurį metastazuoja virškinamojo trakto vėžys. Tai gali būti vienintelis pažeistas organas sergant metastaziniais storosios žarnos, hepatoceliulinės karcinomos ir neuroendokrininiais navikais

(32). Storosios žarnos vėžys į kepenis metastazuoja dažniausiai (33). Europoje storosios žarnos vėžys yra antra pagal dažnį vėžio sukeltos mirties priežastis, o metastazės kepenyse yra pagrindinė šių pacientų mirties priežastis (28).

Kepenų rezekcija iki šiol yra laikoma auksiniu standartu gydant ir pirminius, ir metastazinius navikus ciroziškai nepakitusiose ir pakitusiose kepenyse. Dėl nepalankios navikų lokalizacijos, jų skaičiaus, sutrikusios kepenų funkcijos, ekstrahepatinių metastazių, nepakankamo porezekcinio kepenų tūrio, gretutinių ligų ir bendrosios pacientų būklės tik nedidelei daliai pacientų, sergančių pirminiais arba metastaziniais kepenų navikais, kepenų rezekcija yra galima.

Net 80 proc. storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse būna neoperuotinos, o iš likusių pacientų po rezekcijos 5 metus išgyvena tik 30-40 proc. (34). Vidutinis neoperuojamų pacientų išgyvenamumas sudaro 6-12 mėnesių; nedidelė dalis šių pacientų išgyvena ilgiau nei trejus metus (35). Nepaisant teigiamų poslinkių medikamentinėje terapijoje, gydant metastazavusį storosios žarnos vėžį naujausiais citostatinais vaistais bei antikūnais augimo faktoriams, pacientų vidutinis išgyvenamumas pailgėjo tik iki 20 mėnesių, o penkerių metų išgyvenamumas išlieka labai nedidelis – nuo 5 iki 10 proc. (36).

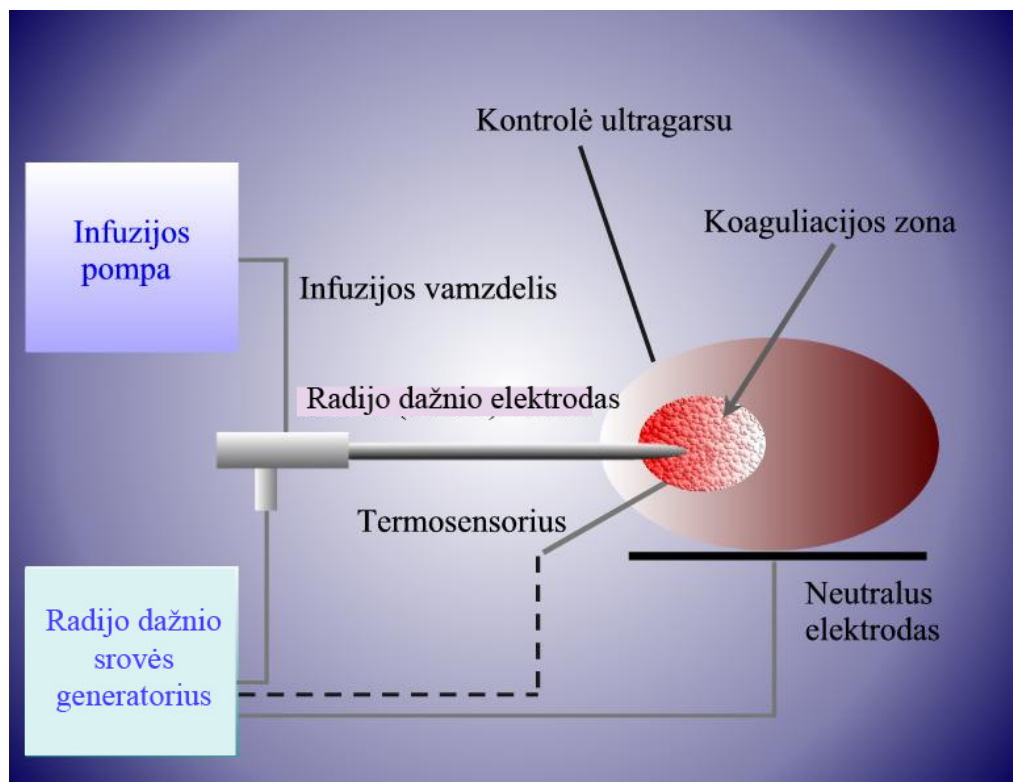
Taigi ir sergant hepatoceliuline karcinoma, ir esant storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse, reikalingi mažai invaziniai gydymo metodai, kurie gali prailginti pacientų gyvenimo trukmę. Radijo dažnio abliacija gali turėti svarų vaidmenį būtent šioje srityje.

6.1 Radijo dažnio abliacijos veikimo principai ir techniniai sprendimai

Radijo dažnio abliacijai naudojama radijo dažnio kintamoji srovė, kuri audiniuose transformuojasi į šilumą ir sukelia baltymų koaguliaciją. Kai temperatūra pakyla iki 42-45°C, per 30-60 minučių ląstelėse įvyksta negrįžtami pokyčiai – ląstelių membranų plyšimas ir baltymų denatūracija. Temperatūrai

pakilus iki 60-100°C, laikas šiems pokyčiams išsivystyti mažėja eksponentiškai (37).

Radio dažnio abliacija remiasi aukšto dažnio kintamąja srove, kuri ties aktyviuoju elektrodu sukelia jonų judėjimą, o šiems judant pagal kintamosios srovės besikeičiančią kryptį, išsiskiria frikcinė šiluma. Tokiu būdu šalia aktyvaus elektrodo esančių audinių temperatūra pakyla iki 100°C ir įvyksta ląstelių žūtis. Radio dažnio kintamoji srovė (300-500 kHz) sukuriama radio dažnio generatoriaus tarp aktyvaus adatos – elektrodo ir neutralaus didelio paviršiaus mažos varžos elektrodo, kontaktuojančio su paciento oda (1 paveikslas).



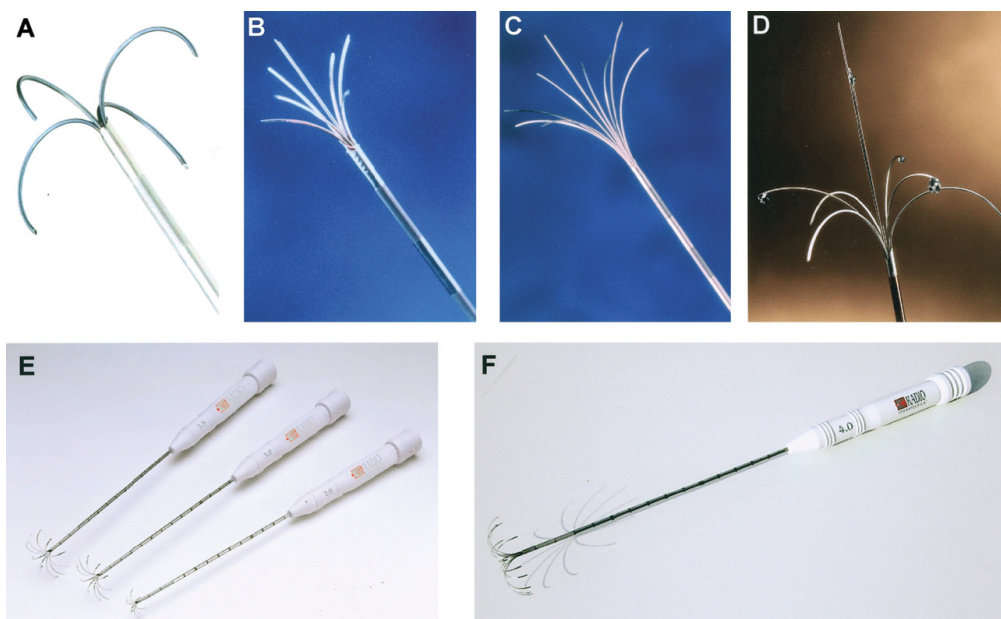
1 paveikslas. Radio dažnio abliacijos veikimo schema

Taip pacientas tampa radio dažnio lanko dalimi (38). Frikcinė šiluma yra tiesiogiai proporcinga srovės tankio kvadratui ir atvirkščiai proporcinga atstumui nuo aktyvaus elektrodo. Todėl frikcinė šiluma apima nedidelį tūrį aplinkui aktyvų elektrodą. Temperatūros sukeliama audinių pažeidimui ir jo erdviniam pasiskirstymui pagrindinę įtaką turi audinių elektrinis laidumas ir

šilumos difuzijos parametrai. Didesnis temperatūros pakilimas arti elektrodo sukelia audinių išdžiūvimą, o dėl to sumažėja elektrinis laidumas kaitinamoje zonoje. Jeigu audiniai išdžiūsta, radijo dažnio lanko varža pakyla iki daugiau kaip 1000 omų, srovė susilpnėja (kartais net iki nulio) ir tada radijo dažnio energijos kiekis, o galiausiai ir terminė energija, kuri perduodama audiniams, tampa per maža ir sukelia koaguliaciją tik mažame audinių tūryje (38). Pradiniuose tyrimuose, naudojant monopolinį metodą su įprastu aktyviu elektrodu, *in vivo* kiaulės kepenyse sukeltos koaguliacinės nekrozės tūris tebuvo 1,3 ml (39). Siekiant sukelti didesnio tūrio radijo dažnio koaguliaciją, buvo mėginta naudoti du ar daugiau elektrodų, esančių lygiagrečiai vienas kitam (bipolinė arba multipolinė metodika). Tačiau tokia procedūra yra gerokai sudėtingesnė nei įstumti vieną elektrodą į naviką. Šiuolaikinės technologijos koncentruojasi į tam tikras elektrodų modifikavimo strategijas, kurias ir apžvelgsime.

1. Aktyvaus elektrodo paviršiaus didinimas išskleidžiamais virbais, esančiais elektrode

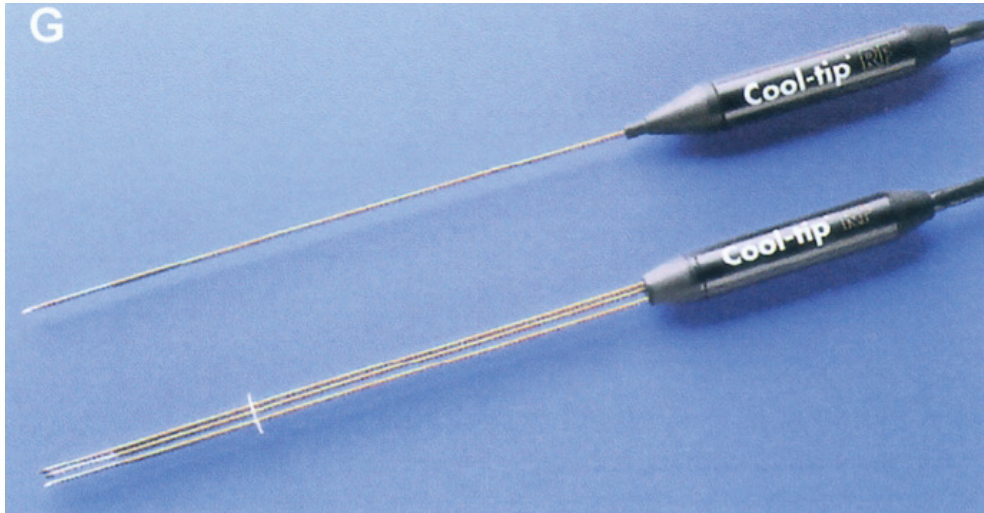
Kai virbai yra išskleidžiami, prietaisas tampa panašus į skėtį arba Kalėdų eglutę. Kadangi tų virbų yra daug, srovė persikelia iš zonų, kur temperatūra ir varža pasidaro didelė, į sritis, kur varža yra mažesnė, ir tada kaista ši sritis. Šie virbai gali būti išskleidžiami palaipsniui, pasiekiamos neišdžiovintos sritys, kuriose vėl sėkmingai perduodama energija virsta karščiu. Šie elektrodai turėtų būti vadinami daugiavirbiais išskleidžiamaisiais elektrodais (angl. *multitined expandible electrodes*) (40) (2 paveikslas).



2 paveikslas. Įvairių modifikacijų daugiavirbiai išskleidžiamieji radijo dažnio elektrodai

2. Vidinis elektrodo aušinimas

Aušinant elektrodą neleidžiama šalia elektrodo esantiems audiniams įkaisti greičiau nei toliau esantiems audiniams, dėl to audiniams perduodama daugiau energijos ir taip padidėja abliacijos zonos tūris (38). Šio tipo radijo dažnio elektrodai turėtų būti vadinami vidinio aušinimo elektrodais (angl. *internally cooled electrodes*) (40). Jie gali būti atskiri (angl. *single*) arba grupės (angl. *cluster*) (40), kur naudojama trijų arba daugiau vienas prie kito (<1 cm atstumu) esančių elektrodų grupė (3 paveikslas).



3 paveikslas. Radijo dažnio vidinio aušinimo elektrodai (atskiras ir grupės)

3. Fiziologinio arba hipertoniško tirpalo instiliacijos

Per angas aktyviajame elektrode leidžiamas fiziologinis arba hipertoniškas tirpalas, kuris užkerta kelia audiniams džiūti. Dėl to labiausiai padidėja audinių laidumas, pagerėja šilumos perdavimas ir sumažėja audinių dehidratacija. Tokio tipo elektrodai turėtų būti vadinami perfuzijos elektrodais (angl. *perfusion electrodes*) (40) (4 paveikslas).



4 paveikslas. Radijo dažnio perfuzijos elektrodai

Šiuo metu pasaulyje naudojami visų trijų tipų radijo dažnio elektrodai, o jų savybės nuolat yra tobulinamos, siekiant sukurti tobulą elektrodą. Kol kas atliktuose tyrimuose, vertinant vietinį naviko progresavimą, nustatytą radiologinio stebėjimo metu, nėra nustatyta, kad kurio nors tipo elektrodas būtų veiksmingesnis nei kiti. Mūsų atliktame tyrime buvo naudojami perfuzijos radijo dažnio elektrodai, su kuriais mes atliekame navikų kepenyse radijo dažnio abliacijas nuo 2001 metų.

6.2 Radijo dažnio abliacijos veiksmingumas, gydant hepatoceliulinę karcinomą

Pacientams, kuriems yra išsivysčiusi pažengusi kepenų cirozė, ir kuriems kepenų rezekcija gali būti per daug agresyvus gydymas, kepenų transplantacija turėtų būti pirmo pasirinkimo gydymo būdas. Kepenų transplantacija yra taikoma sergant hepatoceliuline karcinoma ir ji turi keletą sąlygų, tarp kurių yra griežti atrankos (tinkamumo) kriterijai, ribotas donorų organų kiekis ir imunosupresinio gydymo taikymas visą likusį gyvenimą. Štai kodėl dauguma nerezektabiliais kepenų navikais sergančių pacientų yra gydomi kitais gydymo būdais.

2000 metais Barselonoje (Ispanija) vykusioje konferencijoje buvo paskelbtos hepatoceliulinės karcinomos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Remiantis jomis pacientams, sergantiems kepenų ciroze, turėtų būti periodiškai kas 6 mėn. atliekamas kepenų ultragarso tyrimas ir nustatoma alfafetoproteino koncentracija kraujyje. Taip siekiama diagnozuoti ankstyvosios stadijos hepatoceliulinę karcinomą, kol yra galimas radikalus gydymas. Nustačius didesnius nei 2 cm skersmens židinius pokyčius ciroziškai pakitusiose kepenyse, hepatoceliulinės karcinomos diagnozė yra patvirtinama be morfologinio tyrimo šiais atvejais: a) nustačius hipervaskulinį naviką dviem radiologiniais tyrimais (ultragarso, kompiuterinės tomografijos, magnetinio rezonanso arba angiografijos) arba b) nustačius hipervaskulinį naviką vienu radiologiniu tyrimu, kai alfafetoproteino koncentracija kraujyje

yra didesnė nei 400 ng/ml. Ankstyvosios stadijos hepatoceliulinė karcinoma yra gydoma atliekant kepenų transplantaciją, rezekciją arba taikant įvairius abliacijos metodus. Pažengusių stadijų gydymas beveik neprailgina pacientų gyvenimo trukmės (41).

Pasaulyje atlikta daugybė tyrimų, kurių tikslas - išsiaiškinti radijo dažnio abliacijos panaudojimo galimybes gydant hepatoceliulinę karcinomą. Galima išskirti tris tokių tyrimų grupes: tyrimai, skirti tik radijo dažnio abliacijos veiksmingumui nustatyti; tyrimai, kuriais siekiama palyginti radijo dažnio abliacijos veiksmingumą su kitų abliacijos metodų veiksmingumu; tyrimai, kurių metu radijo dažnio abliacijos veiksmingumas yra lyginamas su chirurginės rezekcijos veiksmingumu.

Radijo dažnio abliacijos veiksmingumas

Ankstyvieji radijo dažnio abliacijos tyrimai buvo nukreipti į jos kaip savarankiško neoperuojamos hepatoceliulinės karcinomos gydymo metodo panaudojimą. Šie tyrimai suteikė daug vertingos informacijos apie gydymo saugumą ir jo poveikį, tačiau trūko ilgalaikio stebėjimo, atspindinčio atokiuosius rezultatus, tokius kaip gydytų pacientų išgyvenamumas. Tik nuo 2003 metų literatūroje atsirado duomenų apie pacientų išgyvenamumą po radijo dažnio abliacijos. Didelės apimties Europos, Jungtinių Amerikos Valstijų ir Azijos šalių klinikiniai tyrimai parodė, kad 5-erių metų gydytų pacientų išgyvenamumas po radijo dažnio abliacijos svyruoja tarp 33 ir 55 proc., kas gali būti lyginama su kepenų rezekcijos rezultatais (42-45).

Atskirų tyrimų metu įvertinta pacientų, sergančių neoperabilia hepatoceliuline karcinoma ir gydytų radijo dažnio abliacija, atokieji gydymo rezultatai ir prognoziniai veiksniai. Italijoje Lencioni ir kt. atliko perspektyvinę 206 neoperuojama hepatoceliuline karcinoma sergančių pacientų išgyvenamumo analizę. Didžioji dalis pacientų sirgo virusinio C hepatito sukelta Child-Pugh A arba B kepenų ciroze. Iš jų radijo dažnio abliacijai tinkami buvo 187 pacientai, kiti dėl nepalankios navikų lokalizacijos šalia kepenų vartų arba subkapsulinės lokalizacijos šalia gastrointestininio trakto į

radijo dažnio abliacijos veiksmingumo analizę nebuvo įtraukti. Autoriai nustatė su chirurginio gydymo rezultatais palyginamą 5-erių metų bendrąjį išgyvenamumą tarp radijo dažnio abliacija gydytų pacientų (48 proc.). Atlikę multivariacinę analizę, tyrėjai nustatė, kad Child-Pugh A klasė ir solitarinis navikas yra reikšmingi didesnio išgyvenamumo prognoziniai veiksniai (43). Panašius duomenis gavo Guglielmi ir kt., kurie nustatė, kad Child-Pugh klasė yra reikšmingas radijo didesnio dažnio abliacija gydytų pacientų išgyvenamumo prognozinis rodiklis. Šie tyrėjai atliko perkutanines radijo dažnio abliacijas 53 hepatoceliuline karcinoma ir virusinio C hepatito sukelta kepenų ciroze sergantiems pacientams. Bendras visų pacientų 3-jų metų išgyvenamumas sudarė 45 proc., Child-Pugh A atveju pacientų išgyvenamumas buvo reikšmingai didesnis (83 proc.) nei Child-Pugh B klasės pacientų (31 proc.) (46).

Atkreiptas dėmesys ir į naujas radijo dažnio abliacijos technologijas. Dviejų klinikinių tyrimų metu įvertintos daugiavirbių išskleidžiamųjų ir vidinio aušinimo elektrodų panaudojimo galimybės gydant pirminius navikus kepenyse. Buscarini ir kt. palygino standartinių radijo dažnio abliacijos elektrodų ir išskleidžiamųjų elektrodų veiksmingumą, gydant neoperuotą hepatoceliulinę karcinomą. Šiame tyrime 88 pacientams buvo taikyta perkutaninė radijo dažnio abliacija naudojant arba standartinį, arba išskleidžiamąjį radijo dažnio elektrodą. Dauguma šių pacientų sirgo Child-Pugh A arba B klasės virusinio C hepatito sukelta ciroze. Bendrasis šių pacientų 5-erių metų išgyvenamumas ir išgyvenamumas nesant ligos progresavimo atitinkamai buvo 33 proc. ir 3 proc. Vidutinis gydymo procedūrų skaičius ir vietinio naviko progresavimo dažnis buvo mažesnis išskleidžiamųjų elektrodų grupėje, tačiau bendrasis gydytų pacientų išgyvenamumas ir išgyvenamumas nesant ligos progresavimo tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (42).

Giovannini ir kt. vertino vidinio aušinimo elektrodų veiksmingumą, radijo dažnio abliaciją taikydamas 56 hepatoceliuline karcinoma sergantiems pacientams. Dauguma pacientų sirgo Child-Pugh A arba B klasės ciroze.

Didžiausią dalį sudarė alkoholio sukelta kepenų cirozė, kiek mažiau virusinio C ir B hepatitų sukelta cirozė. Šių pacientų bendras 3-jų metų išgyvenamumas ir išgyvenamumas nesant ligos progresavimo buvo atitinkamai 94,2 proc. ir 70,3 proc. Pažymėtina, kad alkoholi vartojančių asmenų 2-jų metų išgyvenamumas buvo 77,7 proc., o virusinių hepatitų sukeltos cirozės pacientų tesiekė 57,7 proc. (47).

Nepaisant to, kad pastarojo tyrimo duomenys rodo radijo dažnio abliacijos pranašumą naudojant vidinio aušinimo elektrodus, palyginti su negydytais pacientais, reikalingi tolesni tyrimai, kurių metu būtų įvertintas vidinio aušinimo ir kitokio tipo elektrodų veiksmingumas. Japonijoje, Shibata ir kt. atliko randomizuotą (atsitiktinio suskirstymo) tyrimą, kurio metu palygintas radijo dažnio abliacijos veiksmingumas naudojant vidinio aušinimo ir išskleidžiamuosius elektrodus. Radijo dažnio abliacija buvo atlikta 74 hepatoceliuline karcinoma sergantiems pacientams: 38 - panaudoti vidinio aušinimo elektrodai ir 36 – daugiavirbiai išskleidžiamieji elektrodai. Atlikus tyrimą reikšmingo skirtumo, vertinant 3-jų metų bendrą išgyvenamumą ar gyvenimą be ligos progresavimo, tarp šių dviejų grupių nenustatyta (26). Apjungus Japonijos ir Italijos tyrėjų išvadas galima teigti, kad visi šiuo metu naudojami radijo dažnio elektrodų tipai yra vienodai veiksmingi vertinant atokų bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumas nesant ligos progresavimo.

Jungtinėse Amerikos Valstijose buvo nagrinėjamas laparoskopijos ir laparotomijos metu atliekamos radijo dažnio abliacijos veiksmingumas, taip pat ir kepenų rezekcijos ir radijo dažnio abliacijos derinys. Raut ir kt. aprašė tyrimą, kuriame dalyvavo 194 hepatoceliuline karcinoma sergantys pacientai. Jiems buvo taikyta arba perkutaninė, arba atvira radijo dažnio abliacija. Pacientai sirgo neoperuotina hepatoceliuline karcinoma (navikų dydžio mediana 3,3 cm) ir Child-Pugh A, B arba C klasės virusinio C hepatito sukelta ciroze. 140 pacientų buvo atlikta perkutaninė radijo dažnio abliacija, o 54 pacientams buvo atidaryta pilvo ertmė ir tada atlikta radijo dažnio abliacija, iš pastarųjų 22 pacientams buvo atlikta ir kitų navikų kepenyse rezekcija. Liga recidyvavo net 53 proc. iš 194 pacientų (didžioji dalis naujų navikų išsivystė

kepenyse). Pažymėtina, kad vietinis naviko progresavimas buvo nustatytas keturiems pacientams (3 proc.) po perkutaninės radijo dažnio abliacijos ir penkiems pacientams (16 proc.) po laparotominės radijo dažnio abliacijos neatlikus rezekcijos. Svarbiausia, bendrasis 5-erių metų išgyvenamumas sudarė net 55,4 proc. Svarbu pažymėti, kad atskirai išnagrinėjus perkutaninės, atvirosios ir derinio su rezekcija radijo dažnio abliacijos grupių 5-erių metų pacientų išgyvenamumą, reikšmingo skirtumo nenustatyta, o ankstyvieji išgyvenamumo rezultatai reikšmingai skyrėsi atvirosios ir derinio su rezekcija radijo dažnio abliacijos nenaudai. Matyt, blogus ankstyvuosius rezultatus lėmė didesnis sunkia ciroze sergančių pacientų sergamumas ir mirtingumas po chirurginės intervencijos (44).

Priešingai nei atvirosi radijo dažnio abliacija, laparoskopinis jos analogas nebuvo toks veiksmingas. Berber ir kt. laparoskopškai atlikus radijo dažnio abliaciją neoperuotina hepatoceliuline karcinoma sergantiems pacientams trejus metus gyveno tik 38 proc. pacientų (48).

Be Vakarų šalių, radijo dažnio abliacija hepatoceliulinei karcinomai gydyti yra taikoma ir Rytų Azijoje. Japonijoje Tateishi ir kt. atliko didelės apimties tyrimą, į kurį įtraukė 664 pacientus, sergančius hepatoceliuline karcinoma ir visų Child-Pugh klasių (dažniausiai virusinio C) hepatito sukelta kepenų ciroze. Pacientams, kurių navikai buvo didesni nei 2 cm skersmens, prieš radijo dažnio abliaciją buvo atlikta transarterinė embolizacija. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės pacientai prieš abliaciją nebuvo gydyti (n = 319), o antros grupės pacientams buvo atliktos kitos intervencijos, tarp jų rezekcija, etanolio abliacija, mikrobangų abliacija ir transarterinė embolizacija (n = 345). 5-erių metų išgyvenamumas prieš radijo dažnio abliaciją negydytų pacientų grupėje buvo 54,3 proc., o gydytų – 38,2 proc. (45). Svarbu, kad tyrėjai konstatavo dažną naviko išsisėjimą elektrodo kelyje, kas greičiausiai įvyko dėl to, kad nebuvo atlikta elektrodo kelio abliacija.

Nors literatūroje yra duomenų, kad subkapsuliniai navikai kepenyse vietiškai progresuoja dažniau, dažnesnis jų išsisėjimas, tyrime, atliktame Hong Konge, įvertintos radijo dažnio abliacijos panaudojimo galimybės

subkapsuliniais navikams gydyti. Poon ir kt. atliko perspektyvų 80 neatsitiktine tvarka suskirstytų hepatoceliuline karcinoma sergančių pacientų tyrimą. Dauguma pacientų sirgo Child-Pugh A ir B klasių ciroze, kurią sukėlė virusinis B hepatitas. Iš jų 48 pacientų navikai buvo subkapsuliniai, o 32 – lokalizavosi kepenų parenchimoje. Nepaisant to, kad subkapsulinės navikų grupės pacientų navikai buvo didesni, jų alfafetoproteino (AFP) koncentracijos buvo didesnės, o trombocitų skaičius mažesnis, jų gydymo rezultatai po radijo dažnio abliacijos nebuvo blogesni nei kepenų parenchimoje esančių navikų. Vienerių metų išgyvenamumas subkapsulinių navikų grupėje siekė 79,4 proc., o kitos grupės – 88,3 proc. Panašūs buvo ir sergamumo, mirtingumo bei vietinio naviko progresavimo dažniai. Kitaip negu kituose tyrimuose, nekonstatuota naviko išsivystymo elektrodo kelyje arba intraperitoninių metastazių, susijusių su subkapsulinių navikų radijo dažnio abliacija. Autoriai tai paaiškino radijo dažnio abliacijos technika – navikas nebuvo punktuojamas statmenai kepenų paviršiui, o elektrodas buvo stumiamas iš toliau per naviko nepažeistą kepenų audinį. Elektrodo kelias taip pat buvo kruopščiai koaguluojamas. Matyt, procedūros atlikimo skirtumai gali turėti įtakos mažesniai vietinio naviko progresavimo dažniui, kaip ir buvo nustatyta šiame tyrime (49).

Apibendrinant galima teigti, kad radijo dažnio abliacija yra pakankamai veiksmingas radikalus hepatoceliulinės karcinomos gydymo būdas, kurį galima taikyti ir perkutaniškai, ir laparoskopijos arba laparotomijos metu. Geriausi rezultatai yra pasiekiami atliekant mažų (iki 3 cm skersmens) navikų abliaciją. Esminių skirtumų, vertinant radijo dažnio abliacijos veiksmingumą, tarp radijo dažnio elektrodų tipų nenustatyta, todėl abliacijos veiksmingumas turėtų daugiau priklausyti nuo ankstyvojo abliacijos veiksmingumo įvertinimo tikslumo.

1 lentelė. Radijo dažnio abliacijos veiksmingumas, gydant hepatoceliulinę karcinomą

Autortus	Pacientų skaičius	RDA būdas	Naviko dydis (cm)	Stebėseną (mėn.)	Vietinis naviko progresavimas	Naujos mts kepenyse ar kitur	Bendras išgyvenamumas	Komplikacijos
Lencioni ir kt. 2005	206	Perc	<5	24±21	10%	49%	Mediana: 57 1m.: 97%; 2m.: 71% 3m.: 57%; 5m.: 48%	Sunkios: 2% Lengvos: 5%
Guglielmi ir kt. 2003	65	Perc	Vidurkis: 4	Vidurkis: 18	6,8%	28,3%	1m.: 87%; 2m.: 63% 3m.: 45%	Sunkios: 0% Lengvos: 20,7%
Buscarini ir kt. 2001	88	Perc	Vidurkis: 3,5	Vidurkis: 34	VAE: 29% DIE: 14%	Nėra duomenų	Mediana: 48 1m.: 89%; 3m.: 62% 5m.: 33%	Sunkios: 2,3% Lengvos: 15,9%
Giovannini ir kt. 2003	56	Perc	Vidurkis: 4,1	Vidurkis: 14	7,1%	12,4%	3m.: 94,2%	Nėra duomenų
Shibata ir kt. 2006	74	Perc	Vidurkis: <3	Vidurkis: 24	VAE 3m. 20% DIE 3m. 22%	Nėra duomenų	VAE 3m. 94% DIE 3m. 77%	Sunkios VAE: 0% DIE: 2,8%
Raut ir kt. 2005	194	Perc/op Perc: 140	Mediana: 3,3	Vidurkis: 34,8	4,6%	28,4%	1m.: 84,5%; 3m.: 68,1% 5m.: 55,4%	Mirtingumas 1% Sunkios ir lengvos: 12%
Berber ir kt. 2004	66	Lap	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Mediana: 25,3% 1m.: 78%; 2m.: 48% 3m.: 38%	Nėra duomenų
Tateishi ir kt. 2005	664	Perc	Vidurkis: 2,6	Vidurkis: 19	2,4%	54%	RDA-pirminis gydymas 1m.: 94,7%; 3m.: 77,7% 5m.: 54,3%	Sunkios: 4% Lengvos: 1,7%
Poon ir kt. 2004	80 Sub: 48 Nesub: 32	Perc	Sub mediana: 3,4 Nesub mediana: 2,2	Mediana: 13	Sub: 4,3% Nesub: 12,5%	Sub: 31,9% Nesub: 37,5%	Sub 1m.: 88,3% Nesub 1m.: 79,4%	Sub: 14,6% Mirtingumas: 2,1% Nesub: 15,6% Mirtingumas: 0%

RDA – radijo dažnio abliacija, mts – metastazės, Perc – perkutaninis, Lap – laparoskopinis, Op – operacinis, VAE – vidinio aušinimo elektrodai, DIE – daugiavirbiai išskleidžiamieji elektrodai, Sub – subkapsuliniai navikai, Nesub – nesubkapsuliniai navikai

Iš 1-je lentelėje pateiktų tyrimų rezultatų matyti, kad į Tateishi ir kt. tyrimą buvo įtrauktas didžiausias pacientų skaičius ir jų vietinio navikų progresavimo dažnis buvo tik 2,4 proc., kas yra labai geras rezultatas. Kitų tyrimų duomenimis, vietinio navikų progresavimo dažnis buvo nuo 4,3 proc. iki 29,0 proc. Antra vertus, 5-erių metų išgyvenamumo rezultatai buvo nuo 33 proc. iki 55 proc. ir gerokai skyrėsi nuo negydytų pacientų išgyvenamumo, nors ir nesiekė 50-70 proc. chirurginio ankstyvosios hepatoceliulinės karcinomos gydymo rezultatų. Sunkių komplikacijų dažnis svyravo nuo 0 iki 4 proc., o mirtingumas – nuo 0 iki 2,1 proc.

Radijo dažnio abliacijos veiksmingumo palyginimas su kitų abliacijos metodų veiksmingumu

Šiandien yra tyrimų, kurie buvo atlikti siekiant radijo dažnio abliacijos veiksmingumą palyginti su kitų abliacijos būdų veiksmingumu. Dauguma šių tyrimų atliekama Rytų Azijoje: radijo dažnio abliacijos veiksmingumas lyginamas su įprastų cheminės abliacijos metodų veiksmingumu, pvz., etanolio ir acto rūgšties abliacijų.

Lin ir kt. (tyrėjai iš Taivano) atliko atsitiktine tvarka suskirstytų pacientų kontrolines grupes turintį tyrimą, kuriame buvo lyginami trys abliacijų metodai: radijo dažnio, etanolio ir acto rūgšties abliacija. Į tyrimą buvo įtraukti net 187 pacientai, sergantys hepatoceliuline karcinoma, kurių navikų skersmuo neviršijo 3 cm. Pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į radijo dažnio (n = 62), etanolio (n = 62) ir acto rūgšties (n = 63) abliacijos grupes. Visi pacientai sirgo virusinio B hepatito sukelta Child-Pugh A arba B klasės ciroze. Gydymo rezultatai buvo vertinami pagal naviko atsaką į gydymą, vietinį naviko progresavimą, pacientų išgyvenamumą ir komplikacijų dažnį. Radijo dažnio abliacija gydytų pacientų 3-jų metų vietinio recidyvo dažnis buvo 14 proc., palyginti su 34 proc. ir 31 proc. etanolio ir acto rūgšties abliacijų grupėse. 3-jų metų bendrasis pacientų išgyvenamumas taip pat reikšmingai skyrėsi radijo dažnio abliacijos grupėje (43 proc.), palyginti su pacientų 3-jų metų išgyvenamumu kitose grupėse – atitinkamai 21 proc. ir 23

proc. Nėgana to, procedūrų, reikalingų pasiekti visišką naviko abliacijos, skaičius radijo dažnio abliacijos grupėje buvo reikšmingai mažesnis. Nepaisant to, kad radijo dažnio abliacija buvo veiksmingesnė, palyginti su chemoabliacija, pirminio veiksmingumo, vietinio navikų progresavimo ir pacientų išgyvenamumo atžvilgiu, komplikacijų dažnis po radijo dažnio abliacijos buvo didesnis (2 lentelė). Po radijo dažnio abliacijos buvo trys sunkios komplikacijos, tarp jų du kraujavimai į pleuros ertmę, kuriems gydyti reikėjo torakostomijos ir pleuros drenažo, ir viena komplikacija praėjus 10 parų po radijo dažnio abliacijos – skrandžio perforacija su kraujavimu, kuri gydyta chirurginiu būdu. Chemoabliacijos grupėse sunkių komplikacijų nebuvo. Pažymėtina, kad pritaikę multivariacinę analizę autoriai nustatė, kad naviko dydis, mažesnis kaip 2 cm, I ir II naviko diferenciacijos laipsnis pagal Edmondson bei abliacijos metodas buvo reikšmingi teigiami prognoziniai veiksniai vietinio naviko progresavimo, bendrojo pacientų išgyvenamumo ir išgyvenamumo nesant vėžio progresavimo atžvilgiu (50).

Kitame didelės apimties atsitiktine tvarka suskirstytų pacientų tyrime Lin ir kt. palygino radijo dažnio abliaciją su etanolio abliacija naudojant standartines ir dideles etanolio dozes. Buvo manoma, kad vienos procedūros etanolio abliacija yra veiksmingas didelių hepatoceliulinės karcinomos navikų, nepasiduodančių mažų tūrių etanolio abliacijai, gydymo būdas. Šiame tyrime sergantieji hepatoceliuline karcinoma (n = 157), esant mažesniems nei 4 cm skersmens navikams, buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į tris gydymo grupes: standartinės etanolio abliacijos (n = 52), didelių dozių etanolio abliacijos (n = 53) ir radijo dažnio abliacijos (n = 52). Visi pacientai sirgo virusinio B hepatito sukelta Child-Pugh A arba B klasės ciroze. Kaip ir anksčiau aprašytame tyrime, atokieji rezultatai buvo reikšmingai geresni radijo dažnio abliacijos grupėje. Palyginti su standartine arba didelių dozių etanolio abliacija, radijo dažnio abliacijai prireikė mažiau procedūrų visiškai abliacijai pasiekti. Pažymėtina, kad šioje pacientų grupėje vietinio naviko progresavimo dažnis buvo reikšmingai mažesnis, o pacientų bendrasis išgyvenamumas ir

išgyvenamumas nesant vėžio progresavimo reikšmingai didesni (51) (2 lentelė).

Radijo dažnio abliacijos pranašumą, palyginti su chemoabliacija, patvirtino ir japonų tyrimo rezultatai. Shiima ir kt. hepatoceliuline karcinoma sergančius pacientus (n = 232), esant daugiausiai trims iki 3 cm dydžio navikams, atsitiktine tvarka suskirstė į radijo dažnio abliacijos (n = 118) ir etanolio abliacijos (n = 114) grupes. Vertinant komplikacijų dažnį tarp grupių nebuvo nustatyta reikšmingo skirtumo, tačiau, kaip ir Taivano tyrime, autoriai nustatė, kad taikant radijo dažnio abliaciją reikalingas reikšmingai mažesnis procedūrų skaičius visiškai naviko abliacijai pasiekti, o šios grupės pacientų 4-erių metų išgyvenamumas buvo reikšmingai didesnis nei etanolio abliacijos grupės pacientų – atitinkamai 74 proc. ir 43 proc. (52). Dar viename japonų tyrime Omata ir kt. retrospektyviai išnagrinėjus gydytų pacientų (n = 1238), kuriems buvo taikyta etanolio, mikrobangų arba radijo dažnio abliacija, rezultatus nustatyta, kad pacientų, kuriems anksčiau joks gydymas nebuvo taikytas, 5-erių metų išgyvenamumo rodikliai pritaikius radijo dažnio abliaciją, yra geresni, palyginti su rodikliais, gautais panaudojus kitus abliacijos būdus (53).

Siekdami nustatyti kombinuotos abliacijos veiksmingumą gydant hepatoceliulinę karcinomą, kinų autoriai Chen ir kt. palygino vienmomentės etanolio ir radijo dažnio abliacijos veiksmingumą su vien radijo dažnio abliacijos veiksmingumu. Į tyrimą buvo įtraukti solitarine hepatoceliuline karcinoma sergantys pacientai (n = 86), kurių naviko skersmuo buvo mažesnis kaip 5 cm. Pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į abliacijos derinio (radijo dažnio ir etanolio abliacijos) (n = 45) ir radijo dažnio abliacijos (n = 41) grupes. Kiekviena grupė dar buvo suskirstyta į du pogrupius pagal naviko dydį: 3 cm ir mažesnio bei didesnio kaip 3 cm skersmens. Vertinant pacientų 2-ju metų išgyvenamumą, reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta, tačiau, atlikus pogrupių analizę, konstatuota, kad, esant didesniems nei 3 cm skersmens navikams, abliacijos derinio grupės pacientų 2-ju metų

išgyvenamumo, nesant vietinio naviko progresavimo, procentas buvo reikšmingai didesnis (54).

Nors daugumoje palyginamųjų tyrimų radijo dažnio abliacijos veiksmingumas buvo lyginamas su cheminės abliacijos veiksmingumu, Lu ir kt. palygino perkutaninės radijo dažnio abliacijos ir mikrobangų abliacijos veiksmingumą. Į tyrimą buvo įtraukti hepatoceliuline karcinoma ir virusinio B hepatito sukelta Child-Pugh A arba B klasės ciroze sergantys pacientai (n = 102), kuriems buvo taikyta arba radijo dažnio abliacija (n = 53) arba mikrobangų abliacija (n = 49). Vertinant gautus rezultatus tarp grupių pagal visiškos abliacijos, vietinio naviko progresavimo, sunkių komplikacijų dažnį ir bendrąjį pacientų išgyvenamumą, reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta (55).

Mūsų apžvelgti tyrimai apibendrinti 2 lentelėje. Iš joje pateiktų duomenų matyti, kad daugiausia pacientų nagrinėta retrospektyviajame Omata ir kt. tyrime. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad pacientų išgyvenamumas po radijo dažnio ir etanolio abliacijos beveik nesiskyrė. Kituose tyrimuose radijo dažnio abliacija buvo veiksmingesnė, palyginti su etanolio abliacija, tiek vertinant vietinio navikų progresavimo dažnį, tiek pacientų išgyvenamumą. Lu ir kt. atlikto tyrimo duomenys rodo, kad mikrobangų abliacijos rezultatai, palyginti su radijo dažnio abliacijos rezultatais buvo geresni, tačiau, kaip minėta anksčiau, šie skirtumai nebuvo reikšmingi. Vertinant sunkių komplikacijų dažnį matyti, kad etanolio abliacija sukelia mažiau komplikacijų, palyginti su radijo dažnio arba mikrobangų abliacija.

2 lentelė. Radijo dažnio ir kitų abliacijos metodų veiksmingumo, gydant sergančiuosius hepatoceliuline karcinoma, palyginamieji duomenys

Autorius	Pacientų skaičius	RDA būdas	Gydymo būdai	Naviko dydis (cm)	Stebėseną (mėn.)	Vietinis naviko progresavimas	Naujos mts kepenyse ar kitur	Bendrasis pacientų išgyvenamumas	Komplikacijos
Lin ir kt. 2004	187	Perc	RDA (62) EA (62) ARA (63)	Vidurkis: 3	Vidurkis: 35	RDA 3m.: 14% EA 3m.: 34% ARA 3m.: 31%	RDA 3m.: 45% EA 3m.: 48% ARA 3m.: 46%	RDA 3m.: 74% EA 3m.: 51% ARA 3m.: 53%	RDA sunkios: 4,8% EA ir ARA 0%
Lin ir kt. 2004	157	Perc	RDA (52) EA (52) EA DD(53)	Vidurkis: 3	Vidurkis: 23,5	RDA: 14% EA: 34,8% EA DD: 24%	RDA: 30,7% EA: 36,5% EA DD: 32%	RDA 3m.: 74% EA 3m.: 50% EA DD 3m.: 55%	RDA lengvos: 5,7% EA lengvos 1,9% EA DD lengvos 5,7%
Shiina ir kt. 2005	232	Perc	RDA (118) EA (114)	Vidurkis: 3	Vidurkis: 37,2	RDA: 1,7% EA: 11,4%	RDA: 64,4% EA: 67,5%	RDA 4m.: 74% EA 4m.: 57%	Nėra duomenų
Omata ir kt. 2004	1238	Perc	RDA (629) MBA (85) EA (524)	RDA: 2,8 MBA: 2,9 EA: 2,9	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų	RDA 3m.: 77,8% 4m.: 68% EA 3m.: 70% 4m.: 61,4%	Nėra duomenų
Chen ir kt. 2005	86	Perc	RDA (45) RDA+EA (41)	Vidurkis: <5	Nėra duomenų	RDA 2m.: 42,9% RDA+EA 2m.: 73,9%	Nėra duomenų	RDA 2m.: 61,4% RDA+EA 2m.: 73,9%	Sunkios: 0% Lengvos: nėra duomenų
Lu ir kt. 2005	102	Perc	MBA (49) RDA (53)	Vidurkis: <2,5	Vidurkis: 25,1	MBA: 11,8% RDA: 20,9 %	28,4%	MBA 3m.: 50,5% 4m.: 36,8% RDA 3m.: 37,6% 4m.: 24,2%	MBA sunkios: 8,2% RDA sunkios: 5,7%

RDA – radijo dažnio abliacija, mts – metastazės, Perc – perkutaninis, EA –etanolio abliacija, ARA –acto rūgšties abliacija, MBA – mikrobangų abliacija, DD – didelė dozė.

Ilgą laiką alternatyvus kepenų rezekcijai gydymo būdas buvo etanolio arba acto rūgšties abliacija, tačiau šiuo metu radijo dažnio abliacija yra gerokai veiksmingesnis hepatoceliulinės karcinomos gydymo metodas. Mikrobangų abliacija taikoma tik eksperimento sąlygomis, todėl kol kas sunku įvertinti jos veiksmingumą klinikinėmis sąlygomis, tačiau pagal esamų tyrimų rezultatus, jis galėtų būti panašus kaip radijo dažnio abliacijos. Didesniems kaip 3 cm skersmens hepatoceliulinės karcinomos navikams gydyti galimas radijo dažnio ir etanolio abliacijos derinys, kuris gali pagerinti abliacijos rezultatus.

Radijo dažnio abliacijos veiksmingumo palyginimas su chirurginės rezekcijos veiksmingumu

Daugumoje tyrimų, kuriuose buvo lyginamas radijo dažnio abliacijos ir chirurginės kepenų rezekcijos veiksmingumas, abiejų gydymo būdų atokieji rezultatai yra panašūs. Chen ir kt. aprašo atsitiktine tvarka suskirstytų pacientų, sergančių solitarine hepatoceliuline karcinoma, kai navikas yra iki 5 cm skersmens ($n = 112$), tyrimą, kuriame daliai pacientų buvo atlikta kepenų rezekcija ($n = 65$), o kitai daliai – perkutaninė radijo dažnio abliacija ($n = 47$). Reikšmingų skirtumų tarp grupių, vertinant vietinį naviko progresavimo dažnį, pacientų išgyvenamumą arba išgyvenamumą nesant ligos progresavimo, nebuvo nustatyta (56).

Keleto kitų tyrimų duomenimis, gydant sergančiuosius hepatoceliuline karcinoma radijo dažnio abliacija arba chirurgiškai gauti panašūs rezultatai (57, 58). Kita vertus, Italijoje Montorsi ir kt. atliko perspektyvųjį neatsitiktine tvarka suskirstytų pacientų tyrimą, kurio metu buvo lyginama laparoskopinės radijo dažnio abliacijos ir chirurginio gydymo veiksmingumas. Į tyrimą įtraukti solitarine hepatoceliuline karcinomesergantys pacientai, kurių naviko skersmuo nebuvo didesnis kaip 5 cm ($n = 96$) ir kuriems buvo nustatyta virusinio C hepatito sukelta Child-Pugh A arba B klasės cirozė. Vienai daliai pacientų ($n = 58$) buvo atlikta laparoskopinė radijo dažnio abliacija, kitai ($n = 40$) – kepenų rezekcija. Nepaisant to, kad pacientų 4-erių metų išgyvenamumas tarp grupių buvo panašus, vietinio naviko progresavimo dažnis radijo dažnio

3 lentelė. Palyginamieji duomenys, gauti gydant hepatoceliulinę karcinomą radijo dažnio abliacija arba atliekant chirurginę rezekciją

Autoriaus	Pacientų skaičius	RDA būdas	Naviko dydis (cm)	Stebėseną (mėn.)	Vietinis naviko progresavimas	Naujos mts kepenyse ar kitur	Bendras išgyvenamumas	Komplikacijos
Chen ir kt. 2005	112	Perc	< 5	36	Rezekcija: 24,6% RDA: 23,4 %	Nėra duomenų	Rezekcija 3m.: 67,3% RDA 3m.: 64,5%	Nėra duomenų
Montorsi ir kt. 2005	98	Lap	< 5	RDA vidurkis: 25,7 Rezekcija vidurkis: 22,4	RDA: 53% Rezekcija: 30%	Nėra duomenų	RDA 4m.: 45% Rezekcija 4m.: 61%	Nėra duomenų
Vivarelli ir kt. 2004	158	Perc	>, < 3	RDA vidurkis: 15,6 Rezekcija vidurkis: 28,6	Nėra duomenų	Nėra duomenų	RDA 3m.: 33% Rezekcija 3m.: 65%	RDA sunkios 0% Rezekcija sunkios 3,8%
Cho ir kt. 2005	160	Perc/op	< 5	36	Rezekcija: 9,8% RDA: 18,2 %	Rezekcija: 32,8% RDA: 28,3%	Rezekcija 3m.: 80,0% RDA 3m.: 77,4%	Nėra duomenų

RDA – radijo dažnio abliacija, mts – metastazės, Perc – perkutaninis, Lap – laparoskopinis, Op – operacinis

abliacijos grupėje buvo didesnis. Atlikus multivariacinę analizę, nustatyta, kad alfafetoproteino koncentracija, gydymo būdas ir cirozės etiologija yra nepriklausomi naviko recidyvo kepenyse formavimosi veiksniai, o išgyvenamumo prognozinis veiksnys yra alfafetoproteino koncentracija kraujyje (59).

Italų mokslininkų Vivarelli ir kt. tyrime palygintas kepenų rezekcijos ir perkutaninės radijo dažnio abliacijos veiksmingumas. Kitaip negu dauguma rezultatų, gautų palyginamųjų tyrimų metu, šio tyrimo atokieji radijo dažnio abliacijos rezultatai buvo blogesni, palyginti su chirurginio gydymo rezultatais. Kai navikų skersmuo buvo mažesnis kaip 3 cm, gydymo rezultatų skirtumai tarp grupių nebuvo reikšmingi, tačiau reikšmingi skirtumai nustatyti tarp pacientų, kurių navikai kepenyse didesni kaip 3 cm skersmens ir kuriems yra nepažengusi kepenų cirozė. Tai galima paaiškinti radijo dažnio abliacijos techninėmis

galimybėmis patikimai abliuoti navikus, kurių skersmuo iki 3 cm (60). Šį tyrimą reikėtų vertinti atsargiai, nes jame galima išvelgti reikšmingą pacientų

suskirstymo paklaidą: daugumos pacientų, kuriems taikyta radijo dažnio abliacija, navikai buvo didesni, o kepenų funkcija – blogesnė (61).

Apibendrinant galima teigti, kad pacientų išgyvenamumo rodikliai po hepatoceliulinės karcinomos radijo dažnio abliacijos yra palyginami su kepenų rezekcijos analogiškais rodikliais (3 lentelė), tačiau vietinio naviko progresavimo dažniai tarp navikų, gydytų radijo dažnio abliacija, yra didesni. Be to, labai skiriasi tyrimų rezultatai pagal vietinio naviko progresavimo po radijo dažnio abliacijos dažnį. Veiksniai, lemiantys tokius skirtumus tarp tyrimų, nėra aiškūs. Beveik vieningai sutariama, kad vienas vietinio naviko progresavimo rizikos veiksny, kuris yra reikšmingas – tai naviko dydis. Rekomendacijose pateikiamas ribinis 30 mm naviko skersmuo, viršijant kurį vietinio naviko progresavimo rizika reikšmingai padidėja.

6.3 Radijo dažnio abliacijos veiksmingumas, gydant storosios žarnos vėžio metastazes kepenyse

Radijo dažnio abliacija yra vis dažniau taikoma pacientams, kuriems storosios žarnos karcinoma metastazavusi į kepenis. Toliau pateikiamos dvi tyrimų grupės: tyrimai, skirti tik radijo dažnio abliacijos veiksmingumui nustatyti ir tyrimai, kuriais siekiama nustatyti radijo dažnio abliacijos ir chirurginės rezekcijos derinio veiksmingumą.

Radijo dažnio abliacijos veiksmingumas

Vieną iš pirmųjų tyrimų, kuriame radijo dažnio abliacija buvo taikoma storosios žarnos vėžio metastazėms kepenyse gydyti, 1999 m. aprašė Curley ir kt. Autoriai į tyrimą įtraukė 123 pacientus, sergančius neoperuojamais pirminiais arba metastaziniais navikais kepenyse, kuriems buvo atlikta arba perkutaninė, arba laparotominė radijo dažnio abliacija. Iš tyrimo dalyvių 61 pacientas turėjo neoperuojamų storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse. Šių pacientų vietinio naviko progresavimo po radijo dažnio abliacijos dažnis sudarė 1,8 proc., o naujos metastazės išsivystė 27,6 proc. pacientų. Mirtinų

komplikacijų nebuvo, o bendrasis komplikacijų dažnis sudarė 2,4 proc. Reikšmingas šio tyrimo trūkumas yra tas, kad nepateikti atokieji pacientų išgyvenamumo rezultatai. Šis tyrimas rodo, kad radijo dažnio abliacija yra saugus neoperabilių metastazių kepenyse gydymo metodas. Be to, autoriai nurodo ypatingai mažą vietinio naviko progresavimo dažnį, palyginti su kitų autorių pateiktais duomenimis (62).

2000 metais De Baere ir kt. pateikė duomenis 68 radijo dažnio abliacija gydytų pacientų, iš kurių 58 turėjo storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse. Vietinio naviko progresavimo dažnis buvo 16 proc., o sunkių komplikacijų – 4,4 proc. Buvo taikoma ir perkutaninė, ir laparotominė radijo dažnio abliacija, bet dėl reikšmingų navikų dydžio skirtumų tarp grupių rezultatų palyginti nėra galimybės. Šis tyrimas pateikia naudingos informacijos apie galimas vietinio naviko progresavimo po radijo dažnio abliacijos priežastis. Pagal straipsnio autorius atskiro vidinio aušinimo elektrodo panaudojimas vietoje grupės elektrodų atliekant didesnių nei 2,5 cm skersmens navikų radijo dažnio abliaciją gali nulemti didesnę vietinio navikų progresavimo dažnį. Tačiau kitų tyrimų autoriai nepateikia duomenų, kad grupės elektrodai sukelia veiksmingesnę didesnių nei 2,5 cm skersmens navikų abliaciją nei atskiras vidinio aušinimo elektrodas (63).

2001 metais Jungtinėje Karalystėje Gillams ir kt. išanalizavo 69 storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse turinčius pacientus, kuriems buvo atlikta perkutaninė radijo dažnio abliacija. 18 šių pacientų prieš radijo dažnio abliaciją buvo rezekuotos kepenys, o 20 pacientų turėjo ekstrahepatinių metastazių. Reiktų pažymėti, kad tai vienas pirmųjų tyrimų, leidęs pateikti atokiojo pacientų išgyvenamumo duomenis po radijo dažnio abliacijos. Pacientų gyvenimo trukmės mediana buvo 27 mėnesiai, o 4 metus išgyveno 22 proc. pacientų. Reikšmingai geresni išgyvenamumo rodikliai buvo tų pacientų, kurių navikai buvo mažesni nei 5 cm skersmens ir jų nebuvo daugiau nei keturių, negu pacientų, kurių navikai buvo daugybiniai ir dideli (atitinkamai 33 ir 15 mėnesių gyvenimo trukmės mediana) (64). Kito Gillams ir kt. tyrimo atokiojo išgyvenamumo rezultatai panašūs. Šiame tyrime autoriai perkutaninę

radijo dažnio abliaciją atliko 73 pacientams, turintiems storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse. Šių pacientų gyvenimo trukmės po radijo dažnio abliacijos mediana buvo 31 mėnuo, o 5 metų išgyvenamumas – 25 proc. (65). Reikia paminėti, kad kai kuriems pacientams prieš radijo dažnio abliaciją buvo taikyti ir kiti gydymo metodai: ir sisteminė chemoterapija (80 proc.), ir kepenų rezekcija (19 proc.), ir lazerio abliacija (13 proc.). Šis tyrimas yra vienas iš keleto tyrimų, kur apskritai pateikiami atokiojo išgyvenamumo rezultatai po metastazių kepenyse radijo dažnio abliacijos

Be šių tyrimų, reiktų paminėti ir italų tyrimą, kurio rezultatus Solbiati ir kt. pateikė 2001 metais. Šiame tyrime dalyvavo 117 pacientų, turinčių storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse, kuriems buvo taikyta perkutaninė radijo dažnio abliacija. Gydytų pacientų gyvenimo trukmės mediana buvo 36 mėnesiai, o trejų metų išgyvenamumas sudarė 46 proc. Nenustatyta reikšmingos koreliacijos tarp navikų dydžio arba kiekio ir laiko iki mirties. Vietinis naviko progresavimas nustatytas 39,1 proc. pacientų, o naujos metastazės kepenyse išsivystė 57 proc. Buvo nustatytas reikšmingas ryšys tarp naviko dydžio ir vietinio naviko progresavimo laiko ir dažnio, tačiau naviko dydis neturėjo įtakos bendrajam išgyvenamumui (66).

Įdomus radinys, paminėtas šiame tyrime, buvo pakartotinių radijo dažnio abliacijų įtaka pacientų išgyvenamumui. Šioje pacientų grupėje reikšmingo ryšio tarp išgyvenamumo ir pakartotinių radijo dažnio abliacijų nebuvo nustatyta, tačiau nereikšminga tendencija ilgiau išgyventi buvo pastebėta. Tai iškėlė tam tikrų įdomių klausimų: ar didesnė pacientų imtis leistų nustatyti reikšmingą išgyvenamumo prailgėjimą taikant pakartotines radijo dažnio abliacijas? Jeigu taip, ar vietiskai progresuojančių navikų pakartotinės radijo dažnio abliacijos turėtų būti naujas pavyzdys? Ar naujai atsiradusios metastazės pacientams, kuriems anksčiau buvo taikoma radijo dažnio abliacija, irgi turėtų būti abliuojamos? Siekiant atsakyti į šiuos klausimus, pasak Garrean ir kt. reiktų atlikti didesnės apimties tikslesnius tyrimus (61). Naujausi Giliams ir kt. pateikti rezultatai rodo, kad storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse turinčių pacientų, gydytų radijo dažnio

4 lentelė. *Radžio dažnio abliacijos veiksmingumas, gydant storosios žarnos vėžio metastazes kepenyse*

Autorius	Pacientų skaičius	RDA būdas	Naviko dydis (cm)	Stebėsena (mėn.)	Vietinis naviko progresavimas	Naujos mts kepenyse ar kitur	Bendras išgyvenamumas	Komplikacijos
Curley ir kt. 1999	123 (SŽVMK 61)	Perc: 31 Op: 92	Mediana 3,4	15	1,8 %	27,6%	Nėra duomenų	2,4% lengvos
De Baere ir kt. 2000	68 (SŽVMK 58)	Perc: 47 Op: 21	1,0-4,2 0,5-2,0	13,7	9%	14,8%	Nėra duomenų	5,8% lengvos 4,4% sunkios
Gillams ir kt. 2001	69	Perc: visi	1,0-8,0	27	Nėra duomenų	58%	1m.: 90% 2m.: 60% 3m.: 34% 4m.: 22%	12% lengvos 3,2% sunkios 1 mirtis
Gillams ir kt. 2005	73	Perc: visi	Vidurkis 3,9	Nėra duomenų	Nėra duomenų	50%	Mediana: 31 1m.: 91% 3m.: 28% 5m.: 25%	6% lengvos 4% sunkios
Solbiati ir kt. 2001	117	Perc: visi	Mediana 2,6	6-52	39%	57%	Mediana: 36 1m.: 93% 2m.: 69% 3m.: 46%	1 lengva 1 sunki
Gilliams ir kt. 2009	309 69 (navikai < 3,5 cm)	Perc: visi	Vidurkis 3,5	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Mediana: 36 3m.: 49% 5m.: 24%, 33% (navikai < 3,5 cm)	4,7% sunkios

RDA – radžio dažnio abliacija, mts – metastazės, Perc – perkutaninis, Op – operacinis, SŽVMK – storosios žarnos vėžio metastazės kepenyse

abliacijos metodu, 5-erių metų išgyvenamumas yra palyginamas su kepenų rezekcijos rezultatais. Šiame tyrime dalyvavo 309 pacientai ir jų 5-erių metų išgyvenamumas buvo 24 proc. Vertinant pacientus, kurių navikai neviršijo 3,5 cm skersmens, 5-erių metų išgyvenamumas siekė net 33 proc. (67). Pažymėtina, kad visos radijo dažnio abliacijos buvo atliekamos perkutaniškai. Tai įrodo, kad ne radijo dažnio abliacijos būdas, o visai kiti veiksniai nulemia atokiuosius pacientų po radijo dažnio abliacijos išgyvenamumo rezultatus. Todėl šie veiksniai turi būti nustatyti.

Aprašyti tyrimai apibendrinti 4 lentelėje, iš kurios duomenų matyti, kad vietinio navikų progresavimo dažnis svyruoja nuo 1,8 iki 39,0 proc., o 5-erių metų išgyvenamumas nuo 24 iki 33 proc. nedaug atsilieka nuo 39 proc. išgyvenamumo po kepenų rezekcijos (68, 69). Sunkios komplikacijos pasitaiko iki 4 proc. pacientų. Vertindami tokius radijo dažnio abliacijos rezultatus kai kurie autoriai kelia klausimą, ar neatėjo laikas atlikti atsitiktine tvarka suskirstytų pacientų tyrimus, siekiant palyginti radijo dažnio abliacijos ir chirurginės kepenų rezekcijos veiksmingumą (70).

Radijo dažnio abliacijos ir chirurginės rezekcijos derinio veiksmingumas

2003 m. Pawlik ir kt. paskelbė perspektyviają 124 į kepenis metastazavusiu daugiažidiniu storosios žarnos vėžiu sergančių pacientų, kurie buvo gydyti atliekant kepenų rezekciją kartu su radijo dažnio abliacija, analizę. Radijo dažnio abliacija ir chirurginė rezekcija buvo atliktos vienmomentės operacijos metu, ekscizuotų navikų skaičiaus mediana sudarė 2, o abliuotų – 1 naviką. Pacientams buvo atliktos įvairios apimties rezekcijos, priklausomai nuo navikų lokalizacijos. Radijo dažnio abliacija buvo atliekama, kai navikai negalėjo būti operuojami. Bendrasis radijo dažnio abliacijos, atliktos kartu su kepenų rezekcija, komplikacijų dažnis buvo 19,8 proc., o bendras mirtingumas – 2,3 proc. Šis mirtingumo rodiklis atitinka paskelbtus kepenų rezekcijos mirtingumo rodiklius (0-3 proc.) (71, 72). Dvi iš keturių

mirčių buvo susijusios su kepenų nepakankamumu. Vietinio naviko progresavimo dažnis (8,2 proc.) buvo panašus kaip ir kitų tyrimų duomenimis. Atlikus multivariacinę analizę nustatyta, kad tik didesnis nei 10 navikų skaičius buvo reikšmingai susijęs su greitu navikų progresavimu. Amžius, naviko lokalizacija ar jo dydis buvo nereikšmingi veiksniai. Gyvenimo trukmės mediana sudarė 45,5 mėnesius, o pacientų, kurių metastazės buvo didesnės kaip 3 cm, išgyvenamumas buvo reikšmingai mažesnis, nei pacientų, navikai buvo mažesni (rizikų santykis 1,85; $p = 0,04$) (73).

2004 metais buvo paskelbtas antrasis tyrimas, atliktas M. D. Andersono vėžio centre (JAV), kuriame buvo vertinamas radijo dažnio abliacijos ir kepenų rezekcijos derinys gydant storosios žarnos vėžio metastazes kepenyse. Abdalla ir kt. pateikė 428 pacientų duomenis: 348 pacientams buvo taikoma arba tik chirurginė rezekcija (55 proc.), arba rezekcija ir radijo dažnio abliacija (29 proc.), arba tik radijo dažnio abliacija (16 proc.), o 70 pacientų buvo taikoma tik chemoterapija. Reiktų pažymėti, kad tai yra pirmasis ir vienintelis paskelbtas tyrimas, kuriame lyginama kepenų rezekcijos, radijo dažnio abliacijos, rezekcijos kartu su radijo dažnio abliacija ir chemoterapijos rezultatai gydant neoperuojamas storosios žarnos vėžio metastazes kepenyse. Bendrojo ligos progresavimo dažnis reikšmingai skyrėsi tarp grupių: didžiausias jis buvo radijo dažnio abliacijos grupėje (84 proc.), kiek mažesnis radijo dažnio abliacijos su rezekcija grupėje (63 proc.), o mažiausias – rezekcijos grupėje (52 proc.). Vietinis naviko progresavimas dažniausiai nustatytas radijo dažnio abliacijos grupėje (9 proc.), kiek mažesnis radijo dažnio abliacijos su rezekcija grupėje (5 proc.), o mažiausias – rezekcijos grupėje (2 proc.). Ketverių metų išgyvenamumas buvo atitinkamai 22 proc., 36 proc. ir 65 proc. Multivariacinė analizė parodė, kad navikų kepenyse skaičius yra reikšmingas išgyvenamumo prognozinis veiksnys. Bendrasis išgyvenamumas buvo geriausias pacientų, kurių metastazė buvo solitarinė, vidutinis – pacientų turinčių 2-3 navikus, o blogiausias – turinčių daugiau kaip 3 navikais (74).

Be JAV atliktų tyrimų, prancūzai Elias ir kt. 2005 m. aprašė savo patyrimą. Jie radijo dažnio abliacijos ir chirurginės rezekcijos derinį taikė 63 pacientams, sergantiems į kepenis metastazavusiu storosios žarnos vėžiu. Esant dideliems navikams arba navikų grupėms buvo atliekama anatomicinė rezekcija, esant paviršiniams mažiems navikams – kraštinė rezekcija, o esant mažiems centriniams navikams – radijo dažnio abliacija. Tyrimo duomenimis, pacientų gyvenimo trukmės mediana buvo 36 mėnesiai, o 3 metų išgyvenamumas siekė 47 proc. Vietinis naviko progresavimas po radijo dažnio abliacijos nustatytas 7,1 proc., po kraštinės rezekcijos – 7,2 proc., o po anatomicinės rezekcijos – 9 proc. Blogo anatomicinės rezekcijos rezultato negalima lyginti su kitų tyrimų rezultatais, nes jis buvo nulemtas pacientų atrankos kriterijų – buvo rezekuojami stambūs daugybiniai navikai, kurie paprastai nebūtų operuojami, stengiantis palikti kuo didesnę kepenų tūrį, dėl ko nukentėjo rezekcijos krašto atstumas (75). Kaip ir galima būtų tikėtis, šiame tyrime vietinis naviko progresavimas pasireiškė reikšmingai dažniau, kai navikai buvo šalia kraujagyslių ir perivaskuliniais ir didesni kaip 3 cm skersmens(76).

Kitaip nei hepatoceliuline karcinoma sergančių pacientų, storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse turinčių pacientų išgyvenamumas po radijo dažnio abliacijos priklauso ir nuo vietinio naviko progresavimo, ir bendro ligos progresavimo. Tačiau ir šių navikų dydis nuo 25 iki 30 mm yra kritinė riba, kai reikšmingai padidėja vietinio naviko progresavimo tikimybė. Nepaisant to, kad derinant kepenų rezekciją su radijo dažnio abliacija tikimasi geresnių rezultatų, vis dėlto dažniausiai atlikus vien tik kepenų rezekciją gaunami geresni rezultatai. Tai vėlgi patvirtina, kad yra tam tikrų neištirtų veiksnių, nulemiančių radijo dažnio abliacijos sėkmę.

5 lentelėje apibendrinti aprašytų tyrimų rezultatai rodo, kad naudojant kepenų rezekcijos ir radijo dažnio abliacijos derinį, gydant storosios žarnos vėžio metastazėms kepenyse gydyti, galima pasiekti pakankamai gerų rezultatų, o komplikacijų dažnis neviršija 4 proc.

5 lentelė. Radijo dažnio abliacijos ir kepenų rezekcijos derinio veiksmingumas, gydant storosios žarnos vėžio metastazes kepenyse

Autorius	Pacientų skaičius	RDA būdas	Naviko dydis (cm)	Stebėsena (mėn.)	Vietinis naviko progresavimas	Naujos mts kepenyse ar kitur	Bendrasis išgyvenamumas	Komplikacijos
Pawlik ir kt. 2003	172 (SŽVMK 124)	Op: visi	Mediana 1,8	21,3	8,2 %	52%	Mediana 45,5	16,3% lengvos 3,5% sunkios
Abdalla ir kt. 2004	418 (3 grupės) RDA: 57 RDA+rezek: 158 Rezsek: 190	Op: visi	Mediana 2,5	21	RDA 9% RDA+rezek 5%	RDA 40% RDA+rezek 37%	RDA: 3 m.: 37% 4 m.: 22% RDA+rezek: 4 m.: 36% Rezsek: 4m.: 56%	Nėra duomenų
Elias ir kt. 2005	63	Op: visi	Nėra duomenų	27,6	7,1%	71,4%	Mediana: 36% 1m.: 92% 2m.: 67% 3m.: 47%	27% lengvos

RDA – radijo dažnio abliacija, mts – metastazės, Rezek – kepenų rezekcija, Op – operacinis, SŽVMK – storosios žarnos vėžio metastazės kepenyse

6.4 Gydymo veiksmingumo vertinimas onkologijoje, naudojant vaizdinimo metodus

Pirminis navikų atsako į gydymą kriterijus yra navikų apimtis, kuri apibrėžiama navikų dydžiu ir skaičiumi. Šiuo metu yra keletas kriterijų rinkinių, pagal kuriuos ir yra vertinamas gydymo veiksmingumas. Tai būtų Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) kriterijai ir naujesni „Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijai“ (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*) (77). Šie kriterijai yra patvirtinti vertinant chemoterapijos veiksmingumą, o juos

naudoti vertinant perkutaninio vaizdinimo metodu kontroliuojamo gydymo veiksmingumą yra problemiška (41). Regioninis perkutaninis gydymas, kaip transarterinė chemoembolizacija (TACE) arba radioembolizacija, gali sukelti nekrozę, edemą, ir kraujavimą, dėl to gali padidėti vertinamo naviko dydis (78). Atliekant radijo dažnio abliaciją siekiama, kad abliacijos zona būtų didesnė nei pirminis navikas, o vėliau atliekami vaizdinimo tyrimai gali rodyti

minimalų arba visai nerodyti abliacijos zonos mažėjimo, nepaisant to, kad atlikus audinių histologinį tyrimą nustatoma visiška naviko nekrozė (37).

Reikalingi kiti naviko atsako į gydymą nustatymo ir įvertinimo kriterijai. Galutinis sėkmingo perkutaninio naviko gydymo histologijos tyrimo rezultatas yra koaguliacinė nekrozė, todėl kontrastinės medžiagos susikaupimas, matomas kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso tomografijos vaizduose, yra svarbus gydymo veiksmingumo rodiklis (40, 41, 79, 80). Europos kepenų tyrimo asociacijos (angl. *European Association for Study of the Liver (EASL)*) bendru sutarimu optimalus vietinio atsako į gydymą įvertinimas yra gyvybingo naviko tūrio sumažėjimo ir kontrastinės medžiagos kaupimo išnykimo nustatymas vaizdinimo metodais (41). Liktinis navikas apibūdinamas kontrastinės medžiagos kaupimu, kuris nustatomas pirmuoju po gydymo vaizdinimo tyrimu, navike, o vietinis recidyvas apibūdinamas kaip naujai nustatytas kontrastinės medžiagos kaupimas navike, kai ankstesnis vaizdinimo tyrimas po gydymo šio kontrastinės medžiagos kaupimo nerodė (81). Skirtumas tarp liktinės ligos ir recidyvo yra kontraversiškas, kadangi dėl nepakankamo gydymo likusio gyvybingo naviko gali būti neįmanoma atskirti nuo naujo naviko židinio. Vietoje šių dviejų terminų buvo pasiūlytas „lokalaus naviko progresavimo“ terminas (40). Tam tikrais sudėtingais atvejais, kai kontrastinės medžiagos kaupimo vertinimas yra neinformatyvus arba negalimas, naudingi gali būti kiti tyrimo metodai: 18-fluorodeoksi gliukozės (FDG) metabolizmo tyrimas pozitronų emisijos tomografija arba difuzijos vertinimas magnetinio rezonanso tomografijos tyrimu. Svarbiausia sąlyga tinkamai interpretuoti tyrimų vaizdus po gydymo yra aukštos kokybės vaizdai prieš gydymą ir metodą ir technologinį atlikimą atitinkantys suderinti vaizdai po gydymo (6). Kadangi kompiuterinė tomografija, naudojant intraveninę kontrastinę medžiagą, yra auksinis standartas vertinant radijo dažnio abliacijos veiksmingumą, todėl mūsų tyrime kaip pagrindinis buvo taikomas būtent šis vaizdinimo metodas.

6.5 Radijo dažnio abliacijos veiksmingumo vertinimas

Vaizdinimo metodai intervencinėje onkologijoje yra naudojami ne tik planuojant gydymą ar kontroliuojant jo eigą. Radiologiniai tyrimai po operacijos yra būtini, norint įvertinti gydymo veiksmingumą. Atlikus radiologinius tyrimus nustatomas liktinis arba atsinaujinęs navikas, nustatomos operacijos metu atsiradusios komplikacijos, numatomos tolesnio gydymo kryptys (6)

Esant poreikiui detaliau ir tiksliau nustatyti gydymo veiksmingumą, reikalingas histologinis ištyrimas, atlikus biopsiją, bet biopsija yra invazinė procedūra, pasižyminti paėmimo paklaida (6, 82).

Abliacijos veiksmingumui vertinti naudojami ultragarso (atliekant arba ne kontrastavimą), kompiuterinės tomografijos, magnetinio rezonanso tomografijos ir pozitronų emisijos tomografijos tyrimai. Nepaisant to, kad šie tyrimai yra skirtingi fizikiniu atžvilgiu, tačiau jie yra naudojami nustatant abliacijos veiksmingumą. Kurį tyrimą pasirinkti, gali nulemti keletas veiksnių.

Pirmiausia pasirenkamas tyrimas, kuris geriausiai išryškina naviką prieš abliaciją, ypač kuris aiškiai parodo naviko ribas ir kontrastinės medžiagos kaupimąsi navike. Yra veiksnių, pvz., klaustrofobija arba feromagnetiniai prietaisai paciento kūne, kurie apriboja magnetinio rezonanso panaudojimą šioje situacijoje. Arba alergija jodo kontrastinei medžiagai gali neleisti naudoti kompiuterinės tomografijos tyrimo. Vis dėl to kompiuterinės tomografijos tyrimas, kuriuo galima nustatyti ligos išplitimą ir pilvo, ir dubens srityse, pasaulyje laikomas auksiniu standartu vertinant radijo dažnio abliacijos veiksmingumą (6)

Vertinant abliacijos veiksmingumą atliekami vaizdinimo tyrimai. Pirmiausia aukštos kokybės tyrimas prieš gydymą, kuris reikalingas diagnozei nustatyti ir anatomiškai bei kiekybiškai įvertinti naviką. Vertinami naviko kontūrai, kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdis ir, jeigu galima, 18-fluorodeoksigliukozės metabolizmo aktyvumas (17). Pirmasis tyrimas po gydymo paprastai atliekamas per pirmąjį mėnesį. Tačiau vieningo sutarimo,

kada reikėtų atlikti pirmąjį tyrimą po gydymo nėra (40). Vieni autoriai tai atlieka pirmąją savaitę po abliacijos (83), tačiau dažniausiai pirmasis vertinimas atliekamas po vieno mėnesio (6, 38, 84). Labai anksti vertinti nėra rekomenduojama, nes gali trukdyti hiperemijos apvadas aplink abliacijos zoną, užmaskuojantis kontrastinę medžiagą kaupiantį naviką (79).

Jeigu kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso tomografijos tyrimais nustatoma, kad vertinamasis navikas nebekaupia kontrastinės medžiagos – tai radikalaus gydymo požymis (37, 85).

Vertinant vietinį naviko progresavimą skiriami trys pagrindiniai morfologiniai tipai:

- mazginis tipas, matomas kaip kontrastinės medžiagos kaupimo židinyje abliacijos zonos periferijoje.
- netaisyklingo periferinio kontrastinės medžiagos kaupimo, matomo kaip nelygus periferinis kontrastinės medžiagos kaupimas aplink abliacijos zoną, tipas.
- bendro abliacijos zonos padidėjimo, kuris matomas palyginant su anksčiau atliktu kontroliniu tyrimu, tipas (6, 85).

Mazginio ir netaisyklingo periferinio kontrastinės medžiagos kaupimo tipo lokalus naviko progresavimas būdingas ir hepatoceliulinei karcinomai, ir metastazėms kepenyse, o bendras abliacijos zonos didėjimas būdingesnis metastazių vietiniam progresavimui po radijo dažnio abliacijos (85).

Kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso tomografijos tyrimus atliekant labai anksti, aplink abliacijos zoną susidaro gerybinio periabliacinio kontrastinės medžiagos kaupimo apvadas, kuris paprastai yra fiziologinė audinių reakcija į temperatūros poveikį (iš pradžių reaktyvi hiperemija, vėliau fibrozė ir gigantinių ląstelių reakcija). Priklausomai nuo kontrastinio tyrimo protokolo (kontrastinės medžiagos leidimo greičio ir skenavimo laiko) šis laikinas radinys gali būti matomas iš karto po abliacijos ir gali išlikti iki 6 mėnesių po jos. Paprastai tai būna siauras apvadas abliacijos zonos periferijoje, galintis būti iki 5 mm storio, bet dažniausiai neviršijantis 1-

2 mm. Šis apvadas paprastai yra sąlygiškai koncentriškas, simetriškas, tolygus lygiam vidiniam kontūrai, tačiau jis turi būti diferencijuojamas nuo netaisyklingo periferinio kontrastinės medžiagos kaupimosi. Šis radinys dažniausiai matomas kompiuterinės tomografijos vaizduose arterinėje fazėje, o magnetinio rezonanso tomografijos vaizduose jis matomas vėlyvosiose fazėse (40).

Kompiuterinės tomografijos tyrimu abliacijos zona matoma kaip hipodensinis židiny, kurio kontūrai ir ribos yra aiškios (6). Abliacijos zonos forma gali skirtis priklausomai nuo naviko, naudoto radijo dažnio elektrodo tipo ir greta esančių kraujagyslių, kurios aušina šalia esančius audinius (83). Abliacijos zonos dydis po abliacijos procedūros turi būti didesnis nei vertinamasis navikas (angl. *index tumor*) (6). Nurodant sukeltos koaguliacijos dydį turi būti nurodytas bent radijo dažnio elektrodo atžvilgiu skersinėje plokštumoje išmatuotas abliacijos zonos skersmuo, kadangi šis parametras turi didžiausią įtaką bendram nekrozės, kuri gali būti sukelta vienos abliacijos, mastui įvertinti ir greičiausiai svarbus veiksnys lemiantis techninę sėkmę klinikinėje praktikoje (40). Aišku, turint omenyje, kad naviko abliacija yra atliekama trijose dimensijose, turri būti pateikti visi trijų dimensijų abliacijos zonos ir naviko matmenys (40).

Taikant magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą abliacijos zona paprastai T1 vaizduose būna įvairaus intensyvumo, T2 vaizduose hipointensinė. Ankstyvuose tyrimuose T2 vaizduose taip pat matomas hiperintensinis apvadas, matyt susidarantis dėl hiperemijos, kuris vėlesniuose tyrimuose nebeišryškėja (6). Lokalų naviko progresavimą rodantys požymiai yra panašūs kaip ir kompiuterinės tomografijos tyrimuose. Gyvybingas navikas paprastai matomas T2 vaizduose kaip hiperintesinis židiny. Tačiau hiperintensinis T2 signalas kontrastinės medžiagos nekaupiančioje abliacijos zonoje gali būti ir likvifikacinė nekrozė arba biloma (6).

Taikant pozitronų emisijos tomografijos tyrimą po radijo dažnio abliacijos reikia žinoti FDG metabolizmo aktyvumą navike prieš gydymą.

Jeigu po abliacijos šio aktyvumo abliacijos srityje nebuvo nustatyta, tai yra sėkmingo gydymo požymis (17).

Mūsų tyrime numatyta, kad radijo dažnio abliacijos veiksmingumas bus vertinamas pagal vietinį naviko progresavimą, nustatomą kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimo metodais. Pirminis radijo dažnio abliacijos veiksmingumas buvo vertinamas po vieno mėnesio. Vietinis naviko progresavimas buvo nustatomas vėlesniais tyrimais pagal vieną iš trijų anksčiau aprašytų morfologinių tipų.

Atlikus naviko abliaciją, radiologiniais metodais nepavyksta tiksliai atskirti abliuoto naviko nuo abliacijos zonos, todėl vertinti abliacijos kraštą yra labai problemiška. Tai iliustruoja faktas, kad yra tik vienas tyrimas, kuriame ypač kruopščiai buvo vertinamas abliacijos kraštas (19). Kituose tyrimuose abliacijos krašto vertinimas paremtas abliacijos zonos ir naviko prieš abliaciją dydžių skirtumu. Toks vertinimas nėra tikslus ir turi didžiulę paklaidą. Mes atkreipėme dėmesį į naviko prieš radijo dažnio abliaciją radiologinius požymius, kurie gali turėti įtakos atliekant pirminę radijo dažnio abliacijos veiksmingumo įvertinimą.

6.6 Navikų po radijo dažnio abliacijos radiologinis ir histologinis įvertinimas ir šių metodų koreliacija

Radijo dažnio abliacija bei kiti vaizdinimo metodais kontroliuojami lokalūs navikų gydymo būdai taikomi kepenų navikais sergantiems pacientams, kuriems operacinis gydymas neskiriamas dėl nepalankios navikų lokalizacijos, navikų skaičiaus, sutrikusios kepenų funkcijos, ekstrahepatinių metastazių, numatomo nepakankamo porezektinio kepenų tūrio, gretutinių ligų arba bendrosios pacientų būklės. Todėl histologinis radijo dažnio abliacijos zonos įvertinimas galėtų būti atliekamas tik autopsijos metu. Tačiau visgi tam tikrais atvejais galimas ir gyvų pacientų abliacijos poveikio histologinis ištyrimas. Šiuo metu vieninteliu radikaliu hepatoceliulinės karcinomos gydymo būdu, kuriuo pašalinama etiologinė kepenų vėžio priežastis, yra laikoma

kepenų transplantacija (86, 87). Teoriškai kepenų transplantacija turėtų išgydyti ir navikinę ligą, ir ją sukeliančią kepenų cirozę. Prieš dvidešimt metų naudoti labai platūs pacientų parinkimo kepenims transplantuoti kriterijai nulėmė blogus rezultatus vertinant recidyvų dažnį (32-54 proc.) ir pacientų išgyvenamumą (5 metų – mažiau kaip 40 proc.) (88). Tokie nepriimtini rezultatai bei donorų trūkumas iškėlė poreikį nustatyti griežtesnius kepenų transplantacijos kriterijus. Pastebėję, kad hepatoceliuline karcinoma sergančių pacientų, kurių navikai yra maži, išgyvenamumas po kepenų transplantacijos nesiskiria nuo pacientų, kuriems kepenų transplantacija atliekama dėl nepiktybinės ligos, išgyvenamumo, Mazzaferro ir kt. iš Milano apibrėžė ir nustatė ortotopinės kepenų transplantacijos kriterijus (89). Šie tyrimai įrodė, kad pacientų, kuriems kepenyse nustatyta solitarinė hepatoceliulinės karcinoma, ne didesnė kaip 5 cm skersmens, arba iki trijų navikų, ne didesnių kaip 3 cm skersmens, po kepenų transplantacijos 5-erių metų bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas nesant ligos atsinaujinimo atitinkamai yra 75 proc. ir 83 proc. Šie kriterijai buvo visuotinai priimti Europoje ir pavadinti Milano kriterijais. Tokių pacientų, kuriems transplantacija pagal Milano kriterijus atliekama stambiuosiuose centruose, 5-erių metų išgyvenamumas siekia 70 proc., o recidyvų dažnis mažesnis nei 15 proc. (86, 89, 90). Milano kriterijai vėliau buvo patvirtinti Jungtinio organų skirstymo tinklo (angl. *United Network for Organ Sharing (UNOS)*) stadijavimo sistemoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose.

Didžiausia kepenų transplantacijos problema yra donorų stygius. Ilgai laukdami transplantacijos dalis pacientų tampa jai nebetinkami. Siekiant sustabdyti naviko progresavimą, daugelyje centrų taikomi papildomi gydymo metodai, tokie kaip perkutaninė navikų abliacija, chemoembolizacija ir chemoterapija. Taip atsiranda galimybė atlikti histologinį tyrimą ir jo rezultatus palyginti su radiologinių tyrimų rezultatais. Toks tyrimo modelis panaudotas tik keliuose klinikiniuose tyrimuose (84, 91-97). Šių tyrimų tikslas buvo išanalizuoti radijo dažnio abliacijos veiksmingumą atliekant hepatoceliulinės karcinomos abliaciją ir palyginti galimybes nustatyti lokalų progresavimą

vaizdiniais metodais ir histologinio tyrimo metodu. Pagal tyrimų rezultatus visiškos patohistologinės nekrozės dažnis buvo labai įvairus : 20,0 (94), 34,2 (96), 37,5 (97), 46,7 (84, 93), 55,0 (95), 70,3 (91) ir 75,0 proc. (92). Šiuose tyrimuose patologinis tyrimas buvo atliekamas preparatus dažant standartiškai hematoksilinu ir eozinu. Yra straipsnių, kuriuose nurodoma, kad iš karto po radijo dažnio abliacijos paimtos medžiagos preparatų dažymas hematoksilinu ir eozinu neleidžia visiškai įvertinti audinių žūties tūrio, palyginti su rezultatais, gautais dažant preparatuose nikotinamido adenino dinukleotido diaforazę, laktato dehidrogenazę ir maleato dehidrogenazę (37).

Goldberg ir kt. ištyrė kepenyse esančius 23 navikus. Atlikus šių navikų radijo dažnio abliaciją, jie iš karto po abliacijos arba po trijų septynių parų buvo rezekuoti. Devyniolika šių navikų buvo storosios žarnos vėžio metastazės, o 4 – hepatoceliulinė karcinoma. Vienuolikos navikų radijo dažnio abliacija buvo atliekama operacijos metu kontroliuojant ultragarsu ir tada jie buvo rezekuojami, kitų dvylikos navikų abliacija buvo atliekama perkutaniškai kontroliuojant ultragarsu arba kompiuterine tomografija. Pastarieji navikai buvo rezekuojami po trijų septynių parų, prieš tai atlikus kompiuterinės tomografijos (n = 12) bei magnetinio rezonanso tomografijos (n = 2) tyrimus, naudojant intraveninį kontrastavimą. Navikuose, kurie buvo pašalinti operacijos metu ir tiriami histologiškai dažant preparatus hematoksilinu ir eozinu, aiškios koaguliacinės nekrozės nebuvo matoma, nors atliekant specifinį citozolio ir mitochondrijų fermentų dažymą, jų neaktyvumas, rodė negrįžtamus pakitimus ląstelėse. Tiriant navikus, pašalintus praėjus trims septynioms paroms po radijo dažnio abliacijos, buvo matoma aiški ištisinė koaguliacinė naviko nekrozė, nesant įsiterpiančių gyvybingo naviko plotų. Kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos tyrimai jau praėjus 15 minučių po abliacijos rodė apribotus hipodensinius, kontrastinės medžiagos nekaupiančius plotus, supančius elektrodo kelią. Šie plotai 2 mm tikslumu sutapo su koaguliacijos dydžio išmatavimais, atliktais rezekuoto kepenų audinio patologijos tyrimo metu. Šio tyrimo metu buvo taikoma vienos abliacijos metodika, nes persiklojančių abliacijų metodika galėjo iškreipti

abliacijos galimybes. Šio tyrimo metu nesiekta visiškai sunaikinti naviko, o tik įvertinti abliacijos sukeltą nekrozę ir galimybę nustatyti jos mastą radiologiniais bei histologiniais metodais (37).

Fontana ir kt. tyrė 33 hepatoceliuline karcinoma sergančius pacientus. Buvo atlikta 38 navikų radijo dažnio abliacija; daliai pacientų (n = 14) buvo atlikta kepenų transplantacija. 11 pacientų po 3 mėnesių buvo nustatytas vietinis naviko progresavimas, dar 9 pacientams jis išsivystė vėliau. 14 pacientų atlikus kepenų transplantaciją ir ištyrus navikus histologiškai (atlikus dažymą hematoksilinu ir eozinu) nustatyta tik trijų navikų visiška nekrozė. Iš transplantuotų pacientų radiologiškai tik 4 pacientams kompiuterinės arba magnetinio rezonanso tomografijos tyrimais buvo nustatytas vietinis naviko progresavimas po 3 mėnesių ir dviem vėliau. Nepaisant to, kad minėti autoriai koreliacijos tarp radiologinių ir histologinio tyrimų neanalizavo, iš skaičių galima matyti, kad pirmųjų ir jautrumas, ir specifiškumas yra maži (94).

Mazzaferro ir kt. naudojo panašų modelį, į tyrimą įtraukdamas 50 hepatoceliuline karcinoma sergančių pacientų. Prieš transplantuojant kepenis buvo atlikta 60 navikų radijo dažnio abliacija. Kepenų transplantacija atlikta visiems tyrime dalyvavusiems pacientams, taigi histologiškai buvo ištirti visi gydyti navikai. Atlikus rezultatų analizę radiologiniais metodais po 6 mėnesių buvo nustatytas 30 proc. navikų vietinis recidyvas, o histologiškai – 45 proc. Pagal tai apskaičiuotas kompiuterinės tomografijos tyrimo specifiškumas buvo 73 proc., o jautrumas – 64 proc. Be to, atliekant šį tyrimą nustatyta, kad atskirai vertinant navikų iki 3 cm skersmens abliacijos veiksmingumą, jis siekia 63 proc., palyginti su 55 proc. veiksmingumu, vertinant visus navikus (95).

Lu ir kt. įvertino 47 hepatoceliulinės karcinomos navikus, kuriems buvo taikyta radijo dažnio abliacija. 35 iš jų (74 proc.), ištyrus histologiškai, pasirodė esą visiškai sunaikinti. Be to, iš 35 navikų, mažesnių kaip 3 cm skersmens, sunaikinti buvo net 29 (83 proc.). Kepenų transplantacija šiems pacientams buvo atlikta praėjus vidutiniškai 7,5 mėnesio po abliacijos. Apskaičiuota, kad iš visiškai sunaikintų navikų vidutinis didžiausias naviko

skersmuo buvo 2,0 cm, o tarp nevisiškai sunaikintų navikų vidutinis didžiausias skersmuo buvo 3,1 cm ($p = 0,014$). Iš 15 navikų, esančių šalia stambių kraujagyslių, septynių navikų abliacija buvo radikali (47 proc.), o iš 32 navikų, kurie buvo atokiau stambių kraujagyslių – net 28 (88 proc.) ($p < 0,01$). Koreliacija tarp radiologinių tyrimų (kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos) ir histologinio potransplantacinio tyrimo parodė 100 proc. (33 iš 33) radiologinių tyrimų specifiškumą ir 36 proc. (keturi iš 11) jautrumą (98).

Pompili ir kt. nagrinėjo hepatoceliuline karcinoma sergančių pacientų ($n = 40$) etanolio abliacijos ir radijo dažnio abliacijos veiksmingumą prieš kepenų transplantaciją. Buvo atlikta 30 navikų radijo dažnio abliacija. Histologiškai ištyrus hematoksilinu ir eozinu dažytus preparatus, buvo nustatyta visiškai 14 navikų nekrozė (46,7 proc.), o tarp navikų iki 3 cm skersmens, šis procentas padidėjo iki 61,9 proc. Lyginant radiologinio ir histologinio tyrimo rezultatus, 24 navikai radiologiškai buvo įvertinti kaip radikaliai sunaikinti (histologiškai nustatyta tik 12 navikų visiškai nekrozė), o 6 apibūdinti kaip vietinis naviko progresavimas (iš jų dviejuose histologiškai navikinio audinio nerasta) (93).

Tačiau Brillet ir kt. po kepenų transplantacijos histologiškai įvertinę 16 navikų, kuriems prieš tai buvo taikyta radijo dažnio abliacija, nustatė visiškai 12 navikų nekrozę (75 proc.). Radiologiškai (kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos) 2 atvejais (12 proc.) visiškai histologiškai nustatyta nekrozė buvo vertinta kaip dalinė, o vienu atveju smulkūs naviko židiniai abliacijos zonoje radiologiškai liko nenustatyti (92).

Kim ir kt. taip pat atliko radiologinio ir histologinio tyrimo po kepenų transplantacijos analizę. Tačiau jie, be radijo dažnio abliacijos, dar taikė ir transkateterinę arterinę chemoembolizaciją. Kalbant tik apie radijo dažnio abliacijos grupę, iš 12 hepatoceliulinės karcinomos navikų, kurių abliacija radiologiškai buvo įvertinta kaip radikali, 3 navikuose histologiškai, atliekant dažymą hematoksilinu ir eozinu, buvo nustatytas gyvybingas navikinis audinys (99).

Rodriguez ir kt. išanalizavo 30 hepatoceliulinės karcinomos navikų, kuriems prieš kepenų transplantaciją buvo taikyta radijo dažnio abliacija. Atlikus hematoksilinu ir eozinu nudažytų preparatų histologinį tyrimą, buvo nustatyta 14 navikų visiškai nekrozė (46,7 proc.). Šiame tyrime nebuvo nustatyta ryšio tarp naviko dydžio ir radiklios abliacijos, nes kai kurie smulkūs navikai nebuvo visiškai nekrozavę, o kai kurių didesnių (didesnių kaip 3 cm skersmens) navikų abliacija buvo radikali. Kompiuterinės tomografijos ir histologinio tyrimo koreliacija taip pat buvo išnagrinėta ir parodė, kad kompiuterinės tomografijos jautrumas yra 50 proc., o specifiškumas 100 proc. (84).

Daugumos tyrimų rezultatai rodo, kad rezekuoto kepenų audinio standartiniu histologiniu tyrimu po radijo dažnio abliacijos praėjus daugiau kaip savaitei nustatoma naviko koaguliacinė nekrozė ir įvertinimas naviko abliacijos veiksmingumas (6 lentelė). Savo tyrimu siekėme išsiaiškinti, ar praėjus vienam mėnesiui po radijo dažnio abliacijos, kai yra nustatomas pirminis abliacijos veiksmingumas, iš abliacijos zonos paimtos punkcinės stulpelinės biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas gali leisti prognozuoti vietinį naviko progresavimą. Literatūros apžvalgoje pateiktuose tyrimuose kaip standartas buvo pasirinktas histologinis tyrimas. Vietinis naviko progresavimas buvo vertinamas tik jeigu jis išsivystydavo prieš kepenų transplantaciją. Tačiau daugumai pacientų kepenų transplantacijos netekdavo laukti ilgiau kaip 6-9 mėnesius, o pagal Mulier ir kt. atliktos metanalizės rezultatus vietinis beveik visų navikų progresavimas yra nustatomas per 18 mėnesių (29). Taigi mes vietinį naviko progresavimą pasirinkome įvykiu, pagal kurį analizavome kitų veiksnių įtaką jo išsivystymo tikimybei.

6 Lentelė. Tyrimai, atlikti siekiant palyginti navikų po radijo dažnio abliacijos radiologinius ir histologinius rezultatus

Autorius	Navikų skaičius	Navikų histologija	RDA būdas	Nevisiška nekrozė Radiologinė/ patologinė	Radiologinis metodas	Histologinis tyrimas	Stebėseną
Goldberg ir kt. 2000 (37)	23	HCC (4) mts (19)	Op(11)/ Perc(12)	-	KT(12)/ MRT(2)	H ir E LDH TTC	11 – 0 12 – 3-7 d.
Fontana ir kt. 2002 (94)	13	HCC	Perc	4/10	KT ir MRT	H ir E	21,1±13 mėn.
Mazzaferro ir kt. 2004 (95)	60	HCC	Perc	30%/45%	KT	H ir E	9,5 (2-7) mėn.
Lu ir kt. 2005 (98)	47	HCC	Perc	4/12	KT/MRT(1)	H ir E	7,5 (0,5- 21,1) mėn.
Pompili ir kt. 2005 (93)	30	HCC	Perc	6/16	KT	H ir E	8,6(1-30) mėn.
Brillet ir kt. 2006 (92)	16	HCC	Perc	5/4	KT/MRT	H ir E	8,8±5,3(1- 19) mėn
Kim ir kt. 2006 (99)	12	HCC	Perc	0/5	KT	H ir E	7,2±4,6(1,8- 16,3)mėn
Rodriguez ir kt 2008 (84)	26	HCC	Perc/op	3/14	KT	H ir E	6,1 (0,5-15) mėn

RDA – radijo dažnio abliacija, HCC – hepatoceliulinė karcinoma, mts – metastazės kepenyse, Perc – perkutaninis, Op – operacinis, H ir E dažymas hematoksilinu ir eozinu, LDH preparatų laktato dehidrogenazės dažymas.

7. Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimas atliktas 2005 – 2008 metais, gavus Lietuvos bioetikos komiteto leidimą Nr. 27 šiam tyrimui atlikti.

Nuo 2005 m. sausio mėnesio iki 2008 m. vasario mėnesio į tyrimą įtraukti 68 pirminiai kepenų navikai ir metastazės kepenyse.

7.1 Pacientų įtraukimo kriterijai

1. Histologiškai patvirtinti pirminiai piktybiniai kepenų navikai.
2. Histologiškai patvirtintos kitų pirminių piktybinių navikų metastazės kepenyse.
3. Neoperuoti pacientai.
4. Operuoti pacientai, atsisakantys operacinio gydymo.
5. Pavienės metastazės ne kepenyse, kurias galima gydyti kitais gydymo metodais.
6. Pavieniai navikai kepenyse, kurių skersmuo neviršija 5,0 cm.
7. Pasirašytas informuoto paciento sutikimas.
8. Gydymas, taikant radijo dažnio abliaciją, aptartas ir patvirtintas gydytojų onkologų konsiliume.

7.2 Pacientų atšaukimo kriterijai

1. Sunkios gretutinės ligos.
2. Nekontroliuojama infekcija.
3. Nekoreguojami kraujo krešėjimo sutrikimai.
4. Antikoagulantų vartojimas.
5. Nėštumas.

7.3 Tiriamosios imties dydžio įvertinimas

Navikų imties dydžiui įvertinti rėmėmės Mulier ir kt. (29) atlikta išsamia paskelbtų tyrimų, kuriuose nagrinėjamas navikų, esančių kepenyse, radijo dažnio abliacijos veiksmingumas ir vietinio navikų progresavimo rizikos veiksniai, rezultatų metaanalize (n = 5224) Minėti autoriai nustatė, kad navikų kepenyse bendras vietinio progresavimo dažnis yra 12,4 proc.

Hipotezei dėl tiriamosios navikų grupės iškelti nustatėme šią sąlygą – mūsų tiriamojoje grupėje navikų kepenyse vietinio progresavimo dažnis neturėtų būti daugiau kaip 9 proc. didesnis, nei yra nustatyta Mulier ir kt. metaanalizės rezultatuose (29). Mūsų tyrime buvo planuota, kad navikų kepenyse vietinio progresavimo dažnis neturi būti didesnis nei 21 proc. Buvo vertinamas navikų skaičius, esant skirtumui 9 proc. ir tyrimo jėgai 0,8. Navikų grupės dydžio vertinimas atliktas naudojantis Southwest Oncology Group imties dydžio pagal išgyvenamumą apskaičiavimo programa.

Pasirinkus 3 metų pacientų įtraukimo laiką, 3 metų navikų stebėsenos laiką, 0,876 nulinio ir 0,79 alternatyvaus išgyvenamumo nesant vietinio navikų progresavimo tikimybę ir 0,8 tyrimo jėgą, apskaičiuotas 57 navikų imties dydis. Šio navikų skaičiaus užtenka darbo išvadoms pagrįsti.

Pacientams, įtrauktiems į tyrimą, buvo atliekama:

7.4 Navikų įvertinimas prieš radijo dažnio abliaciją

Kompiuterinės tomografijos tyrimas atliktas GE Lightspeed PRO 32 spiraliniu aparatu nenaudojant kontrastavimo 2,5 mm storio aksialiniais pjūviais ir taikant intraveninį kontrastavimą nejonine jodo kontrastine medžiaga (300 mOs/l) 1 ml/kg kūno masės 3 ml/s greičiu skenuojant arterinėje fazėje po 28-35 s nuo kontrastinės medžiagos leidimo pradžios 1,25 mm storio aksialiniais pjūviais, portoveninėje fazėje po 55-70 s 2,5 mm storio aksialiniais pjūviais ir parenchiminėje fazėje po 180 s 2,5 mm storio aksialiniais pjūviais. Registruotas naviko dydis (didžiausias ir mažiausias), naviko tankis, palyginti su kepenų audinio tankiu, naviko kontrasto kaupimo pobūdis, naviko lokalizacija arčiau kaip 5 mm nuo kepenų kraujagyslių didesnio kaip 3 mm skersmens.

Ultragarso tyrimas atliktas GE Voluson 730 PRO aparatu 3,5 – 5 MHz dažnio konveksiniu davikliu, taikant harmoninį audinių vaizdavimą, spalvotą ir jėgos doplerį. Registruotas naviko dydis (didžiausias ir mažiausias), naviko akustinis tankis (echogeniškumas), palyginti su kepenų audinio akustiniu tankiu, jo lokalizacija arčiau kaip 5 mm nuo kepenų kraujagyslių didesnio kaip 3 mm skersmens.

Kontroliuojant ultragarsu naudojant GE Logic 500 aparatą ir punkcinį linijinį daviklį su anga adatai nukreipti, atlikta navikų punkcinė biopsija naudojant automatinę biopsinę šaudyklę Bard® Magnum arba Manan® ProMag. Biopsijos atliktos naudojant 18 G dydžio (1,2 mm skersmens) biopsijos adatą su 22 mm ilgio biopsijos audinio stulpelio nustatymu. Paimta nuo 1 iki 3 biopsijos stulpelių.

7.5 Radijo dažnio abliacija

Visų pacientų navikų radijo dažnio abliacija buvo atliekama naudojant Integra® Elektrotom HiTT 106 abliacijos aparatą, 16 G (1,6 mm skersmens) perfuzijos elektrodais su 20 mm ilgio aktyviu elektrodu. Visiems pacientams radijo dažnio abliacija buvo atliekama bendrosios nejautros sąlygomis. Visų pacientų navikams buvo taikytas monopolinis radijo dažnio abliacijos modelis, pasyvųjų elektrodą priklijuojant prie pilvo arba šlaunų odos. Abliacija buvo atliekama vykstant automatiškai pagal radijo dažnio srovės lanką reguliuojamai fiziologinio NaCl 0,9 proc. tirpalo infuzijai. Srovės galingumas buvo didinamas laipsniškai nuo 30 iki 60 W, jeigu varža imdavo didėti, srovės galingumas būdavo mažinamas 10 W, bet būdavo išlaikomas ne mažesnis kaip 50 W. Navikams, kurių didžiausias matmuo buvo iki 10 mm taikyta vienos abliacijos metodika, didesniems navikams – persiklojančių abliacijų metodika. Visų pacientų naviko radijo dažnio abliacijos procedūra stebėta GE Voluson 730 PRO ultragarso aparatu, naudojant 3,5 – 5 MHz dažnio konveksinį daviklį, taikant harmoninį audinių vaizdavimą, o navikų perkutaninė punkcija - naudojant GE Logic 500 aparatą ir punkcinį linijinį daviklį su anga elektrodui nukreipti. Abliacijos tūris numatytas pagal laikiną hiperechogeninę zoną, susidarančią abliacijos metu (40) ir pagal standartiškai apie 26 mm aksialinį koaguliacijos skersmenį, susidarantį aplink elektrodą (100, 101). Apėmus viso naviko tūrį ir apie 1 cm papildomą abliacijos kraštą radijo dažnio abliacijos procedūra buvo baigiama, 1 mm/s greičiu iš kepenų audinio ištraukiant elektrodą išjungus jo perfuziją fiziologiniu tirpalu ir taikant 25 W radijo dažnio srovės galingumą elektrodo kelio abliacijai.

Po radijo dažnio abliacijos pacientams nei ankstyvųjų, nei vėlyvųjų sunkių komplikacijų neįvyko.

7.6 Navikų įvertinimas po radijo dažnio abliacijos

Praėjus 1 mėnesiui po abliacijos buvo atliekamas kompiuterinės tomografijos tyrimas GE Lightspeed PRO 32 spiraliniu aparatu, nenaudojant kontrastavimo, 2,5 mm storio aksialiniais pjūviais, ir taikant intraveninį kontrastavimą nejonine jodo kontrastine medžiaga (300 mOs/l) 1 ml/kg kūno masės 3 ml/s greičiu, skenuojant arterinėje fazėje po 28-35 s nuo kontrastinės medžiagos leidimo pradžios 1,25 mm storio aksialiniais pjūviais, portoveninėje fazėje – po 55-70 s 2,5 mm storio aksialiniais pjūviais ir parenchiminėje fazėje – po 180 s 2,5 mm storio aksialiniais pjūviais. Registruotas abliacijos zonos dydis (didžiausias ir mažiausias), abliacijos zonos kraštas, papildomi kontrastą kaupiantys židiniai šalia abliacijos zonos arba joje, lyginama su kompiuterinės tomografijos vaizdais prieš radijo dažnio abliaciją

Buvo atliekamas ultragarso tyrimas GE Voluson 730 PRO aparatu 3,5 – 5 MHz dažnio konveksiniu davikliu, taikant harmoninį audinių vaizdavimą, spalvotą ir jėgos doplerį. Registruotas susidariusios abliacijos zonos dydis (didžiausias ir mažiausias), naviko zona joje (jeigu buvo galima išskirti), abliacijos kraštas.

Kontroliuojant ultragarsu, naudojant GE Logic 500 aparatą ir punkcinį linijinį daviklį su anga adatai nukreipti, atlikta abliacijos zonos punkcinė biopsija, stengiantis punktuoti matomą naviko zoną, naudojant automatinę biopsinę šaudyklę Bard® Magnum arba Manan® ProMag su 18 G dydžio (1,2 mm skersmens) biopsijos adata su 22 mm ilgio stulpelio ilgio nustatymu. Paimta nuo 1 iki 5 biopsinių stulpelių.

Biopsiniai stulpeliai buvo fiksuojami 10 proc. formalino tirpale, parafinizuojami, supjaustomi ir dažomi hematoksilinu ir eozinu. Tada atliktas tyrimas optiniu mikroskopu. Atlikus biopsinių stulpelių preparatų histologinį tyrimą ir nustatčius navikinių ląstelių, kurių branduoliai dažėsi hematoksilinu, šis naviko biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas rodė, kad navikas yra gyvybingas, tai yra mėginyje nebuvo matoma visiškos naviko nekrozės. Jeigu navikinių ląstelių biopsijos stulpelių preparatuose nebuvo nustatyta arba

jos buvo nekrozavusios (nebuvo matoma branduolių, besidažančių hematoksilinu), šis naviko biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo laikomas audinių nekroze.

7.7 Tolesnis navikų vertinimas

Toliau navikai buvo vertinami atliekant kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimus pagal tą pačią metodiką, kas 3 mėnesius pirmus metus, vėliau kas 6 mėnesius. Vertintinas rezultatas buvo vietinis naviko progresavimas. Vietinis naviko progresavimas kompiuterinės tomografijos tyrimu buvo nustatomas, jeigu pasireikšdavo vienas iš trijų vietinio progresavimo tipų: mazginis, matomas kaip kontrasto kaupimo židinyse abliacijos zonos periferijoje; netaisyklingo periferinio kontrasto kaupimo, matomas kaip nelygus periferinis kontrasto kaupimas aplink abliacijos zoną; bendro abliacijos zonos arba jos dalies padidėjimo, kuris nustatomas lyginant su anksčiau atlikto tyrimo duomenimis (6, 85). Ultragarso tyrimu vietinis naviko progresavimas buvo vertinamas esant mazginiam augimui abliacijos zonos periferijoje arba esant bendram naviko didėjimui.

7.8 Vietinio navikų progresavimo rizikos veiksnių grupės

Pagal rizikos veiksnių kategorijas navikai buvo skirstomi į atskiras grupes:

1. Pagal punkcinės biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultata:
 - a) gyvybingo naviko
 - b) audinių nekrozės
2. Pagal navikų dydį:
 - a) mažus (iki 30 mm didžiausio skersmens) navikus
 - b) vidutinio dydžio (30 mm ir daugiau) navikus.
3. Pagal navikų tankį kompiuterinės tomografijos vaizduose:
 - a) hipodensinius navikus
 - b) izodensinius navikus
 - c) hiperdensinius navikus
4. Pagal navikų kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdį kompiuterinės tomografijos vaizduose:
 - a) hipovaskulinius, nežymiai kontrastinę medžiagą kaupiančius navikus
 - b) hipovaskulinius, kontrastinės medžiagos nekaupiančius navikus
 - c) hipervaskulinius navikus (kontrastinę medžiagą kaupiančius arterinėje fazėje)
5. Pagal navikų akustinį tankį:
 - a) hipoechogeninius navikus
 - b) izoechogeninius navikus
 - c) hiperechogeninius navikus
6. Pagal navikų lokalizaciją šalia didesnio nei 3 mm skersmens kepenų kraujagyslių arčiau kaip 5 mm atstumu:
 - a) šalia kraujagyslių esančius navikus
 - b) toli nuo kraujagyslių esančius navikus

Darbe pateikti duomenys buvo analizuojami naudojant aprašomuosius ir analitinius statistinius metodus. Duomenys buvo analizuojami naudojant STATA 10 statistinę programą. Kintamųjų minimalios ir maksimalios reikšmės bei dažnio charakteristikos buvo tikrinamos naudojant parametrinius ir bei neparametrinius metodus. Darbe naudoti pacientų stebėjimo duomenys, kurie apibendrinti 2008 m. gruodžio 31 d., kada įvertinta pacientų būklė ir gyvybinis statusas. Ryšiams tarp rizikos veiksnių nustatyti buvo naudojamas kryžminių lentelių metodas, o ryšio patikimumas nustatytas naudojant Fisher testą (angl. *Fisher's exact test*). Navikų dydžio vidurkių skirtumo tarp rizikos veiksnių grupių reikšmingumui nustatyti buvo naudojamas dviejų nevienodų nepriklausomų imčių Satterthwaite testas (angl. *Satterthwaite's test*), o navikų dydžio vidurkių skirtumo tarp kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimais nustatytų – dviejų priklausomų imčių porinis *t* testas.

Rizikos veiksnių reikšmė vietiniam navikų progresavimui buvo analizuota naudojant Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių metodą, remiantis laiku nuo navikų radijo dažnio abliacijos iki radiologiškai nustatyto vietinio naviko progresavimo. Log rank testas buvo naudojamas nustatyti reikšmingą skirtumą tarp kreivių.

Visais atvejais rezultatai buvo laikomi statistikai reikšmingais, jeigu *p* reikšmė buvo mažesnė už 0,05.

8. Rezultatai

8.1 Bendrieji analizuotų navikų duomenys

Į tyrimą buvo įtraukti 68 kepenyse esantys piktybiniai navikai. 10 navikų neatitiko protokolo reikalavimų. Vieno naviko visiškos radiologinės abliacijos pasiekti nepavyko nei po pirmosios, nei po pakartotinių radijo dažnio abliacijos procedūrų, nes navikas lokalizavosi šalia stambios vartų venos kraujagyslės. Atlikus ultragarso tyrimą po vieno mėnesio buvo matomas hipoechogeninis navikinis audinys (radiniai patvirtinti histologiškai), todėl šis navikas į duomenų analizę neįtrauktas. Vienas navikas liko neįvertintas, nes po radijo dažnio abliacijos pacientas atsisakė toliau dalyvauti tyrime, trys pacientai, kurių kiekvienam buvo atlikta dviejų navikų radijo dažnio abliacija, kontrolinių tyrimų nebeatvyko. Vienam pacientui, kuriam buvo atlikta dviejų navikų radijo dažnio abliacija, po pradinio kompiuterinės tomografijos tyrimo išsivystė anafilaktoidinė reakcija į kontrastinę medžiagą, todėl nebuvo galima atlikti pakartotinių kompiuterinės tomografijos tyrimų naudojant intraveninį kontrastavimą ir buvo nutarta, kad šis pacientas nebegali toliau dalyvauti tyrime. Tyrime analizuojami 58 navikai, kurie buvo gydyti radijo dažnio abliacija, ir po jos praėjus 1 mėnesiui, kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimu ji įvertinta kaip pakankama. Navikų charakteristikos pateiktos 7 lentelėje.

7 lentelė. Navikų charakteristikos pagal pirminį naviką

Naviko histologinis tipas	Skaičius Procentas		Naviko dydžio mediana (ribos)(mm)
Storosios žarnos karcinomos metastazės	35	60,3	20 (6-43)
Hepatoceliulinė karcinoma	5	8,6	36 (13-39)
Krūties karcinomos metastazės	5	8,6	12 (8-39)
Kiaušidžių karcinomos metastazė	1	1,7	44
Akies melanomos metastazės	5	8,6	12 (9-28)
Sarkomos metastazės	4	6,9	29 (13-35)
Inkstų karcinomos metastazės	2	3,4	34 (25-43)
Tulžies pūslės karcinomos metastazė	1	1,7	26
Iš viso	58	100,0	23,5 (6-44)

Iš 7 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad didžiausią dalį (60 proc.) tarp analizuotų navikų sudarė storosios žarnos vėžio metastazės kepenyse. Kiti navikai buvo krūties, kiaušidžių, inkstų, tulžies pūslės karcinomų, melanomos bei sarkomų metastazės kepenyse (31 proc.) ir hepatoceliulinė karcinoma (9 proc.).

Vertinant navikų dydį, didžiausi navikai buvo kiaušidžių (44 mm) ir inkstų karcinomos metastazės (34 mm) kepenyse bei hepatoceliulinės karcinomos navikai (36 mm), mažiausi – krūties karcinomos (12 mm) ir akies melanomos (12 mm) metastazės kepenyse.

Nustatytas storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse dydžio vidurkis buvo 22,7 mm (95proc. PI 19-26 mm), o kitų navikų – 25,2 mm (95proc. PI 20-31 mm). Šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,439$). Kadangi pagrindinis vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnys yra naviko dydis (29), šios grupės pagal dydį yra panašios ir bus analizuojamos toliau.

Didžioji dalis navikų buvo storosios žarnos vėžio metastazės kepenyse, todėl patikrinus ir nenustačius ryšio tarp navikų histologinio tipo ir vietinio navikų progresavimo ($p = 0,463$) (8 lentelė), navikus suskirstėme į dvi grupes:

- storosios žarnos vėžio metastazės kepenyse
- kiti navikai

8 lentelė. Koreliacija tarp naviko histologinio tipo ir vietinio naviko progresavimo

Naviko histologinis tipas	Vietinis naviko progresavimas		Iš viso
	Nenustatytas	Nustatytas	
Storosios žarnos karcinomos metastazės	28 (80 %)	7 (20 %)	35
Hepatoceliulinė karcinoma	5 (100 %)	0	5
Krūties karcinomos metastazės	4 (80 %)	1 (20 %)	5
Kiaušidžių karcinomos metastazė	0	1 (100 %)	1
Akies melanomos metastazės	5 (100 %)	0	5
Sarkomos metastazės	4 (100 %)	0	4
Inkstų karcinomos metastazės	2 (100 %)	0	2
Tulžies pūslės karcinomos metastazė	1 (100 %)	0	1
Iš viso	49 (84,5 %)	9 (15,5 %)	58

Navikų dydis mūsų tyrime buvo vertintas dviem skirtingais diagnostiniais metodais – kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimais. Jeigu navikų dydis, nustatytas kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimais, buvo skirtingas, tolesnei analizei pasirinktas didesnis iš dviem tyrimais nustatytas matmuo – jeigu ultragarso tyrimu nustatytas naviko dydis buvo didesnis, palyginti su kompiuterinės tomografijos tyrimu nustatytu, analizei pasirinktas ultragarso tyrimu nustatytasis dydis, ir priešingai (9 lentelė).

9 lentelė. Navikų didžiausias skersmuo (mm) prieš radijo dažnio abliaciją, nustatytas kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimais

Tyrimas	Mediana	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Min	Max
UG	23	22,8	10,7	6	44
KT	20	20,7	10,3	6	44
UG ir KT	23,5	23,7	11,1	6	44

Pastaba: UG – ultragarso tyrimas; KT – kompiuterinės tomografijos tyrimas.

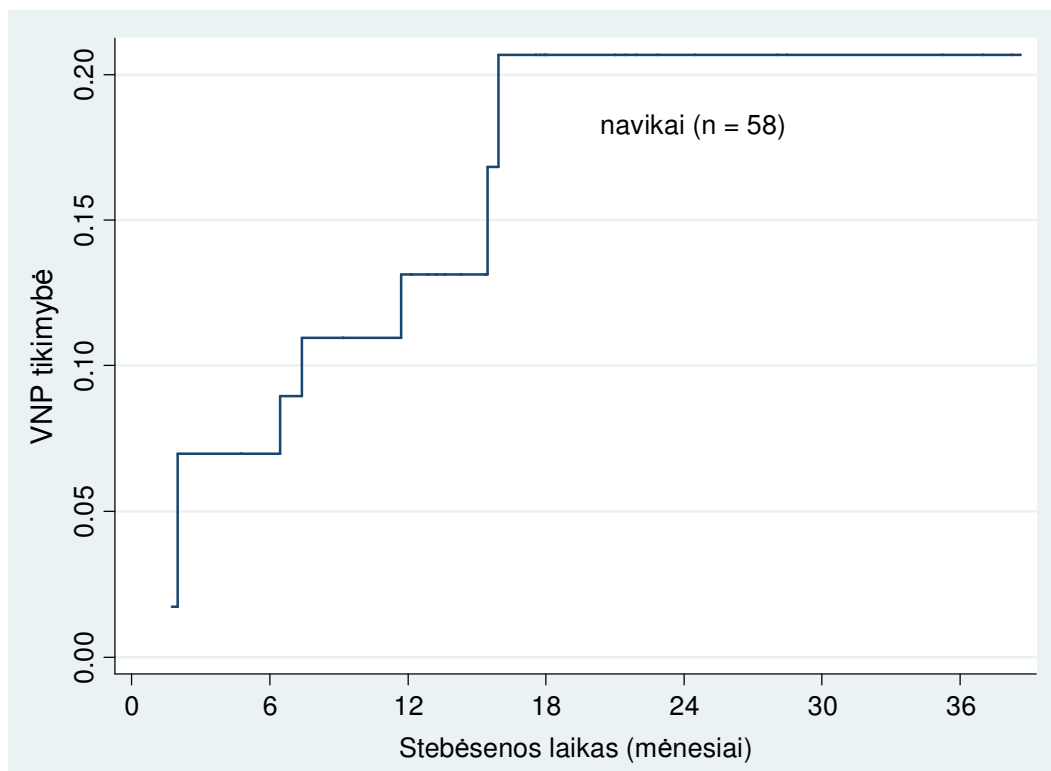
Iš 9-je lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad ultragarso tyrimu nustatyto navikų didžiausio skersmens vidurkis buvo 22,8 mm (95 proc. PI 20-

26 mm), kompiuterinės tomografijos tyrimu – 20,7 mm (95 proc. PI 18-23 mm), ir šis skirtumas yra reikšmingas ($p = 0,008$).

Literatūroje nėra daug duomenų apie įvairiais radiologijos metodais nustatomo navikų kepenyse dydžio skirtumus. Tačiau Huo ir kt. atliko tyrimą, kuriame buvo siekiama įvertinti kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimų paklaidą nustatant hepatoceliulinės karcinomos navikų dydį prieš kepenų rezekciją. Diagnostinių tyrimų duomenys buvo palyginti su rezekuoto audinio patologijos tyrimo ir po rezekcijos nustatyto navikų progresavimo kepenyse rezultatais. Iš 212 pacientų per 17 ± 11 mėnesių po rezekcijos progresavo 94 pacientų navikai kepenyse (44 proc.). Navikų progresavimo dažniai buvo 52 proc., 52 proc. ir 67 proc. atitinkamai, kai ultragarso (santykinė rizika 2,1; 95 proc. PI 1,2-3,4; $p = 0,01$), kompiuterinės tomografijos (santykinė rizika 2,1; 95 proc. PI 1,1-4; $p = 0,022$) ir abiem tyrimais (santykinė rizika 2,5; 95 proc. PI 1,4-4,2; $p = 0,001$) nustatytas naviko dydis buvo mažesnis palyginti su patologijos tyrimo duomenimis. Anksčiau paminėti navikų progresavimo dažniai buvo reikšmingai skirtingi, palyginti su 30 proc. navikų progresavimo dažniu pacientams, kuriems diagnostinių tyrimų duomenys atitiko patologijos tyrimo rezultatus (102). Tai rodo, kad nepakankamai tikslus priešoperacinis naviko įvertinimas, gali nulemti net chirurginio gydymo rezultatus Radijo dažnio abliacijos metodikos taikymas remiasi tik radiologinių tyrimų rezultatais, todėl netikslus navikų dydžio įvertinimas gali turėti dar didesnę įtaką šio gydymo metodo veiksmingumui. Atsižvelgiant į tai, mūsų tyrimo analizei buvo pasirinkti didžiausi kompiuterinės tomografijos arba ultragarso tyrimais nustatyti navikų matmenys.

Analizuoti navikai buvo stebimi vidutiniškai 15,7 mėnesio (1,7 – 38,6 mėn.).

Vietinis naviko progresavimas buvo nustatytas 9 atvejais. 5 paveiksle pateikta Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivė rodo, kad visi navikai vietiškai pradėjo progresuoti per 18 mėnesių: 4 (44 proc.) per 6 mėnesius, 7 (78 proc.) per 12 mėnesių ir 9 (100 proc.) per 18 mėnesių.



5 paveikslas. Visos navikų imties vietinio navikų progresavimo tikimybė (n=58)

Pastaba: VNP – vietinis naviko progresavimas

8.2 Vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnių kategorijos

Mūsų tyrime nagrinėjamos trys vietinio navikų progresavimo kepenyse rizikos veiksnių kategorijos:

- biopsijos medžiagos, paimtos iš abliacijos zonos praėjus vienam mėnesiui po naviko, esančio kepenyse, radijo dažnio abliacijos, histologinio tyrimo rezultatas
- morfologiniai veiksniai (navikų histologinis tipas, dydis ir padėtis kraujagyslių atžvilgiu)
- radiologiniai veiksniai (naviko tankis ir kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdis, matomi kompiuterinės tomografijos vaizduose, bei naviko akustinis tankis)

Kiekvienoje vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnių grupėje vietinio naviko progresavimo dažnis buvo skirtingas. Navikų skaičius rizikos veiksnių grupėse ir vietinio naviko progresavimo dažnis jose pateiktas 10 lentelėje.

10 lentelė. Vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnių grupės ir navikų pasiskirstymas jose pagal vietinio naviko progresavimo dažnį

Kategorija	Grupė	VNP nebuvo (%)	VNP (%)	Iš viso (% nuo bendro navikų skaičiaus)
Biopsijos rezultatas	Gyvybingas navikas	33(82,5)	7(17,5)	40 (69)
	Audinių nekrozė	16(89)	2(11)	18 (31)
Navikų histologinis tipas	SŽV metastazės	28(80)	7(20)	35 (60)
	Kiti navikai	21(91)	2(9)	23 (40)
Navikų dydis	30 mm ir didesnis	13(72)	5(28)	18 (31)
	Iki 30 mm	36(90)	4(10)	40 (69)
Navikų padėtis kraujagyslių atžvilgiu	Šalia kraujagyslių	9(64)	5(36)	14 (24)
	Toli nuo kraujagyslių	40(91)	4(9)	44 (76)
Navikų tankis KT	Hipodensiniai	36(80)	9(20)	45 (78)
	Izodensiniai	13(100)	0(0)	13 (22)
Navikų kontrasto kaupimo pobūdis	Nežymus kaupimas	27(77)	8(23)	35 (60)
	Nekaupia	15(94)	1(6)	16 (28)
	Hipervaskulinis	7(100)	0(0)	7 (12)
Navikų akustinis tankis	Hipoechogeniniai	28(80)	7(20)	35 (60)
	Izoechochogeniniai	17(89)	2(11)	19 (33)
	Hiperechogeniniai	4(100)	0(0)	4 (7)

Pastaba: VNP – vietinis naviko progresavimas; SŽV – storosios žarnos vėžys, KT – kompiuterinė tomografija.

10 lentelėje pateikti absoliutūs vietinio naviko progresavimo skaičiai ir procentas. Tarp kiekvieno vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnio grupių matomi skirtumai. Gyvybingo naviko grupėje vietinis naviko progresavimas buvo dažnesnis, palyginti su audinių nekrozės grupe. Esant storosios žarnos vėžio metastazėms kepenyse, vietinis naviko progresavimas buvo dažnesnis, palyginti su kitų navikų vietiniu progresavimu. Mažų navikų

vietinis progresavimas buvo nustatytas dažniau, palyginti su vidutinio dydžio navikų. Navikai, esantys arčiau kaip 5 mm nuo stambesnių nei 3 mm skersmens kepenų kraujagyslių, vietiškai progresavo dažniau nei esantys atokiau nuo jų. Visi navikai, kuriems buvo nustatytas vietinis progresavimas, buvo hipodensiniai kompiuterinės tomografijos vaizduose, o izodensiniai navikai vietiškai neprogresavo. Taip pat nebuvo nustatytas ir hipervaskulinių navikų vietinis progresavimas, o hipovaskuliniai nežymiai kontrastinę medžiagą kompiuterinės tomografijos vaizduose kaupiantys navikai vietiškai progresavo dažniau nei hipovaskuliniai kontrastinės medžiagos nekaupiantys navikai. Hipoechogeniniai navikai vietiškai progresavo dažniau nei izoechogeniniai, o hiperechogeniniai navikai vietiškai neprogresavo visai. Skirtumų tarp šių grupių reikšmingumas laiko atžvilgiu analizuotas naudojant Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių metodą ir log rank testą.

8.3 Rizikos veiksnių tarpusavio ryšio analizė

Navikai buvo analizuojami pagal atskirus vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnius ir jų grupes. Tačiau prieš pradėdant nagrinėti pasirinktų vietinio naviko progresavimo kepenyse rizikos veiksnių reikšmę, išanalizuoti rizikos veiksnių tarpusavio ryšiai, galintys turėti įtakos vietinio naviko progresavimo dažniui. Galima tikėtis, kad biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatai gali lemti naviko dydį, nes didesnio naviko biopsija dažniau būna sėkminga, arba naviko padėtis kraujagyslių atžvilgiu, nes ties kraujagyslėmis naviko abliacija gali būti nepakankama dėl šilumos nutekėjimo fenomeno (angl. *heat sink phenomenon*). Histologinis navikų tipas taip pat gali turėti ryšį su radiologiniais rizikos veiksniais, kadangi tam tikro histologinio tipo navikai dažniausiai turi charakteringą radiologinį vaizdą. Dėl tos pačios priežasties galimas ryšys tarp radiologinių rizikos veiksnių.

Ryšio tarp rizikos veiksnių apibendrinti rezultatai pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė. Ryšio tarp rizikos veiksnių statistinis reikšmingumas

	Biopsijos rezultatas					
Biopsijos rezultatas	-	Histologinis tipas				
Histologinis tipas	p=1,000	-	Dydis			
Dydis	p=0,034	p=0,385	-	Padėtis kraujagyslių atžvilgiu		
Padėtis kraujagyslių atžvilgiu	p=1,000	p=0,369	p=0,327	-	Tankis KT vaizduose	
Tankis KT vaizduose	p=1,000	p=0,056	p=0,056	p=0,714	-	K/m kaupimo pobūdis
K/m kaupimo pobūdis	p=0,086	p=0,001	p=0,086	p=0,823	p=0,02	-
Akustinis tankis	p=0,731	p=0,011	p=0,499	p=0,823	p=0,000	p=0,498

Pastaba: K/m – kontrastinė medžiaga, KT – kompiuterinė tomografija.

Iš 11-oje lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad reikšmingas ryšys yra:

- tarp biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultato ir navikų dydžio;
- tarp navikų histologinio tipo ir kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio, matomo kompiuterinės tomografijos vaizduose;
- tarp navikų histologinio tipo ir akustinio tankio;
- tarp navikų tankio ir kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio, matomo kompiuterinės tomografijos vaizduose;
- tarp navikų tankio, matomo kompiuterinės tomografijos vaizduose ir akustinio tankio.

Tarp kitų analizuojamų rizikos veiksnių ryšio nenustatyta, todėl detaliau jie nebus nagrinėjami. Taigi, toliau pateikiame tik reikšmingų ryšių analizę.

12 lentelėje pateikiami duomenys, rodantys ryšį tarp biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultato ir navikų dydžio.

12 lentelė. Ryšys tarp biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultato ir navikų dydžio

Navikų dydis	Biopsijos rezultatas		Iš viso
	Gyvybingas navikas	Audinių nekrozė	
30 mm ir daugiau	16 (89%/40%)	2 (11%/11%)	18 (31%)
Iki 30 mm	24 (60%/60%)	16 (40%/89%)	40 (69%)
Iš viso	40 (69%)	18 (31%)	58 (100%)

Pastaba: Tarp skliaustuose pateiktų dviejų procentinių dydžių, pirmasis rodo absoliutaus skaičiaus dalį eilutėje, o antrasis – stulpelyje.

Iš 12-oje lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad vidutinio dydžio (30 mm ir didesnio skersmens) navikų biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas dažniau buvo gyvybingas navikas, o audinių nekrozė dažniau buvo nustatyta tarp mažų (iki 30 mm skersmens) navikų ($p = 0,034$). Šis ryšys yra logiškas, kadangi kuo didesnis navikas, tuo didesnė tikimybė, kad biopsija bus paimta būtent iš jo. Navikų, kurių biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo gyvybingas navikas, dydžio vidurkis buvo 25 mm (95 proc. PI 22-29 mm), o kurių biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo audinių nekrozė – 20 mm (95 proc. PI 15-25 mm). Skirtumas tarp biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultato grupių navikų dydžių vidurkių yra nereikšmingas ($p = 0,074$). Biopsijos buvo atliekamos kontroliuojant ultragarsu ir net 69 proc. visų navikų biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo gyvybingas navikas, vadinasi, visais šiais atvejais buvo pataikyta tikrai į abliuoto naviko zoną. Aplink mažesnę naviką dažniausiai abliuojamas platesnis abliacijos kraštas, tuomet naviko ir abliacijos krašto apimamo tūrio santykis yra gerokai mažesnis nei didelio naviko ir siauro abliacijos krašto. Mažesnio naviko atveju yra didesnė tikimybė, kad biopsija bus paimta iš šalia abliuoto naviko esančio abliacijos krašto. Iš gautų rezultatų matyti, kad net 60 proc.

abliuotų navikų, kurių skersmuo yra iki 30 mm biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo gyvybingas navikas, kas rodo, kad šiais atvejais biopsija buvo paimta iš naviko, o ne iš abliacijos krašto. Vadinasi, ultragarsu daugeliu atvejų buvo vizualizuota ir punktuota abliuoto naviko zona.

Literatūroje nėra daug duomenų apie abliuoto naviko vizualizaciją, tačiau Zhou ir kt. atliko tyrimą, kuriuo buvo siekiama nustatyti, kokią dalį navikų galima vizualizuoti ultragarso tyrimu po radijo dažnio abliacijos ir kada jie geriausiai vizualizuojami. Į tyrimą buvo įtraukti hepatoceliulinės karcinomos navikai (n = 48), kuriems buvo taikyta radijo dažnio abliacija. Ultragarso tyrimas buvo atliekamas praėjus 3-6 valandom, 15-22 valandom, trims, keturioms ir penkioms paroms po radijo dažnio abliacijos. Nustatyta, kad geriausiai abliuoto naviko zona matoma praėjus 15-22 valandom po radijo dažnio abliacijos, ir ji buvo vizualizuota 65 proc. navikų (103).

Iš anksčiau pateiktų mūsų ir kitų autorių (103) duomenų matyti, kad ultragarso tyrimas po radijo dažnio abliacijos gali vizualizuoti didelės dalies abliuotų navikų zoną, kas yra labai svarbu vertinant abliacijos radikalumą. Kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tyrimais paprastai vizualizuojama tik abliacijos zona, o abliuoto naviko zona šiais tyrimais nenustatoma, todėl tiesioginis abliacijos krašto vertinimas, kaip yra vertinamas rezekuoto kepenų naviko rezekcijos kraštas, neatliekamas. Tačiau ultragarso tyrimas be kontrastavimo neparodo abliacijos zonos apimties, todėl, papildomai pritaikius kontrastavimą ultragarso tyrimo metu, būtų galima tiksliau nustatyti abliacijos kraštą ir tai pagerintų atokiuosius radijo dažnio abliacijos rezultatus. Literatūroje pateikiami tyrimai, kuriuose nagrinėjamas navikų po radijo dažnio abliacijos pirminis veiksmingumas naudojant kontrastinį ultragarso tyrimą. Tačiau visuose tyrimuose vertinamas ne abliacijos kraštas, o nevysiškai abliuotas navikas (10, 104-108).

Toliau mūsų darbe nagrinėtas ryšys tarp navikų histologinio tipo ir kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio, matomo kompiuterinės tomografijos vaizduose. 13 lentelėje yra pateikti duomenys, rodantys šį ryšį.

13 lentelė. Ryšys tarp navikų histologinio tipo ir navikų kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio, matomo kompiuterinės tomografijos vaizduose

Navikų kontrasto kaupimo pobūdis	Navikų histologinis tipas		Iš viso
	SŽV metastazės	Kiti navikai	
Nežymus kaupimas	23 (66%/66%)	12 (34%/52%)	35 (60%)
Nekaupia	12 (75%/34%)	4 (25%/17%)	16 (28%)
Hipervaskulinis	0 (0%)	7 (100%/30%)	7 (12%)
Iš viso	35 (60%)	23 (40%)	58 (100%)

Pastaba: Tarp skliaustuose pateiktų dviejų procentinių dydžių, pirmasis rodo absoliutaus skaičiaus dalį eilutėje, o antrasis – stulpelyje. SŽV – storosios žarnos vėžys.

Iš 13-oje lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad visi hipervaskuliniai navikai priklauso kitų nei storosios žarnos vėžio metastazės kepenyse navikų grupei ($p = 0,001$), tačiau hipervaskulinių navikų buvo mažai (12 proc.). Kontrastinę medžiagą arterinėje fazėje kaupė dvi inkstų vėžio metastazės kepenyse ir penki hepatoceliulinės karcinomos navikai, kurie dažniausiai ir būna hipervaskuliniai. Storosios žarnos vėžio metastazės kepenyse nepasižymi kontrastinės medžiagos kaupimu arterinėje fazėje. Tai ir leido nustatyti ryšį tarp navikų histologinio tipo ir navikų kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio, matomo kompiuterinės tomografijos vaizduose. Reikšmingo ryšio tarp hipovaskulinių navikų grupių (nežymiai ir visai kontrastinės medžiagos nekaupiančių hipovaskulinių navikų) ir navikų histologinio tipo nenustatyta ($p = 0,374$).

Atsižvelgiant į tai, kad nustatytas reikšmingas ryšys tarp navikų histologinio tipo ir navikų akustinio tankio, toliau šiuos rezultatus aptarsime detaliau. 14 lentelėje pateikiame duomenis, rodančius šį ryšį.

14 lentelė. Ryšys tarp navikų histologinio tipo ir navikų akustinio tankio

Navikų akustinis tankis	Navikų histologinis tipas		Iš viso
	SŽV metastazės	Kiti navikai	
Hipoechogeniniai	16 (46%/46%)	19 (54%/83%)	35 (60%)
Izoechogeniniai	16 (84%/46%)	3 (16%/13%)	19 (33%)
Hiperechogeniniai	3 (75%/8%)	1 (25%/4%)	4 (7%)
Iš viso	35 (60%)	23 (40%)	58 (100%)

Pastaba: Tarp skliaustuose pateiktų dviejų procentinių dydžių, pirmasis rodo absoliutaus skaičiaus dalį eilutėje, o antrasis – stulpelyje. SŽV – storosios žarnos vėžys.

Iš 14 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad izoechogeniniai navikai dažniau buvo storosios žarnos vėžio metastazės ir kad kiti nei storosios žarnos vėžio metastazės navikai dažniau buvo hipoechogeniniai ($p = 0,011$). Jeigu mūsų tyrimo hipotezė, kad navikų akustinis tankis ir navikų histologinis tipas yra vietinio navikų progresavimo rizikos veiksniai, pasitvirtintų, šis nustatytas ryšys gali daryti įtaką tolesniems mūsų rezultatams. Pagal Eisele ir kt. abliacijos zona dažniausiai būna izoechogeninė arba hiperechogeninė (109), todėl yra didesnė tikimybė, kad po vieno mėnesio atliekant pirminį abliacijos veiksmingumo įvertinimą izoechogeninių ir hiperechogeninių navikų neradikali radijo dažnio abliacija bus klaidingai įvertinta kaip radikali ir vėliau bus nustatytas šių navikų vietinis progresavimas. Kadangi kitų nei storosios žarnos vėžio metastazės navikų dauguma buvo hipoechogeniniai, galima tikėtis, kad didesnės jų dalies pirminis radikalumo įvertinimas nebuvo klaidingas ir jų vietinio progresavimo tikimybė mažesnė.

Analizuojant nustatytus ryšius tarp rizikos veiksnių įvertintas ryšys tarp navikų tankio ir navikų kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio, matomo kompiuterinės tomografijos vaizduose. 15 lentelėje yra pateikti duomenys, rodantys šį ryšį.

15 lentelė. Ryšys tarp navikų tankio ir navikų kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio, matomo kompiuterinės tomografijos vaizduose

Navikų kontrasto kaupimo pobūdis	Navikų tankis KT vaizduose		Iš viso
	Hipodensiniai navikai	Izodensiniai navikai	
Kaupia nežymiai	24 (69%/53%)	11 (31%/85%)	35 (60%)
Nekaupia	16 (100%/36%)	0 (0%)	16 (28%)
Hipervaskulinis	5 (71%/11%)	2 (29%/15%)	7 (12%)
Iš viso	45 (78%)	13 (22%)	58 (100%)

Pastaba: Tarp skliaustuose pateiktų dviejų procentinių dydžių, pirmasis rodo absoliutaus skaičiaus dalį eilutėje, o antrasis – stulpelyje; KT – kompiuterinė tomografija.

Iš 15 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad kompiuterinės tomografijos vaizduose kontrastinės medžiagos nekaupiantys hipovaskuliniai navikai buvo hipodensiniai ($p = 0,02$). Ir navikų tankis, ir kontrasto kaupimo pobūdis, matomas kompiuterinės tomografijos vaizduose yra radiologiniai navikų vertinimo požymiai. Kadangi abliacijos zona, matoma kompiuterinės tomografijos vaizduose, yra hipodensinė ir nekaupianti kontrastinės medžiagos (6-8), tai hipodensiniai kontrastinės medžiagos nekaupiantys navikai turi didžiausią tikimybę, kad radijo dažnio abliacija bus klaidingai įvertinta kaip radikali.

Įvertintas ryšys tarp navikų tankio kompiuterinės tomografijos vaizduose ir navikų akustinio tankio. 16 lentelėje yra pateikti duomenys, rodantys šį ryšį

16 lentelė. Ryšys tarp navikų tankio kompiuterinės tomografijos vaizduose ir navikų akustinio tankio

Navikų akustinis tankis	Navikų tankis KT vaizduose		Iš viso
	Hipodensiniai navikai	Izodensiniai navikai	
Hipoechogeniniai	35 (100%/78%)	0 (0%)	35 (60%)
Izoechogeniniai	9 (47%/20%)	10 (53%/77%)	19 (33%)
Hiperechogeniniai	1 (25%/2%)	3 (75%/23%)	4 (7%)
Iš viso	45 (78%)	13 (22%)	58 (100%)

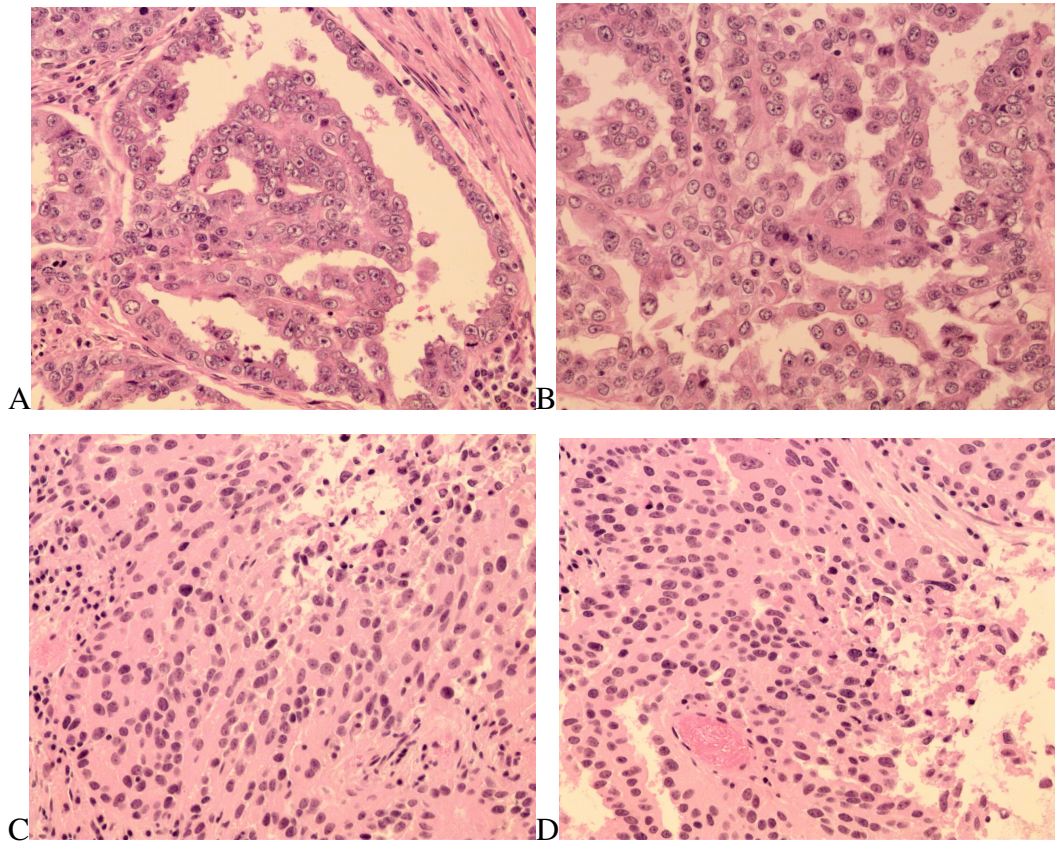
Pastaba: Tarp skliaustuose pateiktų dviejų procentinių dydžių, pirmasis rodo absoliutaus skaičiaus dalį eilutėje, o antrasis – stulpelyje. KT – kompiuterinė tomografija.

Iš 16 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad visi hipoechogeniniai navikai buvo hipodensiniai kompiuterinės tomografijos vaizduose, o dauguma izodensinių navikų buvo izoechogeniniai ($p = 0,000$). Ir navikų akustinis tankis, ir kontrasto kaupimo pobūdis kompiuterinės tomografijos vaizduose yra radiologiniai navikų vertinimo požymiai. Šio nustatyto ryšio įtaka vietinio naviko progresavimui neturėtų būti didelė, kadangi hipoechogeninių navikų klaidingo ultragarsinio radijo dažnio abliacijos pirminio veiksmingumo vertinimo tikimybė yra mažesnė (14 lentelė) nei hipodensinių navikų – klaidingai neigiamas hipodensinio ir hipoechogeninio nevisiškai abliuoto naviko vertinimas, remiantis kompiuterinės tomografijos vaizdais, ultragarso tyrimu turėtų būti įvertintas teisingai.

8.4 Biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultato reikšmė vietiniam naviko progresavimui

Daugelyje tyrimų histologinis tyrimas dažant preparatus hematoksilinu ir eozinu yra laikomas standartu, pagal kurį vertinamas radijo dažnio abliacijos veiksmingumas (84, 92-95, 98). Kitų tyrimų duomenimis, histologinis tyrimas dažant preparatus hematoksilinu ir eozinu ir vertinant audinių gyvybingumą nėra informatyvus (110, 111). Šiuose tyrimuose histologinio tyrimo rezultatas nebuvo lyginamas su vietiniu naviko progresavimu. Siekiant nustatyti ir įvertinti punkcinės stulpelinės biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultato reikšmę vietiniam naviko progresavimui, išanalizavome savo tyrimo metu gautus rezultatus.

Praėjus vienam mėnesiui po radijo dažnio abliacijos buvo atlikta 58 navikų punkcinė stulpelinė biopsija kontroliuojant ultragarsu. Atlikus biopsinių stulpelių preparatų histologinį tyrimą ir radus navikinių ląstelių, kurių branduoliai dažėsi hematoksilinu, buvo laikoma, kad šis naviko biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas rodo gyvybingą naviką, tai yra mėginyje nebuvo matoma visiškos naviko nekrozės (6 paveikslas). Jeigu navikinių ląstelių biopsijos stulpelių preparatuose nebuvo rasta, arba jos buvo nekrozavusios (nebuvo matoma branduolių, besidažančių hematoksilinu), buvo laikoma, kad šis naviko biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas rodo audinių nekrozę.



6 paveikslas. (A-D) Papilinės serozinės adenokarcinomos biopsijos medžiagos histologiniai preparatai. Preparatai dažyti hematoksilinu ir eozinu (didinimas x200). A, B – audiniai prieš radijo dažnio abliaciją. C, D – audiniai praėjus vienam mėnesiui po radijo dažnio abliacijos

6 paveiksle matyti, kad naviko po radijo dažnio abliacijos ląstelių citoplazma dažosi homogeniškai eozinofiliškai, o branduoliai tankiai homogeniškai bazofiliškai. Taip pat yra pakitusi ląstelių branduolių forma, jie yra ovalesni ir išstętos formos, nei prieš radijo dažnio abliaciją. Bet šie ląstelių pokyčiai neatitinka koaguliacinės nekrozės kriterijų – matomas bazofilinis ląstelių branduolių dažymas, išlieka ląstelių struktūros. Toks navikinių audinių histologinis vaizdas buvo vertintas kaip gyvybingas navikas.

Biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatų duomenys pateikti 17 lentelėje:

17 lentelė. Biopsija praėjus vienam mėnesiui po radijo dažnio abliacijos

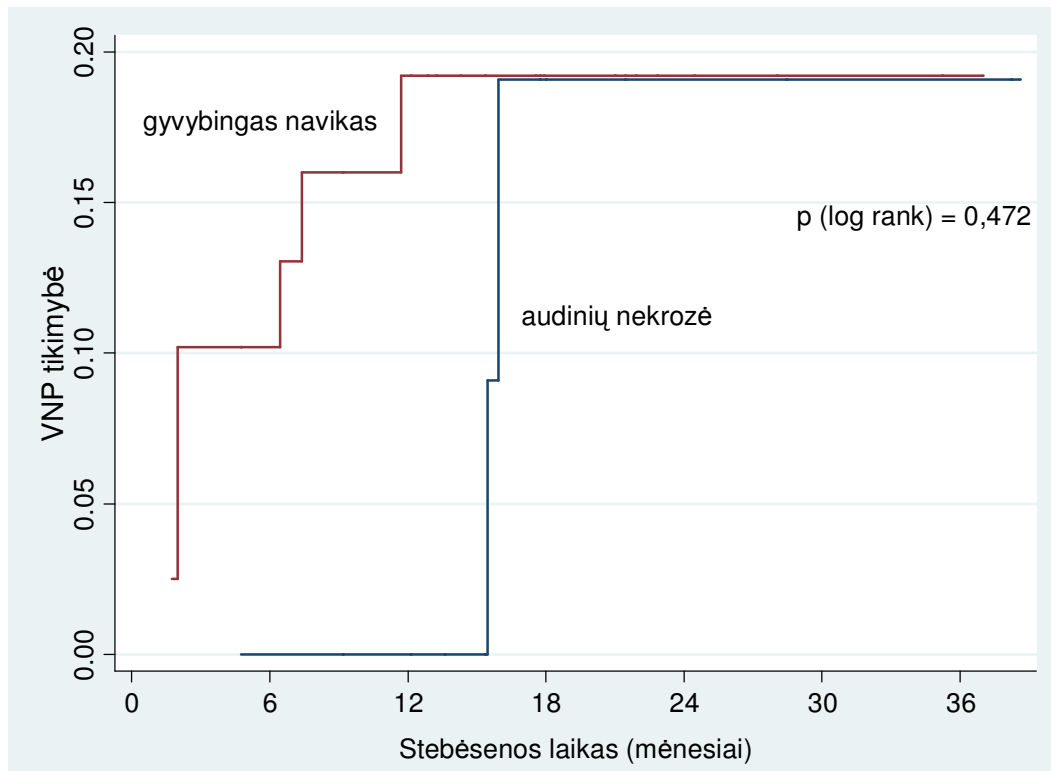
Biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas	Navikų skaičius
Gyvybingas navikas	40 (69 proc.)
Audinių nekrozė	18 (31proc.)

Vertinant tolesnio radiologinio navikų stebėjimo duomenis, konstatuota, kad ilgalaikio stebėjimo metu buvo nustatytas tik 9 navikų vietinis progresavimas. Tarp jų buvo du navikai, kurių punkcinės biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas rodė audinių nekrozę (18 lentelė).

18 lentelė. Biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas ir vietinio naviko progresavimas

Biopsijos rezultatas	Vietinis naviko progresavimas		Iš viso
	Nenustatytas	Nustatytas	
Audinių nekrozė	16 (89 %)	2 (11 %)	18
Gyvybingas navikas	33 (83,5 %)	7 (17,5 %)	40
Iš viso	49 (84,5 %)	9 (15,5 %)	58

Suskirsčius navikus į dvi grupes – kurių biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo gyvybingas navikas ir kurių – audinių nekrozė, buvo palyginta šių navikų grupių vietinio naviko progresavimo tikimybė pagal Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių metodą (7 paveikslas).



7 paveikslas. Nelson-Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės, vaizduojančios vietinio naviko progresavimo tikimybę priklausomai nuo biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultato

Pastaba: VNP – vietinis naviko progresavimas.

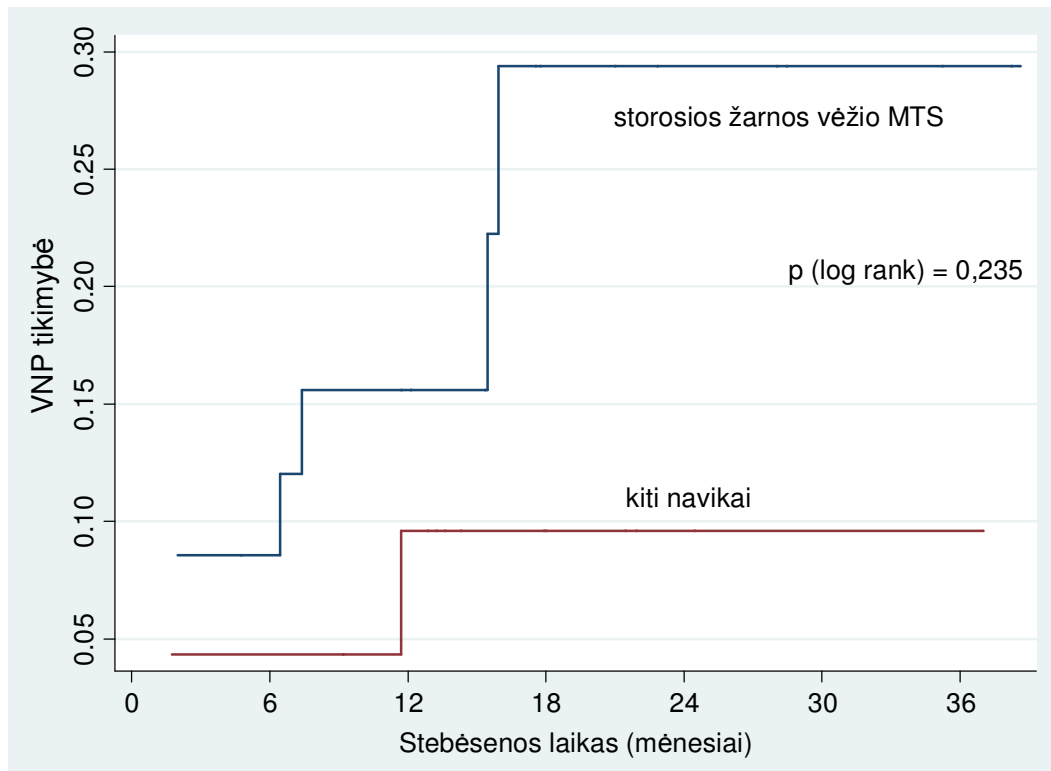
Nustatytas septynių iš 33 (17,5 proc.) navikų vietinis naviko progresavimas, kurių biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo gyvybingas navikas, ir dviejų iš 16 (11 proc.) navikų, kurių biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo audinių nekrozė. Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės rodo, kad navikai, kurių biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo gyvybingas navikas, vietiskai progresavo anksčiau, palyginti su navikais, kurių biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo audinių nekrozė (atitinkamai per 12 mėn. ir per 18 mėn.), tačiau nuo 18 mėn. vietinio naviko progresavimo tikimybė tarp navikų grupių tapo vienoda. Per vienerius metus vietiskai neprogresavo 82 proc. navikų, kurių biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo gyvybingas navikas (95 proc. PI – 66-91 proc.) ir 100 proc. navikų, kurių

biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo audinių nekrozė. Taikant log rank testą gauta $p = 0,472$. Taigi nepaisant to, kad navikai, kurių biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo gyvybingas navikas, vietiškai progresavo anksčiau nei navikai, kurių biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas buvo audinių nekrozė, šis skirtumas nėra reikšmingas.

8.5 Navikų histologinio tipo reikšmė vietiniam naviko progresavimui

Histologinis navikų tipas turi reikšmės bendrajam pacientų išgyvenamumui. Pacientų, sergančių hepatoceliuline karcinoma, kuriems neskiriamas gydymas nuo vėžio, 5-erių metų išgyvenamumas yra mažesnis nei 5 proc. (112), o sergančių metastazavusiu storosios žarnos vėžiu – mažesnis nei 1 proc. (113). Tačiau nenustatyta, kad histologinis naviko tipas turėtų įtakos vietiniam naviko progresavimui po radijo dažnio abliacijos (29).

Siekdami įvertinti histologinio navikų tipo reikšmę vietiniam naviko progresavimui po radijo dažnio abliacijos, suskirstėme navikus į dvi grupes – storosios žarnos vėžio metastazes ir kitus navikus, palyginome jų vietinio naviko progresavimo tikimybę pagal Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių metodą (8 paveikslas).



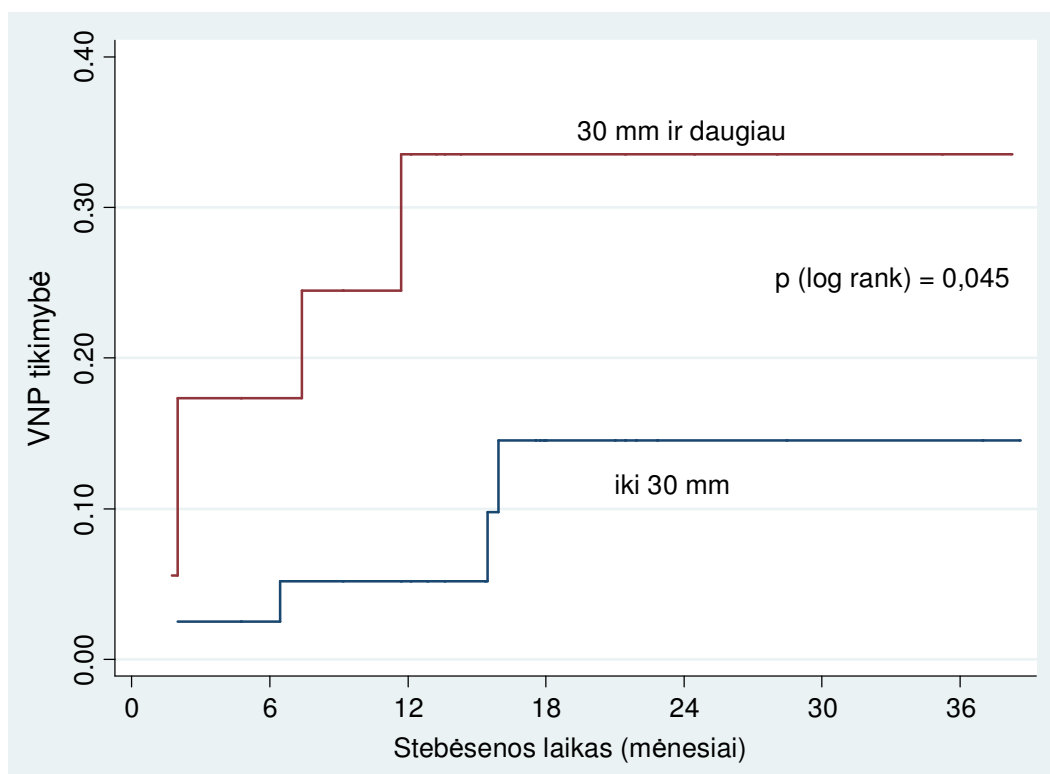
8 paveikslas. Nelson-Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės, vaizduojančios vietinio naviko progresavimo tikimybę priklausomai nuo navikų histologinio tipo

Pastaba: VNP – vietinis naviko progresavimas; MTS – metastazės.

Vietišškai progresavo septynios iš 35 (20 proc.) storosios žarnos vėžio metastazių ir du iš 23 (9 proc.) kitų navikų. Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės rodo, kad storosios žarnos vėžio metastazių vietinio naviko progresavimo tikimybė buvo didesnė nei kitų navikų. Per vienerius metus vietišškai neprogresavo 85 proc. storosios žarnos vėžio metastazių (95 proc. PI – 68-94 proc.) ir 91 proc. kitų navikų (95 proc. PI – 67-98 proc.). Taikant log rank testą gauta $p = 0,235$. Taigi nepaisant to, kad storosios žarnos vėžio metastazių vietinio naviko progresavimo tikimybė yra didesnė nei kitų navikų, šis skirtumas nėra reikšmingas.

8.6 Navikų dydžio reikšmė vietiniam naviko progresavimui

Navikų dydis, daugelio tyrimų duomenimis, yra reikšmingas vietinio navikų progresavimo rizikos veiksnys (29). Siekiant įvertinti navikų dydžio reikšmę vietiniam naviko progresavimui, navikai buvo suskirstyti į dvi grupes – vidutinio dydžio (30 mm skersmens ir didesnius) ir mažus (iki 30 mm didžiausio skersmens) navikus, palyginta jų vietinio naviko progresavimo tikimybė pagal Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių metodą (9 paveikslas).



9 paveikslas. Nelson-Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės, vaizduojančios vietinio naviko progresavimo tikimybę priklausomai nuo navikų dydžio

Pastaba: VNP – vietinis naviko progresavimas.

Vietišškai progresavo penki iš 18 (28 proc.) vidutinio dydžio (30 mm didžiausio skersmens ir didesnių) navikų ir keturi iš 40 (10 proc.) mažų (iki 30

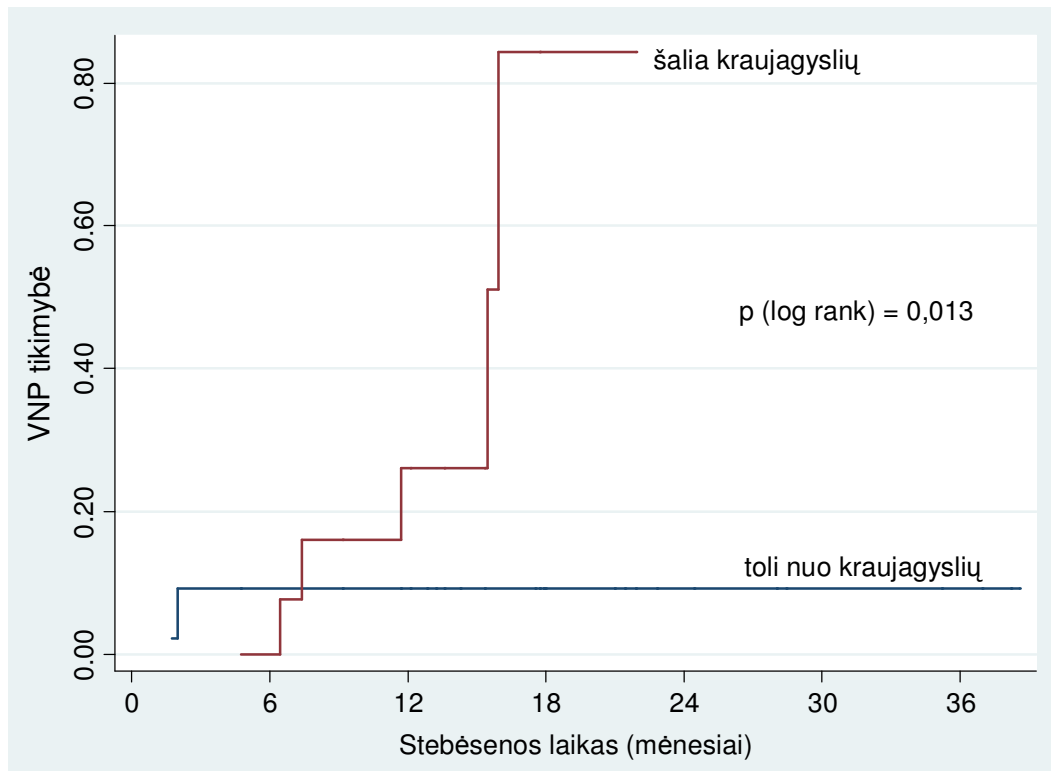
mm didžiausio skersmens) navikų. Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės rodo, kad vidutinio dydžio navikų vietinio naviko progresavimo tikimybė buvo didesnė nei mažų navikų. Per vienerius metus vietiškai neprogresavo 70 proc. vidutinių navikų (95 proc. PI –42-87 proc.) ir 95 proc. kitų navikų (95 proc. PI – 81-99 proc.). Taikant log rank testą gauta $p = 0,045$. Pagal šiuos rezultatus matome, kad vidutinio dydžio (30 mm didžiausio skersmens ir didesnių) navikų vietinio naviko progresavimo tikimybė yra reikšmingai didesnė nei mažų (iki 30 mm didžiausio skersmens) navikų.

Navikų, kurių buvo nustatytas vietinis progresavimas, dydžio vidurkis buvo 33 mm (95 proc. PI 26-39 mm), o kurių vietinio progresavimo nenustatytas, – 22 mm (95 proc. PI 19-25 mm). Skirtumas tarp šių grupių navikų dydžių vidurkių yra reikšmingas ($p = 0,005$).

8.7 Navikų lokalizacijos šalia stambių kepenų kraujagyslių reikšmė vietiniam naviko progresavimui

Navikų esančių šalia stambių kepenų kraujagyslių radijo dažnio abliacija dėl šilumos nutekėjimo fenomeno (angl. *heat sink phenomenon*) yra sudėtinga, todėl savo darbe išanalizavome navikų lokalizacijos šalia stambių kepenų kraujagyslių reikšmę vietiniam naviko progresavimui.

Suskirstę navikus į dvi grupes – navikus, esančius šalia didesnio nei 3 mm skersmens kepenų kraujagyslių arčiau kaip 5 mm atstumu, ir navikus, esančius atokiau šių kraujagyslių, palyginome abiejų grupių navikų vietinio naviko progresavimo tikimybę pagal Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių metodą (10 paveikslas).



10 paveikslas. Nelson-Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės, vaizduojančios vietinio naviko progresavimo tikimybę priklausomai nuo navikų lokalizacijos šalia stambių kepenų kraujagyslių

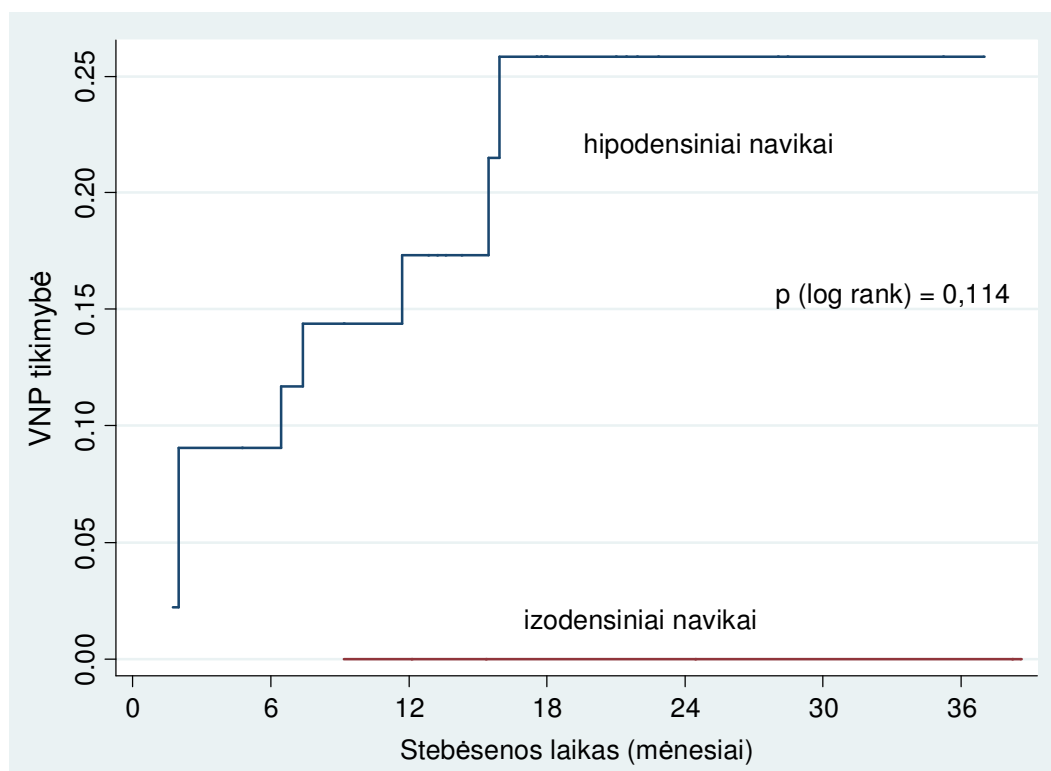
Pastaba: VNP – vietinis naviko progresavimas.

Vietišškai progresavo penki iš 9 (36 proc.) navikų, esančių arčiau kaip 5 mm nuo stambių kepenų kraujagyslių, ir keturi iš 44 (9 proc.) navikų, esančių atokiau nuo stambių kepenų kraujagyslių. Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės rodo, kad navikų, esančių arčiau kaip 5 mm nuo stambių kepenų kraujagyslių, vietinio naviko progresavimo tikimybė buvo didesnė nei navikų, esančių atokiau nuo stambių kepenų kraujagyslių. Per vienerius metus vietiškai neprogresavo 76 proc. navikų, esančių arčiau kaip 5 mm nuo stambių kepenų kraujagyslių (95 proc. PI – 43-92 proc.) ir 91 proc. navikų, esančių atokiau nuo stambių kepenų kraujagyslių (95 proc. PI – 76-96 proc.). Taikant log-rank testą gauta $p = 0,013$. Pagal šiuos rezultatus matome, kad navikų, esančių arčiau kaip 5 mm nuo stambių kepenų kraujagyslių, vietinio progresavimo tikimybė yra reikšmingai didesnė nei navikų, esančių atokiau nuo stambių kepenų kraujagyslių.

8.8 Navikų tankio kompiuterinės tomografijos vaizduose reikšmė vietiniam naviko progresavimui

Navikų tankis kompiuterinės tomografijos vaizduose yra skirtingas. Kai kurie navikai būna hipodensiniai, kiti izodensiniai. Hiperdensinių piktybinių navikų kepenyse nepasitaiko. Mūsų tyrime hiperdensinių navikų taip pat nebuvo. Abliacijos zona kompiuterinės tomografijos vaizduose būna hipodensinė, todėl nevisiškai abliuotų hipodensinių navikų vizualizacija po radijo dažnio abliacijos yra blogesnė.

Suskirstę navikus į dvi grupes – hipodensinių ir izodensinių navikų, palyginome jų vietinio naviko progresavimo tikimybę pagal Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių metodą (11 paveikslas).



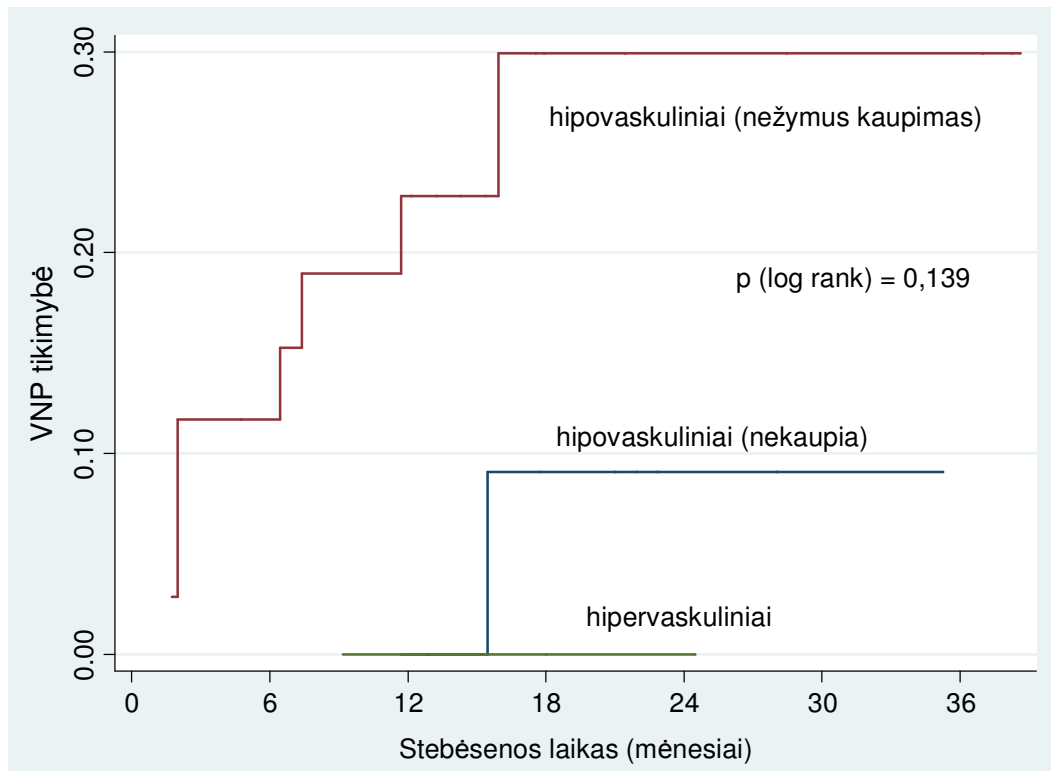
11 paveikslas. Nelson-Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės, vaizduojančios vietinio naviko progresavimo tikimybę priklausomai nuo navikų tankio kompiuterinės tomografijos vaizduose

Pastaba: VNP – vietinis naviko progresavimas.

Vietišškai progresavo devyni iš 45 (20 proc.) hipodensinių navikų ir nei vienas iš 13 izodensinių navikų. Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės rodo, kad hipodensinių navikų vietinio naviko progresavimo tikimybė buvo didesnė nei izodensinių navikų. Per vienerius metus vietišškai neprogresavo 84 proc. hipodensinių navikų (95 proc. PI –69-92 proc.) ir 100 proc. izodensinių navikų. Tačiau taikant log-rank testą gauta $p = 0,114$. Taigi nepaisant to, kad hipodensinių navikų vietinio naviko progresavimo tikimybė yra didesnė, šis skirtumas nėra reikšmingas.

8.9 Navikų kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio, matomo kompiuterinės tomografijos vaizduose, reikšmė vietiniam naviko progresavimui

Pagal kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdį, matomą kompiuterinės tomografijos vaizduose, navikai yra skirstomi į hipervaskulinius ir hipovaskulinius. Hipervaskuliniai navikai kontrastinę medžiagą kaupia arterinėje fazėje, hipovaskuliniai arba jos visai nekaupia, arba kaupia nežymiai. Abliacijos zonoje kontrastinės medžiagos kaupimo nefiksuojama (6), todėl nevisiškai abliuoti hipervaskuliniai navikai yra aiškiai matomi kompiuterinės tomografijos vaizduose, o hipovaskulinių navikų vizualizacija yra gerokai sudėtingesnė. Siekiant įvertinti navikų kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio kompiuterinės tomografijos vaizduose reikšmę vietiniam naviko progresavimui, suskirstę navikus į tris grupes – nežymiai kontrastinę medžiagą kaupiančių hipovaskulinių navikų, kontrastinės medžiagos nekaupiančių hipovaskulinių navikų ir hipervaskulinių navikų, palyginome jų vietinio progresavimo tikimybę pagal Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių metodą (12 paveikslas).



12 paveikslas. Nelson-Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės, vaizduojančios vietinio naviko progresavimo tikimybę priklausomai nuo navikų kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdžio kompiuterinės tomografijos vaizduose

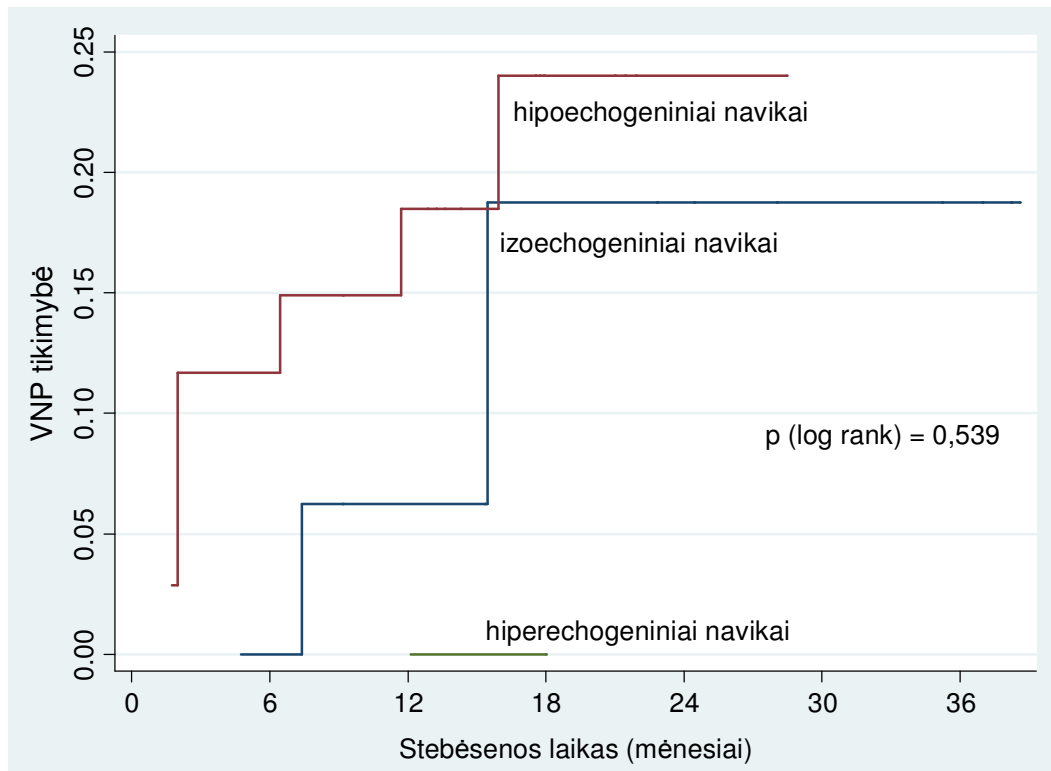
Pastaba: VNP – vietinis naviko progresavimas.

Vietiškai progresavo aštuoni iš 35 (23 proc.) nežymiai kontrastinę medžiagą kaupiančių hipovaskulinių navikų, vienas iš 16 (6 proc.) kontrastinės medžiagos nekaupiančių hipovaskulinių navikų ir nė vienas iš septynių hipervaskulinių navikų. Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės rodo, kad nežymiai kontrastinę medžiagą kaupiančių hipovaskulinių navikų vietinio naviko progresavimo tikimybė buvo didesnė nei kontrastinės medžiagos nekaupiančių hipovaskulinių navikų arba hipervaskulinių navikų. Per vienerius metus vietiškai neprogresavo 79 proc. nežymiai kontrastinę medžiagą kaupiančių hipovaskulinių navikų (95 proc. PI –61-89 proc.) ir 100 proc. kontrastinės medžiagos nekaupiančių hipovaskulinių navikų bei hipervaskulinių navikų. Taikant log-rank testą gauta $p = 0,139$. Taigi, nepaisant

to, kad nežymiai kontrastinę medžiagą kaupiančių navikų vietinio naviko progresavimo tikimybė yra didesnė, šis skirtumas nėra reikšmingas.

8.10 Navikų akustinio tankio reikšmė vietiniam naviko progresavimui

Navikų akustinis tankis, arba echogeniškumas, ultragarso tyrimo duomenimis, būna skirtingas. Piktybiniai navikai kepenyse dažniausiai būna hipoechogeniniai, rečiau izoechogeniniai ir hiperechogeniniai. Abliacijos zona ultragarso tyrimo duomenimis būna izoechogeninė arba hiperechogeninė, todėl nevisiškai abliuoti izoechogeniniai ir hipoechogeniniai navikai ultragarso tyrimu vizualizuojami blogiau. Siekdami įvertinti navikų akustinio tankio reikšmę vietiniam naviko progresavimui, suskirstėme navikus į tris grupes – hipoechogeninių navikų, izoechogeninių navikų ir hiperechogeninių navikų, ir pagal Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių metodą palyginome jų vietinio progresavimo tikimybę (13 paveikslas).



13 paveikslas. Nelson-Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės, vaizduojančios vietinio naviko progresavimo tikimybę priklausomai nuo navikų akustinio tankio
 Pastaba: VNP – vietinis naviko progresavimas.

Vietišškai progresavo septyni iš 35 (20 proc.) hipoechogeninių navikų, du iš 19 (11 proc.) izoechogeninių navikų ir nė vienas iš keturių hiperechogeninių navikų. Nelson – Aalen kumuliacinės rizikos įverčių kreivės rodo, kad hipoechogeninių navikų vietinio naviko progresavimo tikimybė buvo didesnė nei izoechogeninių arba hiperechogeninių navikų. Per vienerius metus vietišškai neprogresavo 83 proc. hipoechogeninių navikų (95 proc. PI – 65-92 proc.), 94 proc. izoechogeninių navikų (95 proc. PI – 63-99 proc.) ir 100 proc. hiperechogeninių navikų. Tačiau taikant log-rank testą gauta $p = 0,539$. Taigi nepaisant to, kad hipoechogeninių navikų vietinio progresavimo tikimybė yra didesnė, šis skirtumas nėra reikšmingas.

9. Rezultatų aptarimas

Apie dešimtmetį kepenyse esančių navikų radijo dažnio abliacija yra naudojama gydant pacientus, kuriems chirurginis gydymas negalimas. Vietinis naviko progresavimas yra vienas iš svarbiausių radijo dažnio abliacijos metodo veiksmingumo vertinimo kriterijų, kadangi naviko audinio patologijos tyrimas, taikant radijo dažnio abliaciją, dažniausiai nėra atliekamas. Vietinis naviko progresavimas nustatomas periodiškai atliekant kontrolinius radiologinius tyrimus. Literatūroje pateikiami labai įvairūs vietinio kepenyse esančių navikų progresavimo po radijo dažnio abliacijos rezultatai. Vietinio navikų progresavimo dažnis, įvairių tyrimų duomenimis, svyruoja nuo 2 iki 60 proc. (62, 73, 114).

Mulier ir kt. (29) atliko išsamią paskelbtų tyrimų, kuriuose nagrinėjama radijo dažnio abliacijos kepenyse veiksmingumas ir vietinio navikų progresavimo rizikos veiksniai, rezultatų metaanalizę (n = 5224) ir nustatė, kad bendrasis kepenyse esančių navikų vietinio progresavimo dažnis sudaro 12.4 proc. Daugelio autorių duomenimis, vietinis naviko progresavimas nustatomas po radijo dažnio abliacijos praėjus nuo 6 iki 23 mėnesių (29). Mūsų tyrimo metu pacientai buvo stebimi vidutiniškai 16,3 mėnesio (2-39 mėn.), o bendrasis vietinio navikų progresavimo dažnis buvo 15,5 proc. Panašius rezultatus, gautus vertinant bendrąjį vietinio naviko progresavimo dažnį, pateikia ir kiti autoriai.

- Abitabile ir kt. tyrimo duomenimis, vietinio naviko progresavimo dažnis, atliekant storosios žarnos vėžio metastazių kepenyse radijo dažnio abliaciją, buvo 8,8 proc. Pažymėtina, kad radijo dažnio abliacija šio tyrimo atveju buvo atliekama laparotomijos metu. Navikų stebėjimo laiko mediana buvo 33 mėnesiai (2-81 mėn.) (115).
- Zytoon ir kt. pateikia 23 proc. vietinio naviko progresavimo dažnį, nors į jų tyrimą buvo įtraukti tik mažesni nei 35 mm skersmens hepatoceliulinės karcinomos navikai. Navikų stebėjimo laikas sudarė 24 ± 16 mėnesių (23).

- Paulet ir kt. atlikto tyrimo metu vietinis navikų progresavimas buvo nustatytas 20 proc. navikų, o dar 14 proc. navikų radijo dažnio abliacija iš karto buvo neveiksminga. Tyrimo navikų vidutinis stebėjimo laikas buvo 18 ± 12 mėnesių (30).
- Berber ir kt. atlikto tyrimo duomenimis, analizuoti net 1032 navikai, kurių radijo dažnio abliacija buvo atliekama laparoskopijos metu. Nustatytas 22 proc. navikų vietinis progresavimas. Tačiau į šį tyrimą buvo įtrauktos ir neuroendokrininių navikų metastazės (29 proc.), kurių progresavimas gerokai lėtesnis. Minėtų autorių tyrime įtrauktų navikų stebėjimo vidurkis buvo 17 mėnesių (3-68 mėn.) (22).
- Tačiau literatūroje yra pateikiama duomenų, liudijančių apie labai mažą vietinio naviko progresavimo dažnį. Juos pateikia vienas iš pirmųjų paskelbtų tyrimų, kuriame buvo vertinamas navikų kepenyse radijo dažnio abliacijos veiksmingumas. Šiame tyrime Curley ir kt. (62) įvertino radijo dažnio abliacijos saugumą ir veiksmingumą pacientams, sergantiems įvairiais piktybiniais navikais kepenyse ($n = 169$). Navikų stebėsenos mediana buvo 15 mėnesių ir per tą laiką buvo nustatytas 1,8 proc. gydytų navikų vietinis progresavimas. Tai yra mažiausias literatūroje paskelbtas vietinio navikų kepenyse progresavimo po radijo dažnio abliacijos dažnis.
- Literatūroje galima rasti ir gerokai didesnių vietinio naviko progresavimo dažnių, palyginti su mūsų tyrimo duomenimis. Van Duijnhoven ir kt. tyrimo rezultatuose pateiktas 47,2 proc. vietinio navikų progresavimo dažnis (116).

Mūsų tyrimo duomenimis, net 69 proc. navikų po radijo dažnio termoabliacijos praėjus vienam mėnesiui pagal punkcinės stulpelinės biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultata nebuvo nekrozavę. Tačiau radiologiškai buvo nustatytas tik devynių navikų (15,5 proc.) vietinis progresavimas. Dviejų iš jų biopsijos stulpelių medžiagoje navikinio audinio nebuvo nustatyta.

Morimoto ir kt. 2002 metais atliko tyrimą, kuriame radijo dažnio abliacija buvo taikoma 32 hepatoceliulinės karcinomos navikams. Tyrime dalyvavo 26 pacientai. Šeši hepatoceliulinės karcinomos navikai, po radijo dažnio abliacijos praėjus 4 savaitėms, buvo rezekuoti. Kitų 27 navikų praėjus 3 dienoms, 4 savaitėms ir 24 savaitėms po radijo dažnio abliacijos, buvo atlikta biopsija naudojant 18 G dydžio (1,2 mm skersmens) biopsijos adatas. Buvo atliktas rezekuotų kepenų navikų ir biopsijos medžiagos histologinis tyrimas. Iš kiekvieno naviko biopsijos metu buvo imami du biopsijos stulpeliai. Vieno stulpelio audinys buvo tiriamas atliekant fiksavimą 10 proc. formalino tirpale ir vėliau dažymant hematoksilinu ir eozinu. Kitas biopsinis stulpelis naudojant skystą azotą buvo užšaldomas optimalioje pjovimui temperatūroje ir toliau tiriamas imunohistochemiškai – dažant šiuos ląstelių fermentus: nikotinamido adenindinukleotido diaforazės, laktato dehidrogenazės ir maleato dehidrogenazės (117, 118).

Histologinis preparatų tyrimas parodė, kad yra skirtumų tarp ląstelių architektūros temperatūros sukeltose koaguliacijos zonoje ir normaliuose, temperatūros nepaveiktuose, hepatocituose. Biopsijos medžiagos, paimtos po radijo dažnio abliacijos praėjus 3 dienoms, palyginti su mėginių, paimtų prieš radijo dažnio abliaciją, hepatocitų citoplazma dažėsi homogeniškai eozinofiliškai, o branduoliai – tankiai bazofiliškai. Bet tai neatitiko koaguliacinės nekrozės histologinių kriterijų. Šių sričių sinusoiduose ir kraujagyslėse buvo matoma hemolizė. Abliacijos zoną juosiančiame siaurame hemoragijos apvade buvo matomi išsiplėtę sinusoidai ir stazė juose, taip pat ląstelių disociacija, tačiau nebuvo aišku, ar ląstelės išlieka gyvybingos, ar ne.

Nefiksuotų audinių preparatus dažant imunohistochemiškai, nikotinamido adenindinukleotido diaforazė, laktato dehidrogenazė ir maleato dehidrogenazė nusidažė termiškai nepaveiktuose hepatocituose, o terminės koaguliacijos srityse ląstelės imunohistochemiškai nesidažė nei viename preparate, kas rodė 100 proc. ląstelių pažeidimą. Abliacijos zoną juosiantis apvadas taip pat nesidažė, kas rodė, kad jame gyvybingų ląstelių nebuvo.

Po radijo dažnio abliacijos praėjus keturioms savaitėms 5 pacientams buvo pašalinti šeši navikai, iš kitų 27 navikų buvo paimta biopsijos medžiagos. Rezekuotuose audiniuose terminės koaguliacijos zonos aiškiai skyrėsi nuo nepaveikto audinio. Makroskopiškai abliacijos zonos centre buvo matomas nuo gelsvai rudos iki juodai pilkos spalvos naviko audinys, kurį juosė hepatocitų vidinis apvadas ir siaura išorinė tamsi hemoraginio ir fibrozinio audinio juosta. Manoma, kad centrinę tamsaus audinio zoną sudaro dėl išdžiūvimo apanglėjęs koaguluotas hepatoceliulinės karcinomos audinys. Makroskopiniai pokyčiai koreliavo su koaguliacinės nekrozės plotu, nustatytu histologinio tyrimo metu. Hematoksilinu ir eozinu dažytuose termokoaguliacijos sričių preparatuose buvo matomi hepatocitai ir hepatoceliulinės karcinomos ląstelės, kurių citoplazma buvo homogeniškai eozinofiliška, o branduoliai – kondensuotai bazofiliški. Šie pokyčiai buvo matomi ir biopsijos medžiagos, ir rezekcijos audinių preparatuose. Termokoaguluotos zonos periferijoje (hemoraginiame apvade) kraujo išsiliejimai ir stazė buvo išnykę, ir buvo matomi tik hepatocitų šešėliai. Šios sritys buvo pakeistos fibrozine kapsulę formuojančiu fibrozinu audiniu, kuriame buvo fibroblastų ir uždegimo ląstelių, tokių kaip makrofagai. Ląstelių gyvybingumas šiose srityse nustatytas naudojant imunohistocheminį dažymą. Visuose biopsijų audinių preparatuose, bei keturiuose iš šešių rezekuotų navikų preparatuose citozolio ir mitochondrijų fermentai nesidažė. Tai rodė, visos ląstelės terminio pažeidimo viduje, įskaitant ir hemoraginį apvadą, buvo negyvybingos. Antra vertus, kituose dviejuose rezekuotų navikų, kurių nepakankamas radijo dažnio abliacijos poveikis buvo matomas kontrastinės kompiuterinės tomografijos vaizduose, audinių preparatuose viename krašte buvo matomas termiškai nepaveiktas navikinis audinys.

Po 24 savaitių atliktų biopsijų audinio preparatuose citoplazma ir branduoliai termiškai paveiktose zonose hematoksilinu ir eozinu dažėsi blyškiau, o imunohistochemiškai šios zonos nesidažė nei viename iš preparatų. Radiologiniais metodais nustatytas terminės koaguliacijos dydis 2 mm tikslumu atitiko histologinį rezekuotų navikų dydį (111).

Nepaisant to, kad mūsų tyrime, kitaip nei Morimoto ir kt., dominavo ne hepatoceliulinė karcinoma, o storosios žarnos metastazės, panašiai kaip Goldberg ir kt. tyrime (37), mūsų rezultatai rodo, kad standartinis biopsijos medžiagos histologinis tyrimas, preparatus dažant hematoksilinu ir eozinu, nekoreliuoja su klinikiniais ir radiologiniais ilgos navikų stebėsenos rezultatais ir neleidžia numatyti vietinio navikų progresavimo. Goldberg ir kt. tyrimo (37) rezultatai rodo, kad, atlikus storosios žarnos metastazių kepenyse radijo dažnio abliaciją, klasikinė koaguliacinė nekrozė išsivysto jau po 3-7 parų. Tačiau Goldberg ir kt. rezultatai neatitinka mūsų ir Morimoto ir kt. tyrimų rezultatų.

Termokoaguliacija pasižymi ląsteles fiksuojančiomis savybėmis, panašiai, kaip fiksacija formalino tirpale. Ni ir kt. (119) aiškiai atskiria klasikinę koaguliacinę nekrozę, nuo terminės koaguliacinės nekrozės. Klasikinė nekrozė – tai patologinė ląstelių arba audinių žūtis gyvame organizme nepriklausomai nuo ją sukeliančios priežasties. Tai visuma morfologinių pokyčių, sąlygojančių ląstelės žūtį, sukeltą ardančių fermentų poveikio. Kai normalios ląstelės yra pažeidžiamos įprastomis sąlygomis (pvz.: išemijos, traumos, infekcijos ir kt.), dėl sutrikusios membranų funkcijos atsipalaiduoja įvairūs autolizės fermentai, kurie sunaikina visas ląstelės struktūras ir turinį. Tai yra klasikinis nekrozės procesas. Tačiau šiuolaikinės morfologinio vertinimo priemonės nėra tokios jautrios, kad galėtų nustatyti tą pradinį nekrozės momentą. Šios fermentinės reakcijos sukelia daugybę mikroskopiškai matomų pokyčių – pvz.: branduolių karioreksį dėl membranos ir chromatinio fragmentacijos į netolygias dalis, citoplazmos eozinofiliją dėl fermentinės citozolio RNR ir baltymų degradacijos. Šie pokyčiai yra būdingi tipinei koaguliacinei nekrozei, t.y. išlieka audinio architektūra, o ląstelių struktūros išnyksta. Visas procesas trunka nuo kelių valandų iki kelių dienų, paskui kelias savaites vyksta audinių atstatymas. Centrinė naviko nekrozė taip pat priklauso šiai nekrozės rūšiai, nors ji būna labiau amorfiška, be aiškių gijimo požymių.

Antra vertus, vidutiniškai padidinta temperatūra (50-100°C) radijo dažnio abliacijos metu, priešingai, – sukelia staigią audinių koaguliaciją. Ji

apima didžiąją radijo dažnio abliacijos zonos dalį – nuo perielektrocinės dalies iki periferijos. Paveiktos gyvybinės struktūros ir medžiagos, ypač citozolio fermentiniai baltymai, yra termiškai fiksuojami. Dėl tokios temperatūros sukeltos struktūrų denatūracijos ir funkcinės fermentinių baltymų deatyvacijos visa aukščiau aprašyta fermentinė audinių ir ląstelių degradacija, kokia būna klasikinės koaguliacinės nekrozės metu, tampa negalima. Dėl to, atliekant standartinį audinių dažymą, nustatoma, kad audinio architektūra ir ląstelių detalės išlieka, nors fermentų aktyvumo, atliekant fermentinius imunohistocheminius tyrimus, nebuvo nustatoma. Tačiau fermentinio aktyvumo nebuvimas nereiškia denatūruoto fermento antigeniškumo praradimo po terminės (radijo dažnio abliacijos) arba cheminės (formalino) fiksacijos. Tai paaiškina, kodėl po audinio fiksacijos išlieka galimi imunohistocheminiai tyrimai (119).

Morimoto ir kt. 2005 m. paskelbtame tyrime taip pat analizuojamas hepatoceliulinės karcinomos radijo dažnio abliacijos veiksmingumo vertinimas naudojant kontrastinį ultragarso tyrimą. Bet šio tyrimo galutinis vertintas rezultatas buvo punkcinės biopsijos medžiagos histologinis ištyrimas. Tyrimo autoriai taip pat skelbia, kad standartinis histologinis tyrimas, dažant preparatus hematoksilinu ir eozinu, nebuvo informatyvus vertinant naviko gyvybingumą, o tai nustatyti padėjo preparatų dažymas nikotinamido adenindinukleotido diaforazės, laktato dehidrogenazės ir maleato dehidrogenazės imunohistocheminiais žymenimis. Pažymėtina tai, kad minėti autoriai nevertino vietinio naviko progresavimo, kuris yra vienas iš pagrindinių radijo dažnio abliacijos veiksmingumo rodiklių. Nepaisant to, kad kontrastinio ultragarso tyrimo rezultatai šiame tyrime buvo palyginami su histologinio biopsijos medžiagos tyrimo rezultatais, vietinio naviko progresavimo dažnis šiame tyrime būtų pateikęs gerokai daugiau informacijos (110).

Sofocleous ir kt. 2008 metais paskelbė pradinis rezultatus tyrimo, kuriame nagrinėjamas audinių, paimtų nuo radijo dažnio elektrodo po abliacijos, histologinis tyrimas ir jo reikšmė vietiniam naviko progresavimui, nustatomam radiologinio stebėjimo metu. Į tyrimą buvo įtraukti 68 iki 5 cm

skersmens piktybiniai kepenyse esantys navikai, kurių didžiąją dalį sudarė hepatoceliulinė karcinoma (n = 17) ir storosios žarnos vėžio metastazės (n = 20). Kiti buvo įvairios lokalizacijos pirminių piktybinių navikų metastazės. Neuroendokrininių piktybinių navikų į tyrimą nebuvo įtraukta. Atlikus standartinį histologinį medžiagos, paimtos nuo radijo dažnio elektrodo, ištyrimą dažant eozinu ir hematoksilinu, 50 (74 proc.) navikų buvo nustatyta navikinių ląstelių, neatitinkančių koaguliacinės nekrozės kriterijų, ir 18 (26 proc.) navikų nustatyta vien tik audinių nekrozė. Penkiasdešimties navikų mėginiai, kuriuose buvo nustatyta navikinių ląstelių, toliau buvo tiriami imunohistochemiškai dažant Ki-67 ir kaspazę-3. Ki-67 yra ląstelių proliferacijos, o kaspazė-3 – apoptozės žymuo. Jeigu navikinės ląstelės nesidažė Ki-67, jos buvo laikomos neproliferuojančiomis, o jeigu dažėsi kaspazės-3 žymeniu, jose buvo prasidėjęs apoptozės procesas. Iš 50 tik trylikos navikų preparatuose navikinės ląstelės dažėsi Ki-67 žymeniu ir buvo priskirtos prie gyvybingų navikų grupės, kiti 37 nesidažė Ki-67 žymeniu ir (arba) dažėsi kaspazės-3 žymeniu ir buvo priskirti prie audinių nekrozės grupės. Kompiuterinės tomografijos tyrimas naudojant intraveninę kontrastavimą buvo atliekamas po radijo dažnio abliacijos praėjus 25-42 dienoms, siekiant įvertinti abliacijos veiksmingumą, o tolesnis radiologinis stebėjimas buvo atliekamas kartojant kompiuterinės tomografijos tyrimą kas tris mėnesius, siekiant nustatyti vietinį naviko progresavimą. Buvo nustatytas dvylikos (92 proc.) iš 13 gyvybingų navikų ir šešiolikos (29 proc.) iš 55 audinių nekrozės grupės navikų vietinis navikų progresavimas ($p < 0,001$). Vertinant šio tyrimo rezultatus, histologinis mėginių, paimtų nuo radijo dažnio elektrodų po abliacijos, tyrimas, atliekant imunohistocheminį dažymą Ki-67 ir kaspazės-3 žymenimis, yra reikšmingas prognozuojant vietinį naviko progresavimą (120).

Mūsų tyrime buvo atliekamas tik standartinis biopsijos medžiagos tyrimas, dažant biopsijos medžiagos preparatus hematoksilinu ir eozinu. Gyvybingų navikų grupė sudarė 69 proc. nuo bendro tirtų navikų skaičiaus. Vertinant Sofocleous ir kt. tyrime taikytą standartinį histologinį tyrimą jo rezultatai buvo labai panašūs į mūsų – 74 proc. navikų, kurių preparatuose

ląstelės po radijo dažnio abliacijos neatitiko koaguliacinės nekrozės kriterijų. Mūsų tyrime buvo nustatyta, kad biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas nėra vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnys. O Sofocleous ir kt. atlikę papildomus imunohistocheminius tyrimus naudodami Ki-67 ir kaspazės-3 žymenis padarė išvadą, kad gyvybingos naviko ląstelės, nustatomos ant radijo dažnio elektrodo po abliacijos yra vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnys. Nepaisant to, kad ir Sofocleous ir kt., ir mūsų tyrime radijo dažnio abliacijos veiksmingumo vertinimo standartu buvo pasirinktas vietinis navikų progresavimas, nustatomas radiologinio stebėjimo metu, o nagrinėjamas rizikos veiksnys buvo navikų audinių po radijo dažnio abliacijos histologinis tyrimas, skyrėsi šių audinių paėmimo vieta ir būdas. Sofocleous ir kt. tyrime naviko audiniai buvo paimti nuo daugiavirbio išskleidžiamojo radijo dažnio elektrodo virbų, kur abliacijos metu turėtų būti pasiekama aukščiausia audinių temperatūra, o mūsų tyrime audiniai buvo paimti tiek iš periferinės, tiek ir iš centrinės naviko dalies. Dėl šios priežasties Ki-67 ir kaspazės-3 vaidmuo vertinant navikų audinio gyvybingumą turėtų būti tiriamas toliau.

Kiek anksčiau Sofocleous ir kt. atliko analogišką tyrimą biopsijos medžiagos preparatus dažydami tik hematoksilinu ir eozinu. Šiame tyrime 8 (40 proc.) iš 20 navikų preparatuose ląstelių struktūrų nebuvo matoma, penkių (25 proc.) – ląstelių struktūras buvo galima išskirti, bet šie navikai buvo laikomi galbūt negyvybingais, o septyni (35 proc.) navikai buvo laikomi gyvybingais. Nors gilesnės analizės šiame tyrime nebuvo atlikta, tačiau šis tyrimas parodė, kad nuo radijo dažnio elektrodo paimtuose audiniuose yra ląstelių, kurias galima tirti histologiškai (121).

Kiti tyrimai, kuriuose buvo analizuota radiologinė ir histologinė navikų kepenyse po radijo dažnio abliacijos koreliacija, rėmėsi histologiniu kepenų ir navikų tyrimu po kepenų transplantacijos dėl hepatoceliulinės karcinomos ir kepenų cirozės (84, 92-95, 98, 99). Juose visi histologiniai tyrimai buvo atliekami preparatus dažant tik hematoksilinu ir eozinu, ir apie navikų gyvybingumą spręsta neatliekant papildomų tyrimų. Kita vertus, paprastai nuo radijo dažnio abliacijos iki kepenų transplantacijos praeidavo daugiau laiko nei

1 mėnuo, ir per tą laiką buvo galima tikėtis, kad negyvybingo navikinio audinio morfologiniai pokyčiai gali būti išreikšti stipriau.

Mūsų tyrime nustatytas reikšmingas ryšys tarp biopsijos rezultato ir naviko dydžio. Didesnių navikų biopsijos medžiagos histologinio tyrimo rezultatas dažniau buvo gyvybingas navikas ($p = 0,034$). Manome, kad tai yra logiškas ryšys, nes kuo mažesnis navikas, tuo sudėtingiau atlikti biopsiją būtent iš abliuoto naviko zonos, o ne iš abliacijos krašto, kuris gali būti pakankamai platus, ypač aplink smulkius navikus.

Taigi apibendrinant mūsų tyrimo ir kitų atliktų tyrimų, analizuojančių navikų audinių po radijo dažnio abliacijos histologinius duomenis, galima teigti, kad punkcinės biopsijos medžiagos standartinio histologinio tyrimo, dažant preparatus hematoksilinu ir eozinu, rezultatas, rodantis gyvybingą naviką, nėra vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnys, taip pat jis gali klaidingai teigiamai nurodyti neveiksmingą navikų kepenyse radijo dažnio abliaciją, kas gali nulemti bereikalingų papildomų intervencijų atlikimą. Jeigu yra atliekama naviko po radijo dažnio abliacijos punkcinė biopsija, siekiant patvirtinti vietinį naviko progresavimą, turi būti atliekami papildomi imunohistocheminiai nefiksuotų preparatų tyrimai, leidžiantys įvertinti citozolio glikolizinį fermentų aktyvumą (laktato dehidrogenazės) arba mitochondrijų fermentinę funkciją (nikotinamido adenindinukleotido diaforazės ir maleato dehidrogenazės).

Kitų mūsų nagrinėtų rizikos veiksnių parametrai buvo nustatomi prieš atliekant radijo dažnio abliaciją. Naviko dydis yra vienas iš pagrindinių vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnių, kuri daugelis autorių įvardija kaip reikšmingą (29). Kaip minėta literatūros apžvalgoje, pagal neseniai pasiūlytą standartinę vaizdiniais metodais kontroliuojamų navikų abliacijos terminologiją, navikai yra skirstomi į mažus (iki 30 mm skersmens), vidutinius (30-50 mm skersmens) ir didelius (didesnio nei 50 mm skersmens) (40). Į savo tyrimą mes įtraukėme tik mažus ir vidutinio dydžio navikus. Atlikę statistinę analizę nustatėme, kad mažų navikų vietinio progresavimo tikimybė yra

reikšmingai mažesnė nei vidutinio dydžio navikų ($p = 0,045$). Kadangi tik navikams iki 10 mm skersmens mes taikėme vienos abliacijos metodiką, o didesniems navikams buvo taikoma persiklojančių cilindro abliacijų metodika, šis abliacijų metodikos veiksnys neturėjo įtakos rezultatams ir mes pasirinkome 30 mm ribą tarp mažų ir vidutinio dydžio navikų. Kai kurie autoriai nurodo truputį kitokias navikų dydžio ribas, pagal kurias reikšmingai skiriasi vietinis naviko progresavimo dažnis. Tai ir 20 mm (122), ir 23 mm (23), ir 25 mm(3) dydis. Yra straipsnių, kurių duomenimis, naviko dydis nėra reikšmingas vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnys (84, 120, 123, 124). Netto ir kt. analizavo hepatoceliulinės karcinomos navikus, kurių skersmuo buvo iki 50 mm, ir nustatė, kad navikų dydis neturi reikšmingo ryšio su naviko nekrozės laipsniu. Tačiau šio tyrimo vertintinas rezultatas buvo ne vietinis naviko progresavimas, o histologinis navikų po radijo dažnio abliacijos tyrimas iš eksplantuotų kepenų. Be to, pagal koaguliacinės nekrozės navike dalį navikai buvo padalyti į kelias grupes. Tačiau šis padalijimas neturi klinikinės prasmės, nes, kalbant apie vietinį naviko progresavimą, tik 100 proc. apimanti naviko nekrozė gali užtikrinti išgyvenimą nesant vietinio naviko progresavimo (123). Nakazawa ir kt. analizavo tik mažesnius nei 30 mm skersmens navikus ir lygino navikų iki 20 mm skersmens ir didesnių vietinio progresavimo tikimybę. Kadangi buvo analizuojami tik maži navikai, buvo galima tikėtis, kad reikšmingo skirtumo neturėtų išryškėti (124). Rodriguez ir kt. taip pat tyrė navikų po radijo dažnio abliacijos mėginius iš eksplantuotų kepenų, bet nors iš dalies abliuotų navikų vidutinis dydis (3.28 cm (SN: 1.27)), palyginti su visiškai abliuotų navikų dydžiu (2.86 cm (SN: 0.83)), buvo skirtingas, reikšmingo skirtumo tyrėjams nustatyti nepavyko ($p = 0.3$) (84). Sofocleous ir kt. analizavo mažų ir vidutinių pirminių ir metastazavusių navikų, esančių kepenyse, vietinį progresavimą. Bet reikšmingas vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnys šiame tyrime buvo gyvybingas navikinis audinys, prilipęs prie radijo dažnio elektrodo, o ne naviko dydis (120). Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad maži (iki 30 mm skersmens) navikai kepenyse po radijo dažnio abliacijos vietiškai progresuoja rečiau, palyginti su vidutinio dydžio, ir, atsižvelgiant į

kitų autorių pateikiamas rekomendacijas, kol kas navikai iki 30 mm skersmens turėtų būti laikomi labiausiai tinkamais gydyti šiuo metodu (61, 70).

Literatūroje pateikiami duomenys apie tokį vietinio naviko progresavimo rizikos veiksni kaip navikų lokalizacija šalia stambių kepenų kraujagyslių yra labai įvairūs. Stambi kepenų kraujagyslė keičia temperatūros pasiskirstymą šalia esančiuose audiniuose, o šilumos nutekėjimo fenomenas (angl. *heat sink phenomenon*) yra plačiai žinomas ir diskutuojamas literatūroje apie radijo dažnio abliaciją. Eksperimentuose su gyvūnais naudojant modelį su perfuzuojamomis kepenimis gyvybingo audinio juosta aplink kraujagyslę buvo matoma 100 proc. atvejų, kai kraujagyslės buvo > 5 mm skersmens, 29 proc. – kai kraujagyslės buvo nuo 3 iki 5 mm skersmens ir 3 proc. – kai kraujagyslės buvo < 3 mm skersmens (125). Bet besiskiriantys įvairių tyrimų rezultatai aiškiai nerodo, ar naviko lokalizacija šalia stambių kepenų kraujagyslių yra vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnys, ar ne (29). Kai kurių tyrimų duomenimis navikų lokalizacija šalia stambių kepenų kraujagyslių yra vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnys (22), o kiti tyrimai nenustato tokios navikų lokalizacijos įtakos vietiniam naviko progresavimui (23, 27, 30, 124). Tarp įvairių tyrimų skiriasi ir tyrinėtas atstumas tarp naviko ir kraujagyslių. Nakazawa ir kt., kaip ir mes, pasirinko 5 mm atstumą iki kepenų kraujagyslių kaip rizikos veiksni. Tačiau šių autorių tyrimo rezultatai rodo, kad naviko lokalizacija šalia kepenų kraujagyslių neturi reikšmingos įtakos vietiniam navikų progresavimo dažniui (124). Kiti autoriai, tokie kaip Berber ir kt. (22) bei Kim ir kt. (27), pasirinko tik tuos navikus, kurie tiesiogiai liečiasi su stambiomis kepenų kraujagyslėmis. Tačiau ir jų duomenų rezultatai buvo skirtingi – Berber ir kt. duomenimis, navikai, besiliečiantys su kraujagyslėmis vietiškai progresuoja reikšmingai dažniau (22), o Kim ir kt. reikšmingo skirtumo nenustatė (27). Mūsų duomenimis, naviko lokalizacija arčiau kaip 5 mm šalia stambesnės kaip 3 mm kepenų kraujagyslės yra reikšmingas vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnys.

Remdamiesi mūsų ir kitų autorių rezultatais matome, kad vieningos nuomonės apie navikų, esančių šalia kepenų kraujagyslių radijo dažnio abliaciją nėra, tačiau galime daryti išvadą, kad nors jų abliacija atlikti yra sunkiau dėl šilumos nutekėjimo fenomeno, tačiau visgi įmanoma, tik reikalingos papildomos sąlygos ir pastangos (83).

Savo tyrime mes nenustatėme, kad naviko histologinis tipas yra vietinio naviko progresavimo rizikos veiksnys. Berber ir kt. nurodo, kad storosios žarnos vėžio metastazės turi didesnę tikimybę vietiškai progresuoti, tačiau jų tyrime ši tikimybė buvo palyginta su neuroendokrininių navikų metastazių kepenyse, kurių natūralus progresavimas yra reikšmingai lėtesnis, vietinio naviko progresavimo tikimybė po radijo dažnio abliacijos (22). Į mūsų tyrimą neuroendokrininių navikų metastazės nebuvo įtrauktos, todėl mes lyginome tik pakankamai agresyvius navikus. Sofocleous ir kt. vertino vietinio navikų progresavimo tikimybę tarp hepatoceliulinės karcinomos navikų ir storosios žarnos vėžio metastazių, tačiau reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo nustatyta (120).

Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad navikų akustinis tankis (echogeniškumas) ir tankis bei kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdis kompiuterinės tomografijos vaizduose prieš atliekant radijo dažnio abliaciją neturėjo įtakos vietinio naviko progresavimo tikimybei. Visi šie vaizdinimo tyrimų veiksniai gali turėti įtakos vizualizuojant naviką ir abliacijos zoną po radijo dažnio abliacijos. Kadangi į mūsų tyrimą buvo įtraukti tik tie navikai, kuriems po abliacijos, naudojant kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimus, nustatyta, jog abliacijos zona visiškai apėmė buvusio naviko zoną, pagal mūsų hipotezę tam tikrų navikų gyvybingos dalys gali būti nevizualizuojamos minėtais tyrimais ir tolesnio radiologinio stebėjimo metu išsivystys vietinis naviko progresavimas. Tačiau skirtumai tarp grupių nebuvo reikšmingi. Taip galėjo būti dėl to, kad dažniausiai abliuojamas visas vizualizuojamo naviko tūris, o mikroskopinės naviko invazijos sritis, kuri gali

būti nutolusi iki 9 ar net 21 mm, lieka nepaveikta (29). Ir vietinis naviko progresavimas vystosi būtent iš šios srities, visiškai nepriklausomai nuo vizualizacijos metodais nustatomų naviko savybių. Pažymėtina, kad, remiantis Paulet ir kt. tyrimo duomenimis, naviko hiperechogeniškumas ir hipodensiškumas yra reikšmingi vietinio naviko progresavimo veiksniai. Tačiau autoriai analizavo tik hepatoceliulinę karcinomą. Šis rezultatas buvo paaiškintas navikų dydžiu. Maži hepatoceliulinės karcinomos navikai, kurių visišką radijo dažnio abliaciją atlikti lengviau, būna hipo arba izoechogeniniai, o tuo tarpu stambesni navikai dėl keratinizacijos tampa hiperechogeniniai ir hipodensiniai (30).

10. Išvados

1. Biopsijos medžiagos, paimtos iš abliacijos zonos praėjus vienam mėnesiui po kepenyse esančio naviko radijo dažnio abliacijos, histologinio tyrimo rezultatas neleidžia prognozuoti vietinio naviko progresavimo;
2. Naviko dydis 30 mm ir didesnio skersmens yra reikšmingas vietinio naviko progresavimo po radijo dažnio abliacijos rizikos veiksnys;
3. Naviko lokalizacija arčiau kaip per 5 mm nuo didesnio nei 3 mm skersmens kepenų kraujagyslių yra reikšmingas vietinio naviko progresavimo po radijo dažnio abliacijos rizikos veiksnys;
4. Naviko histologinis tipas, jo tankis ir kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdis, matomas kompiuterinės tomografijos vaizduose bei akustinis tankis (echogeniškumas), nustatomi prieš kepenyse esančio naviko radijo dažnio abliaciją, nėra vietinio naviko progresavimo rizikos veiksniai.

11. Praktinės rekomendacijos

1. Standartinio histologinio tyrimo, dažant audinių preparatus hematoksilinu ir eozinu, rezultatas neleidžia anksti prognozuoti vietinio navikų progresavimo po kepenyse esančių navikų radijo dažnio abliacijos ir todėl nėra pakankamai informatyvus vertinant temperatūros paveiktų audinių gyvybingumą. Vietinio naviko progresavimo patvirtinimas atliekant biopsiją ir standartinę histologinę biopsijos audinių tyrimą netenka prasmės ir neturėtų būti atliekamas. Vietinis naviko progresavimas gali būti nustatomas tik periodiškai kartojant radiologinius tyrimus, o esant histologinio tyrimo būtinybei, šis tyrimas turėtų būti atliekamas šaldytos medžiagos preparatuose imunohistochemiškai dažant citozolio arba mitochondrijų fermentus, kurie negyvybingame audinyje būna neaktyvūs.
2. Pasirenkant pacientus ir navikus radijo dažnio abliacijai atlikti, reiktų atkreipti dėmesį į navikus, kurių skersmuo didesnis kaip 30 mm, ir navikų padėtį stambių kepenų kraujagyslių atžvilgiu. Šie veiksniai yra reikšmingi prognozuojant vietinį navikų progresavimą.
3. Navikų dydis reikšmingai skiriasi nustatant jį kompiuterinės tomografijos ir ultragarso tyrimais. Todėl prieš atliekant radijo dažnio abliaciją, reiktų atlikti ir kompiuterinės tomografijos, ir ultragarso tyrimus ir įvertinti tikslų naviko dydį.

12. Publikacijos

1. Trakymas M, Ulys A, Mišeikytė Kaubrienė E. **Factors influencing local tumour progression after radiofrequency ablation of malignant liver tumours. Acta medica Lituanica. 2009;1, in press**
2. Trakymas M, Mišeikytė Kaubrienė E, Ulys A, Ambrozaitis R. **KT, UG ir stulpelinės biopsijos diagnostinė vertė anksti nustatant vietinį kepenų navikų recidyvą po aukšto dažnio termoabliacijos. Sveikatos mokslai. 2006;16(5):427-8**
3. Mišeikyte Kaubrienė E, Ulys A, Trakymas M. Cystic lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Medicina*. 2008; 44(6):455-459.
4. Mišeikytė Kaubriene E, Trakymas M, Ulys A. Recurrence of differentiated thyroid cancer: significance of ultrasound examination and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of recurrence at thyroid bed and regional lymph nodes. *Gerontologija*. 2008;9(2):79-85
5. Mišeikyte Kaubrienė E, Ulys A, Trakymas M. Piktybinės ligos dažnumas įtariamo vėžio (*suspitio*) citologinėje grupėje (nepalpuojamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojama aspiracinė biopsija plona adata). *Medicina*. 2008;44(3):189-194.
6. Mišeikyte Kaubrienė E, Ulys A, Trakymas M, Rimienė J. Plonos adatos aspiracinė biopsija diagnozuojant skydliaukės vėžį. *Lietuvos chirurgija*. 2007; 5(4):507-513.
7. Ulys A, Čekauskas A, Trakymas M. Smulkių inkstų navikų aukšto dažnio termoabliacija: tarpiniai rezultatai. *Medicinos teorija ir praktika*. 2007;13(3):391-4.
8. Mišeikyte Kaubrienė E, Ulys A, Trakymas M, Kuprionis G. Skydliaukės vėžio atsinaujinimo ultragarsinė diagnostika. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas*. 2007;9(12):836-839.

9. Mišeikyte Kaubrienė E, Ulys A, Trakymas M. Ultragariniai tyrimai skydliaukės vėžio diagnostikoje. Sveikatos mokslai 2007;7:1359-1362.
10. Mišeikyte Kaubrienė E, Masiulionienė A, Ulys A, Trakymas M. Ultragarsu kontroliuojama neapčiuopiamų kaklo limfmazgių plonos adatos aspiracinė biopsija, įvertinant skydliaukės vėžio išplitimą sritiniuose limfmazgiuose. Gerontologija. 2007;8(2):117-123.
11. Mišeikytė Kaubrienė E, Čepulis V, Trakymas M. Nonpalpable thyroid cancer: the new 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 48 patients. Baltic endocrinology. 2007;3(1):17-20.
12. Mišeikyte Kaubrienė E, Masiulionienė A, Ulys A, Trakymas M. Nečiuopiamų skydliaukės mazgų ultragarsu kontroliuojamos plonos adatos aspiracinės biopsijos neinformatyvių rezultatų įvertinimas. Laboratorinė medicina. 2007;9(4)(36):186-190.
13. Briedienė R, Trakymas M. Krūtinės ląstos ultragarinio tyrimo pritaikymas onkologijos klinikoje. Sveikatos mokslai. 2005;15(4):86-91
14. Ulys A, Čekauskas A, Trakymas M. Mažų inkstų navikų aukšto dažnio termoabliacija: veiksminga, saugu, ekonomiška. Lietuvos chirurgija. 2005;3(4):324-8.

13. Literatūros sąrašas

1. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1358-64.
2. Machi J, Oishi AJ, Sumida K, Sakamoto K, Furumoto NL, Oishi RH, et al. 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*. 2006;12(4):318-26.
3. Chow DH, Sinn LH, Ng KK, Lam CM, Yuen J, Fan ST, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumors: a comparative study. *J Surg Oncol*. 2006;94(7):565-71.
4. Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, Zogakis T, Allegra DP, Krasne R, et al. Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. *Arch Surg*. 2006;141(6):581-7; discussion 7-8.
5. Sofocleous CT, Nascimento RG, Gonen M, Theodoulou M, Covey AM, Brody LA, et al. Radiofrequency ablation in the management of liver metastases from breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(4):883-9.
6. Thabet A, Kalva S, Gervais D. Percutaneous image-guided therapy of intra-abdominal malignancy: imaging evaluation of treatment response. *Abdominal Imaging*. 2008.
7. Smith S, Gillams A. Imaging appearances following thermal ablation. *ClinRadiol*. 2008;63(1):1-11.
8. Park MH, Rhim H, Kim YS, Choi D, Lim HK, Lee WJ. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics*. 2008;28(2):379-90.
9. Kim SK, Lim HK, Kim YH, Lee WJ, Lee SJ, Kim SH, et al. Hepatocellular carcinoma treated with radio-frequency ablation: spectrum of imaging findings. *Radiographics*. 2003;23(1):107-21.

10. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Cova L. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol.* 2004;51 Suppl:S19-23.
11. Travaini LL, Trifiro G, Ravasi L, Monfardini L, Della Vigna P, Bonomo G, et al. Role of [18F]FDG-PET/CT after radiofrequency ablation of liver metastases: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(7):1316-22.
12. Clasen S, Pereira PL. Magnetic resonance guidance for radiofrequency ablation of liver tumors. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(2):421-33.
13. Wile GE, Leyendecker JR, Krehbiel KA, Dyer RB, Zagoria RJ. CT and MR Imaging after Imaging-guided Thermal Ablation of Renal Neoplasms. *Radiographics.* 2007;27(2):325-39.
14. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kurtaran A, Schindl M, Gruenberger T. Post-treatment imaging of liver tumours. *Cancer Imaging.* 2007;7 Spec No A:S28-S36.
15. Khandani AH, Calvo BF, O'Neil BH, Jorgenson J, Mauro MA. A Pilot Study of Early 18F-FDG PET to Evaluate the Effectiveness of Radiofrequency Ablation of Liver Metastases. *Am J Roentgenol.* 2007;189(5):1199-202.
16. Cernicanu A, Lepetit-Coiffe M, Viallon M, Terraz S, Becker CD. New horizons in MR-controlled and monitored radiofrequency ablation of liver tumours. *Cancer Imaging.* 2007;7:160-6.
17. Veit P, Antoch G, Stergar H, Bockisch A, Forsting M, Kuehl H. Detection of residual tumor after radiofrequency ablation of liver metastasis with dual-modality PET/CT: initial results. *Eur Radiol.* 2006;16(1):80-7.
18. Meloni MF, Livraghi T, Filice C, Lazzaroni S, Calliada F, Perretti L. Radiofrequency ablation of liver tumors: the role of microbubble ultrasound contrast agents. *Ultrasound Q.* 2006;22(1):41-7.
19. Schraml C, Clasen S, Schwenzler NF, Koenigsrainer I, Herberts T, Claussen CD, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced computed tomography in the immediate assessment of radiofrequency ablation success in colorectal liver metastases. *Abdom Imaging.* 2008;33(6):643-51.

20. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2008.
21. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N, Arii S, Okazaki M, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: A preliminary report of the Japanese nationwide survey. *Journal of Hepatology*. 2008;49(4):589-94.
22. Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2757-64.
23. Zytoon AA, Ishii H, Murakami K, El-Kholy MR, Furuse J, El-Dorry A, et al. Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of risk factors on outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37(9):658-72.
24. Hansler J, Frieser M, Tietz V, Uhlke D, Wissniowski T, Bernatik T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors using multiple saline-perfused electrodes. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(3):405-10.
25. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Yoo BC, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: long-term results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2319-29.
26. Shibata T, Maetani Y, Isoda H, Hiraoka M. Radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: prospective comparison of internally cooled electrode and expandable electrode. *Radiology*. 2006;238(1):346-53.
27. Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol*. 2006;59(3):432-41.
28. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, et al. *Global Cancer Facts & Figures 2007*. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2007.

29. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *AnnSurg.* 2005;242(2):158-71.
30. Paulet E, Aube C, Pessaux P, Lebigot J, Lhermitte E, Oberti F, et al. Factors limiting complete tumor ablation by radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(1):107-15.
31. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907-17.
32. Pickren JW, Tsukada Y, Lane W. Liver metastasis: analysis of autopsy data. In: *Metastases.* Weiss E, Gilbert HA, editors Boston: GK Medical Publishers. 1982:2-18.
33. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol.* 1986;150(3):195-203.
34. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW, Jr. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg.* 1998;22(4):399-404; discussion -5.
35. Lehnert T, Golling M. [Indications and outcome of liver metastases resection]. *Radiologe.* 2001;41(1):40-8.
36. Benson AB, 3rd. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(6 Suppl C):S5-18.
37. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer.* 2000;88(11):2452-63.
38. Buscarini E, Savoia A, Brambilla G, Menozzi F, Reduzzi L, Strobel D, et al. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *EurRadiol.* 2005;15(5):884-94.
39. Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori.* 1990;76(1):54-7.

40. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD, 3rd, Dupuy DE, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology*. 2005;235(3):728-39.
41. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, 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(3):421-30.
42. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Vallisa D, Quaretti P, Rocca A. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol*. 2001;11(6):914-21.
43. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005;234(3):961-7.
44. Raut CP, Izzo F, Marra P, Ellis LM, Vauthey JN, Cremona F, et al. Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(8):616-28.
45. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer*. 2005;103(6):1201-9.
46. Guglielmi A, Ruzzenente A, Battocchia A, Tonon A, Fracastoro G, Cordiano C. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatology*. 2003;50(5):480-4.
47. Giovannini M, Moutardier V, Danisi C, Bories E, Pesenti C, Delperio JR. Treatment of hepatocellular carcinoma using percutaneous radiofrequency thermoablation: results and outcomes in 56 patients. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(6):791-6.
48. Berber E, Rogers S, Siperstein A. Predictors of survival after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatocellular cancer: a prospective study. *Surg Endosc*. 2005;19(5):710-4.

49. Poon RT, Ng KK, Lam CM, Ai V, Yuen J, Fan ST. Radiofrequency ablation for subcapsular hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3):281-9.
50. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005;54(8):1151-6. PMID: 1774888.
51. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1714-23.
52. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129(1):122-30.
53. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S159-66.
54. Chen MS, Zhang YJ, Li JQ, Liang HH, Zhang YQ, Zheng Y. [Randomized clinical trial of percutaneous radiofrequency ablation plus absolute ethanol injection compared with radiofrequency ablation alone for small hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005;27(10):623-5.
55. Lu MD, Xu HX, Xie XY, Yin XY, Chen JW, Kuang M, et al. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *J Gastroenterol*. 2005;40(11):1054-60.
56. Chen MS, Li JQ, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Zheng Y, et al. [Comparison of effects of percutaneous radiofrequency ablation and surgical resection on small hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005;85(2):80-3.
57. Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Hwang YJ, et al. [The comparative results of radiofrequency ablation versus surgical resection

for the treatment of hepatocellular carcinoma.]. *Korean J Hepatol.* 2005;11(1):59-71.

58. Hong SN, Lee SY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, et al. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(3):247-52.

59. Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, Donadon M, Moroni E, Spinelli A, et al. Survival and recurrences after hepatic resection or radiofrequency for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a multivariate analysis. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(1):62-7; discussion 7-8.

60. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, Cucchetti A, Bellusci R, Cordiano C, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg.* 2004;240(1):102-7. PMID: 1356381.

61. Garrean S, Hering J, Saied A, Helton WS, Espat NJ. Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature. *AmJSurg.* 2008;195(4):508-20.

62. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg.* 1999;230(1):1-8. PMID: 1420837.

63. de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(6):1619-25.

64. Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(5):656-61.

65. Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Abdom Imaging.* 2005;30(4):419-26.

66. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from

colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*. 2001;221(1):159-66.

67. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol*. 2009.

68. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg*. 1999;384(4):313-27.

69. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 1999;86(2):158-69.

70. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):144-57.

71. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *AnnSurgOncol*. 2003;10(4):338-47.

72. Curley SA. Outcomes after surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. *Semin Oncol*. 2005;32(6 Suppl 9):S109-11.

73. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(9):1059-69.

74. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;239(6):818-25; discussion 25-7. PMID: 1356290.

75. DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2000;4(2):178-84.

76. Elias D, Baton O, Sideris L, Boige V, Malka D, Liberale G, et al. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2005;90(1):36-42.

77. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, 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(3):205-16.
78. Keppke AL, Salem R, Reddy D, Huang J, Jin J, Larson AC, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(3):768-75.
79. Nahum Goldberg S, Dupuy DE. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part I. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12(9):1021-32.
80. Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part II. *JVascIntervRadiol.* 2001;12(10):1135-48.
81. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(1):64-71.
82. Lim HK, Han JK. Hepatocellular carcinoma: evaluation of therapeutic response to interventional procedures. *Abdom Imaging.* 2002;27(2):168-79.
83. Thanos L, Mylona S, Galani P, Pomoni M, Pomoni A, Koskinas I. Overcoming the heat-sink phenomenon: successful radiofrequency thermal ablation of liver tumors in contact with blood vessels. *Diagn Interv Radiol.* 2008;14(1):51-6.
84. Rodriguez-Sanjuan JC, Gonzalez F, Juanco C, Herrera LA, Lopez-Bautista M, Gonzalez-Noriega M, et al. Radiological and pathological assessment of hepatocellular carcinoma response to radiofrequency. A study on removed liver after transplantation. *World JSurg.* 2008;32(7):1489-94.
85. Chopra S, Dodd GD, 3rd, Chintapalli KN, Leyendecker JR, Karahan OI, Rhim H. Tumor recurrence after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of findings on dual-phase contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(2):381-7.

86. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 1:S20-37.
87. Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future). *JGastroenterol.* 2008;43(1):18-26.
88. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg.* 1991;15(2):270-85.
89. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-9.
90. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):181-200.
91. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(5):1130-7.
92. Brillet P-Y, Paradis V, Brancatelli G, Rangheard A-S, Consigny Y, Plessier A, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation: A Prospective Study with Histopathologic Comparison. *Am J Roentgenol.* 2006;186(5_Supplement):S296-305.
93. Maurizio Pompili VGM, Gianfranco Rondinara, Luigi Rainero Fassati, Fabio Piscaglia, Salvatore Agnes, Marcello Covino, Matteo Ravaioli, Stefano Faggioli, Giovanni Gasbarrini, Gian Ludovico Rapaccini,. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transplantation.* 2005;11(9):1117-26.
94. Robert J. Fontana HH, Hanh Nghiem, Joel K. Greenson, Hero Hussain, Jorge Marrero, Steve Rudich, Leslie A. McClure, Juan Arenas,. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: A safe and

effective bridge to liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2002;8(12):1165-74.

95. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg*. 2004;240(5):900-9. PMID: 1356498.

96. Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, Netto GJ, Katabi N, Derrick HC, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation--a clinical and histological examination. *Clin Transplant*. 2006;20(6):695-705.

97. Linda L Wong KT, Lansdale Lau, Steven Komura,. Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers. *Clinical Transplantation*. 2004;18(3):227-34.

98. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology*. 2005;234(3):954-60.

99. Kim YS, Rhim H, Lim HK, Park CK, Lee WJ, Do YS, et al. Completeness of treatment in hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapies: Evaluation of positive predictive value of contrast-enhanced CT with histopathologic correlation in the explanted liver specimen. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(4):578-82.

100. Kettenbach J, Kostler W, Rucklinger E, Gustorff B, Hupfl M, Wolf F, et al. Percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors: initial experience in 26 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(6):1537-45.

101. Mulier S, Ni Y, Miao Y, Rosiere A, Khoury A, Marchal G, et al. Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(10):867-78.

102. Huo TI, Wu JC, Lui WY, Lee RC, Loong CC, Huang YH, et al. Reliability of contemporary radiology to measure tumour size of hepatocellular

carcinoma in patients undergoing resection: limitations and clinical implications. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(1):46-52.

103. Zhou P, Kudo M, Minami Y, Chung H, Inoue T, Fukunaga T, et al. What is the best time to evaluate treatment response after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced sonography? *Oncology.* 2007;72 Suppl 1:92-7.

104. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, De Maria M. Hepatocellular cancer response to radiofrequency tumor ablation: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging.* 2008;33(5):501-11.

105. Nicolau C, Vilana R, Bianchi L, Bru C. Early-stage hepatocellular carcinoma: the high accuracy of real-time contrast-enhanced ultrasonography in the assessment of response to percutaneous treatment. *Eur Radiol.* 2007;17 Suppl 6:F80-8.

106. Lu MD, Yu XL, Li AH, Jiang TA, Chen MH, Zhao BZ, et al. Comparison of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced CT or MRI in monitoring percutaneous thermal ablation procedure in patients with hepatocellular carcinoma: a multi-center study in China. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(11):1736-49.

107. Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sanchez M, Ayuso C, et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur Radiol.* 2006;16(11):2454-62.

108. Kisaka Y, Hirooka M, Kumagi T, Uehara T, Hiasa Y, Kumano S, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography with abdominal virtual ultrasonography in assessing therapeutic response in hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Liver Int.* 2006;26(10):1241-7.

109. Eisele RM, Schumacher G, Lopez-Hänninen E, Neuhaus P. Role of B-mode ultrasound screening in detection of local tumor recurrence in the first year after radiofrequency ablation in the liver. *Cancer Detection and Prevention.* 2007;31(4):316-22.

110. Morimoto M, Nozawa A, Numata K, Shirato K, Sugimori K, Kokawa A, et al. Evaluation using contrast-enhanced harmonic gray scale sonography after radio frequency ablation of small hepatocellular carcinoma: sonographic-histopathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 2005;24(3):273-83.
111. Morimoto M, Sugimori K, Shirato K, Kokawa A, Tomita N, Saito T, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with radiofrequency ablation: radiologic-histologic correlation during follow-up periods. *Hepatology.* 2002;35(6):1467-75.
112. Clark HP, Carson WF, Kavanagh PV, Ho CP, Shen P, Zagoria RJ. Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiographics.* 2005;25 Suppl 1:S3-23.
113. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg.* 1990;77(11):1241-6.
114. Kuvshinoff BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery.* 2002;132(4):605-11; discussion 11-2.
115. Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(1):67-71.
116. van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM, van Hillegersberg R, Rijken AM, van Coevorden F, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(5):651-8.
117. Neumann RA, Knobler RM, Leonhartsberger H, Bohler-Sommeregger K, Gebhart W. Histochemical evaluation of the coagulation depth after argon laser impact on a port-wine stain. *Lasers Surg Med.* 1991;11(6):606-15.
118. Neumann RA, Knobler RM, Pieczkowski F, Gebhart W. Enzyme histochemical analysis of cell viability after argon laser-induced coagulation necrosis of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(6 Pt 1):991-8.

119. Ni Y, Mulier S, Miao Y, Michel L, Marchal G. A review of the general aspects of radiofrequency ablation. *AbdomImaging*. 2005;30(4):381-400.
120. Sofocleous CT, Nascimento RG, Petrovic LM, Klimstra DS, Gonen M, Brown KT, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of tissue adherent to multitined electrodes after RF ablation of liver malignancies can help predict local tumor progression: initial results. *Radiology*. 2008;249(1):364-74.
121. Sofocleous CT, Klein KM, Hubbi B, Brown KT, Weiss SH, Kannarkat G, et al. Histopathologic evaluation of tissue extracted on the radiofrequency probe after ablation of liver tumors: preliminary findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(1):209-13.
122. Murakami T, Ishimaru H, Sakamoto I, Uetani M, Matsuoka Y, Daikoku M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for hypervascular hepatocellular carcinoma: rate and risk factors for local recurrence. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(4):696-704.
123. Netto GJ, Altrabulsi B, Katabi N, Martin P, Burt K, Levy M, et al. Radio-frequency ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a histologic and 'TUNEL' study. *Liver Int*. 2006;26(6):746-51.
124. Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, Ono K, Watanabe M, Hidaka H, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(2):480-8.
125. Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(1):47-51.