

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

DIZERTAČNÍ PRÁCE

**Využití kontrastní ultrasonografie ke sledování efektu léčby
jaterních nádorů radiofrekvenční ablací**

MUDr. Eva Korčáková

Plzeň 2019

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni



Studijní program: Zobrazovací metody v lékařství

**Využití kontrastní ultrasonografie ke sledování efektu léčby
jaterních nádorů radiofrekvenční ablací**

**Use the contrast-enhanced ultrasound in the monitoring of the effect of liver
tumors treatment by radiofrequency ablation**

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Školitel: doc. MUDr. Hynek Mírka, PhD.

Plzeň 2019

MUDr. Eva Korčáková

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR 00669806 Fakultní nemocnice v Plzni a programem pro Univerzitní výzkumná centra UK UNCE/MED/006.

Abstrakt

Pro léčbu jaterních nádorů perkutánní radiofrekvenční ablací je stěžejní kvalitní zobrazení, které se využívá k plánování výkonu, jeho provedení i monitoraci efektu léčby. Včasné odhalení rezidua či recidivy je z pohledu nemocného velmi důležité a ovlivňuje kvalitu i délku jeho života.

Kontrastní ultrasonografie (CEUS) se jeví být vhodnou metodou k monitoraci lokoregionální léčby i jejího efektu především proto, že nezatěžuje nemocné radiací a umožňuje velmi přesné hodnocení vaskularizace v reálném čase.

Cílem mé práce bylo ověřit schopnost CEUS odhalit reziduální nádorovou tkáň či nádorovou recidivu v terénu změn po radiofrekvenční ablaci.

Hodnotili jsme soubor 73 pacientů, kteří byli léčeni radiofrekvenční ablací (RFA) pro jaterní nádor. Senzitivita CEUS dosáhla v našem souboru 77.27 % a ve skupině metastáz kolorektálního karcinomu až 83.33 %. Naše výsledky jsme srovnávali s výsledky výpočetní tomografie (CT), které je nejčastěji používanou metodou ke sledování léčby. Výsledky CEUS se blíží výsledkům CT.

Na základě této studie se CEUS jeví jako vhodná metoda k monitoraci lokoregionální léčby a proto jsme ji zařadili jako standardní součást perkutánní radiofrekvenční ablace.

Klíčová slova: játra, radiofrekvenční ablace, ultrasonografie, kontrastní látka

Summary

High quality imaging is crucial for the treatment of liver tumors by the percutaneous radiofrequency ablation. Imaging methods are used for planning, navigation of the intervention and monitoring after treatment. An early detection of residual tumor tissue or recurrence affect significantly the quality of life and life expectancy of the patients.

Contrast enhanced ultrasound (CEUS) seems to be a suitable method for monitoring the locoregional treatment mainly because zero radiation impact on patient and allows the highly accurate real-time assessment of vascularization.

The aim of my work was to verify the ability of CEUS to detect residual tumor tissue or tumor recurrence in the field of changes after radiofrequency ablation.

We evaluated the group of 73 patients, who were treated by radiofrequency ablation (RFA) for liver cancer. CEUS reached in our group the overall sensitivity 77.27 %, and in the group of colorectal cancer metastases 83.33 %. We compared CEUS with results of computed tomography (CT), which is the most commonly used method for monitoring the treatment. CEUS and CT results are similar.

Based on this study, the CEUS appears to be a suitable method for the monitoring of locoregional therapy. We have included it as a standard component of percutaneous radiofrequency ablation.

Key words: Liver, radiofrequency ablation, ultrasonography, contrast media.

Prohlášení

Předkládám k posouzení a obhajobě dizertační práci zpracovanou na závěr doktorského studia na Lékařské fakultě v Plzni Univerzity Karlovy v Praze. Prohlašuji, že jsem tuto dizertační práci zpracovala samostatně s použitím odborné literatury a pramenů uvedených v seznamu, který je součástí této dizertační práce.

V Plzni dne :

.....

MUDr. Eva Korčáková

Poděkování

Děkuji svému školiteli doc. MUDr. Hynkovi Mírkovi, Ph.D za odborné vedení během doktorského studia a poskytnutí mnoha cenných rad a připomínek.

Děkuji vedení Kliniky zobrazovacích metod jmenovitě prof. MUDr. Borisi Kreuzbergovi, CSc. a prof. MUDr. Jiřímu Ferdovi, Ph.D za umožnění studia a vědecké práce.

Děkuji kolegům z Chirurgické kliniky za spolupráci a odbornou pomoc, jmenovitě prof. MUDr. Vladislavu Třeškovi, DrSc, doc. MUDr. Tomáši Skalickému, Ph.D. a doc. MUDr. Václavu Liškovi, Ph.D.

V neposlední řadě děkuji Ing. Petru Hoškovi, Ph.D z Biomedicínského centra LF UK Plzeň za pomoc se zpracováním statistiky pro mou práci.

Obsah

1	Úvod	11
2	Přehled o současném stavu problematiky	13
	2.1 Nádory jater – obecný přehled	13
	2.2 Terapie nádorů jater	13
	2.2.1 Kurativní léčba	14
	2.2.2 Lokoregionální léčba.....	15
	2.2.3 Radiofrekvenční ablace a její role v léčbě	16
	2.2.3.1 Princip působení	17
	2.2.3.2 Změny v ošetřené tkáni	18
	2.2.3.3 Technika provedení	19
	2.2.3.4 Komplikace po výkonu	20
	2.2.3.5 Sledování po výkonu.....	23
	2.3 Kontrastní ultrasonografie	24
	2.3.1 Princip metody	24
	2.3.1.1 Historie CEUS.....	24
	2.3.2 Kontrastní látka	25
	2.3.2.1 Typy kontrastních látek	25
	2.3.2.2 Sonovue	27
	2.3.2.3 Dávkování KL	27
	2.3.2.4 Chování USG kontrastních látek v organismu ...	27
	2.3.2.5 Nežádoucí reakce	28
	2.3.2.6 Indikace	29

2.3.2.7 Kontraindikace	30
2.3.3. Technické principy	30
2.3.3.1 Mechanický index	30
2.3.3.2 Pulsní inverzní zobrazení	31
2.3.3.3 Zpracování dat	31
2.4 Chování jaterních nádorů v obraze CEUS	33
2.4.1 Využití CEUS při RFA	34
2.4.1.1 Vstupní vyšetření	34
2.4.1.2 Navigace výkonu.....	34
2.4.1.3 Monitorace ablace.....	35
2.4.1.4 Kontrola po výkonu.....	35
2.4.1.5 Dlouhodobé sledování.....	38
2.4.2 Nálezy na CEUS po RFA.....	40
2.4.2.1 Kompletní ablace.....	40
2.4.2.2 Nonablace	42
2.4.2.3 Lokální recidiva	44
2.4.2.4 Shrnutí a východisko práce	46
3 Vlastní výzkum	47
3.1 Cíl práce.....	47
3.2 Metodika	48
3.2.1 Soubor pacientů	48
3.2.2 Technika měření	48
3.2.3 Metodika hodnocení	49
3.2.4 Statistické zpracování	50

3.3	Výsledky	51
3.4	Diskuse	61
4	Závěr	67
5	Seznam použité literatury	68
6	Vzdělávací a vědecké aktivity autorky	76
6.1	Vztahující se k tématu disertační práce	76
6.2	Ostatní	78
6.3	Výuka	81

Seznam použitých zkratk

CEUS	kontrastní ultrasonografie (contrast enhanced ultrasound)
RFA	radiofrekvenční ablace
HCC	hepatocelulární karcinom
KRK	kolorektální karcinom
CT	výpočetní tomografie
MR	magnetická rezonance
USG	ultrasonografie
MI	mechanický index
TACE	transarteriální chemoembolizace
TARE	transarteriální radioembolizace
MPa	megapascal
MHz	megahertz
PACS	picture archiving and communication systém
KL	kontrastní látka
SF ₆	fluorid sírový
PPH	pozitivní prediktivní hodnota
NPH	negativní prediktivní hodnota
CI	interval spolehlivosti
CEA	karcinoembryonální antigen

Využití kontrastní ultrasonografie ke sledování efektu léčby jaterních nádorů radiofrekvenční ablací

1 Úvod

Efektivní léčba jaterních nádorů je ve velké míře podmíněna kvalitní diagnostikou, která má vliv na úspěšnost léčby, délku a kvalitu života nemocného. Důležité je včasné odhalení jaterního nádoru, posouzení jeho rozsahu a biologického chování pro potřebu plánování vhodné léčby. Radiologové jsou členy multioborových týmů, které rozhodují o léčbě nádorů jater, a na léčbě se také podílejí. Trendem současné medicíny je snaha o méně invazivní, avšak dostatečně radikální terapii. Proto se vedle chirurgické léčby, uplatňuje řada miniinvazivních metod lokoregionální léčby prováděných perkutánním či intravaskulárním přístupem pod kontrolou zobrazovacích metod. Po všech typech léčby jaterních nádorů je nutné sledování nemocných k vyloučení komplikací výkonu či vzniku recidivy. Monitorace po lokoregionální terapii jaterních nádorů je náročnější z důvodu horší přehlednosti v terénu změn v souvislosti s intervencí. Rezidua po léčbě mohou být z počátku velmi malá a těžko se odlišují od pooperačních změn ve tkáni. V současnosti je na našem pracovišti standardní metodou monitorace pacientů po lokoregionální léčbě výpočetní tomografie (CT). Jedná se o metodu snadno dostupnou a dobře interpretovatelnou. Avšak vzhledem k četnosti kontrol je pacient zatížen poměrně vysokou dávkou rentgenového záření a opakovaným podáním jodové kontrastní látky (KL). Setkáváme se také se situací, kdy CT není schopno jednoznačně rozhodnout, zda je či není přítomna nádorová tkáň při okraji nekrózy. Vhodnou alternativní metodou k sledování se zdá být kontrastní ultrasonografie (CEUS), protože nezatěžuje nemocného radiací, KL používaná při CEUS má nízký výskyt nežádoucích účinků a málo kontraindikací, navíc se jedná o metodu relativně levnou. Velkou výhodou je možnost sledovat celý cyklus syčení KL, což přináší

informace, které nelze získat žádnou jinou zobrazovací metodou. Nativní ultrasonografie v B-modu (US) nemá dostatečnou senzitivitu, a proto nemá ve sledování po lokoregionální terapii větší význam. Využití CEUS během provedení radiofrekvenční ablace (RFA) a ke sledování po lokoregionální léčbě je v posledních letech v literatuře opakovaně zmiňováno. Napříč studii se liší složení souborů, použitá KL i časový harmonogram vyšetření. Dle naší znalosti není v České republice na žádném pracovišti CEUS v této indikaci systematicky prováděn.

Cílem mé práce bylo posouzení schopnosti CEUS odhalit reziduum nádoru po RFA. Nálezy na CEUS jsem srovnávala s výsledky CT, které je nejčastěji používanou metodou. Na základě zjištěné dobré senzitivity metody jsme zařadili CEUS do procesu sledování lokoregionální léčby jaterních nádorů.

2 Přehled o současném stavu problematiky

2.1. Nádory jater – obecný přehled

Hepatocelulární karcinom (HCC) je celosvětově pátým nejčastějším nádorem u mužů a devátým u žen a v roce 2012 byl druhou nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění [51]. Nejvíce nemocných se nachází v zemích východní Asie a Číny a ve střední Africe, v Evropě je vyšší prevalence nádoru v jižních zemích s maximem v severní Itálii. Prognóza HCC je špatná, poměr mortality k morbiditě je 0,95 [53]. Nádor se vyskytuje nejčastěji v terénu cirhózy a rizikové faktory jsou hepatitida B a C, expozice aflatoxinům, alkoholové postižení jater či nealkoholické tukové postižení jater [66]. Cholangiocelulární karcinom se vyskytuje jen sporadicky a jeho predispozicí je biliární obstrukce či reflux, často doprovází kongenitální onemocnění žlučových cest. V České republice je incidence primárních jaterních nádorů nízká. Sekundární nádory jater jsou u našich nemocných výrazně častější. Jedná se především o metastázy kolorektálního karcinomu (KRK) a karcinomu prsu. KRK je třetí nejčastější nádor u mužů a druhý u žen celosvětově a je čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na malignitu. KRK má zvýšenou prevalenci v rozvinutých zemích a Česká republika je v jeho incidenci na pátém místě ve světě [9]. Udává se, že u téměř 70 % nemocných s KRK se během nemoci objeví metastáza v játrech, přičemž resekovatelných je jen přibližně 20 % [26, 64]. Právě metastázy KRK jsou nejčasnější maligní jaterní lézí, které jsme ošetřovali některou z metod lokální či lokoregionální léčby.

2.2 Terapie nádorů jater

Intenzivní rozvoj medicíny v posledních desetiletích přinesl vývoj jak na poli chirurgických metod, tak i rozvoj řady dalších, méně invazivních terapeutických přístupů, které doplňují a v některých případech nahrazují chirurgickou léčbu.

Vývoj chirurgických přístupů směřuje k menší invazivitě výkonů se zachováním dostatečné radikality. Perkutánních intervenčních výkonů mají výhodu především v nižším počtu komplikací, zkrácení doby hospitalizace a možnosti využití i u pacientů s komorbiditami, kteří nejsou kandidáty chirurgické léčby či u nemocných po opakovaných chirurgických výkonech, kde další operační léčba není proveditelná z důvodu nitrobřišních adhezí.

2.2.1 Kurativní léčba

Za kurativní léčbu jaterních nádorů se považuje chirurgická resekce či transplantace jater. Odstranění nádoru musí být provedeno s dostatečným bezpečnostním lemem, který je minimálně 10 mm, pak se hovoří o R0 resekci. Operační řešení je vhodné pro malé primární jaterní nádory u nemocných s cirhózou Child-Pugh 0 a A, za předpokladu, že bude možno provést R0 resekci se zachováním dostatečné funkce jater (tabulka 2.1). Metastázy do jater jsou u KRK považovány za regionální metastázy, protože játra jsou první orgán do kterého se nádorové buňky implantují cestou portálního oběhu. Právě pacienti s metastázami KRK nejvíce profitují z chirurgické léčby, operabilita však závisí na rozsahu postižení. V posledních letech se začaly provádět tzv. kombinované výkonů, kdy je resekce části jater doplněna o RFA ložiska či ložisek v ponechaném parenchymu.

Transplantace jater se užívá u nemocných s primárními jaterními nádory, kteří jsou vybíráni podle tzv. Milánských kritérií, přičemž nejlepší výsledky jsou u pacientů s jedním nádorem velikosti do 5 cm či třemi velikosti do 3 cm [70]. Podmínkou transplantace je, že onemocnění musí být limitované jen na játra a pacient je schopen podstoupit velký operační výkon především z pohledu jaterních funkcí a komorbidit. Transplantace jater jsou také limitovány nedostatkem vhodných dárců. V mezidobí, než je nalezen vhodný dárců lze regulovat onemocnění s použitím RFA [34].

V poslední době se považuje za kurativní i ošetření malých HCC pomocí RFA což vyplývá i z Barcelonské klasifikace (obr. 1) [10, 31, 42, 62].

Tabulka 2.1 - Child-Pugh skóre – užívá se k hodnocení prognózy pacientů s difúzním jaterním postižením, především s cirhózou.

	1 bod	2 body	3 body
ascites	absence	mírný	větší
bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35- 50	> 50
albumin (g/l)	> 35	28- 35	< 28
INR	< 1,7	1,- 2,2	> 2,2
encephalopatie	absence	lehká až střední	těžká

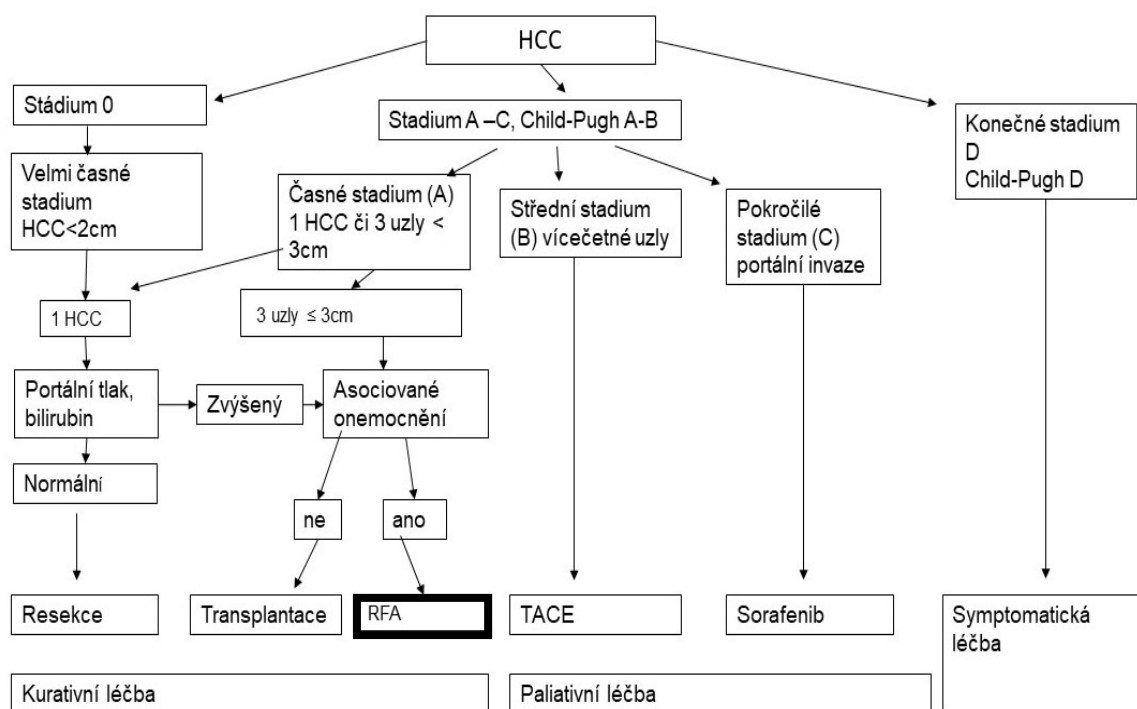
Child-Pugh A (5-6 bodů) – roční přežití 100%

Child-Pugh B (7-9 bodů) – roční přežití 80%

Child Pugh C (10-15 bodů) – roční přežití 45%.

2.2.2 Lokoregionální léčba

Mezi metody lokoregionální léčby se řadí termoablační a chemoembolizační metody [11]. Nejčastěji používané termoablační metody jsou RFA a mikrovlnná ablace [48, 58]. Základním kritériem dobrého efektu je v případě termoablačních metod velikost ošetřovaného nádoru [10]. Na použití kryoterapie v léčbě jaterních nádorů jsou rozdílné názory, některá zahraniční pracoviště jí používají s dobrými výsledky, diskutováno je však riziko fatálního jaterního selhání a kryošoku, který se objevuje přibližně u 2 % nemocných a proto je častěji využívá při léčbě nádorů ledvin [12, 27, 52]. V poslední době se objevují další metody lokální destrukce nádoru jako ireversibilní elektroporace a stereotaktická ablační radioterapie, které jsou zatím ve stadiu testování. Chemoembolizační metody jsou transarteriální chemoembolizace (TACE) a transarteriální radioembolizace (TARE) [7].



Obr. 1 - Barcelonská klasifikace. Diagram demonstruje indikace k RFA u pacientů s HCC [10, 41].

2.2.3 Radiofrekvenční ablace a její role v léčbě

RFA je nejrozšířenější metoda termoablační léčby, která se obvykle využívá u nemocných, kteří nejsou kandidáty chirurgické léčby. Výjimkou jsou malé HCC stadia 0 a A dle Barcelonské klasifikace (obr. 1) jaterních nádorů u pacientů s cirhózou ve stadiu Child-Pugh A velikosti do velikosti 3 cm, u nich je RFA považována za metodu primárně terapeutickou [10, 11, 24]. Nejlepší výsledky jsou dosahovány u nádorů velikosti do 2 cm, kdy je dle literatury lokální rekurence jen přibližně v 1 % případů [11, 43]. Rozhodnutí zda ošetřit nádor chirurgicky či RFA závisí kromě velikosti ložiska také na jeho dostupnosti a celkovém stavu pacienta. U nemocných s časnými stadii HCC ošetřenými RFA jsou výsledky dlouhodobého přežívání srovnatelné s chirurgickou léčbou. Studie zahraničních autorů zařazující velké počty nemocných prokázaly, že RFA a resekce mají podobné dlouhodobé výsledky. U obou metod jsou nízké počty lokálních recidiv avšak vysoké počty vzdálených recidiv [62]. Horší přežití vykazovali pacienti

vyššího věku s vyšším stadiem cirhózy a s extrahepatální recidivou [31]. Nezávislým prediktorem horšího přežití je dle jiné studie kombinace vyššího věku a vyšší hladiny alfa-fetoproteinu či alanin-aminotransferázy [55].

RFA zajišťuje velmi dobrou lokální kontrolu onemocnění především u metastáz KRK. Nejlepší výsledky léčby jsou u nemocných splňujících kritéria: dobrá odpověď na systémovou léčbu, méně než 3 léze, menší než 3 cm, nízká hladina CEA v krvi [21, 65].

RFA se dá použít i u jaterních metastáz karcinomu prsu, kde má paliativní charakter a užívá se u mladých žen, se solitární jaterní metastázou, které dobře reagují na systémovou léčbu. U dalších typů tumorů se ablace využívají spíše vzácně.

Další využití nachází RFA jakou součást etapových chirurgických výkonů. Příkladem takového výkonu je provedení embolizace pravé větve portální žíly před plánovanou pravostrannou hepatektomií, u nemocných s nedostatečným předpokládaným reziduálním objemem jater, s cílem umožnit hypertrofii levého jaterního laloku. Pokud v jaterní tkáni, kterou je plánováno ponechat, je malý počet nádorů, lze je ošetřit RFA. Dále se používá v kombinaci s neanatomickými resekčními výkony či k lokální kontrole nemoci u pacientů s HCC čekajících na transplantaci jater.

2.2.3.1 Princip působení

Generátor pro RFA vytváří vysokofrekvenční střídavý proud o frekvenci 450 - 500 kHz, který působí mezi aktivní elektrodou a uzemňující podložkou či mezi dvěma aktivními elektrodami. Vzniklé elektrické pole způsobuje oscilaci iontů ve tkáni v okolí aktivní plochy elektrody a vyvolává třecí teplo, které prohřívá okolní tkáň a způsobuje vznik koagulační nekrózy. Teplo vzniklá ve tkáni v bezprostřední blízkosti aktivní elektrody a šíří se do vzdálenějších oblastí díky tepelné vodivosti tkáně a proudění extracelulární tekutiny [1]. Výsledný efekt závisí na dosažené teplotě a délce působení. Dalším faktorem, který ovlivňuje velikost a tvar vzniklé nekrózy, je stav jaterní tkáně. U pacientů, kteří podstoupili před RFA onkologickou léčbu, je vyšší riziko vzniku nepravidelné nekrózy

z důvodu změněné vodivosti jaterní tkáně. V případě uložení ošetřovaného ložiska v blízkosti větší cévy je riziko ochlazení tkáně v okolí a tím snížení efektu RFA, tento jev je nazýván „heat sink“ efekt [58].

Tkáň kolem elektrody se zahřívá na 60 - 100 stupňů Celsia, což způsobí okamžitou koagulaci bílkovin a tím ireverzibilní poškození mitochondriálních a cytolytických enzymů v buňkách a poškození DNA. Zároveň je zachována možnost šíření tepla do vzdálenějších oblastí. Teploty v rozmezí 45-60 stupňů Celsia vyvolají podobné poškození, ale je potřeba dlouhodobější expozici, což je nekomfortní pro pacienta i personál. Naopak vyšší teploty způsobí karbonizaci tkáně v bezprostředním okolí elektrody a tím zvýší tepelný odpor tkáně a omezí šíření tepla do vzdálenějších oblastí [25].

2.2.3.2 Změny v ošetřené tkáni

Bezprostředně po ošetření se ve tkáni kolem aktivní plochy elektrody vytvoří 4 zóny poškození tkáně mající přibližně sférický tvar. V oblasti nejbližší k elektrodě, tzv. vnitřní zóně, dojde k okamžité destrukci buněk s rozpadem buněčných membrán. V zóně navazující na vnitřní zónu, tzv. střední zóně, dochází k pyknóze buněčných jader a poškození buněčné cytoplazmy. Ve třetí, tzv. zevní zóně je termální postižení mírnější, buňky zachovávají svůj tvar i objem a poškození buněk se projeví až s delším časovým odstupem. Čtvrtá zóna, nazývaná též červená, je nejvzdálenější od elektrody. Tato oblast je postižena shlukováním erytrocytů v drobných cévách, buňky mají zachovány svoji integritu i funkci. Postupně však dojde k trombóze cév a tím k ischemizaci buněk, které pak podlehnou nekróze [68].

Studie amerických autorů, provedená na zvířecích modelech (potkan), prokázala, že rozsah nekrózy rychle narůstá především v období od ukončení ablace do 2 hodin po výkonu, kdy postupně podléhají nekróze buňky, které jsou ablací postiženy, ale ještě určitou dobu zachovávají svoji životaschopnost. Dvě hodiny po výkonu dosahuje velikost nekrózy 95 % své velikosti. Další postupný nárůst je zaznamenán až do 48 hodin od výkonu, kdy dosahuje nekróza

maximální velikosti. V delším časovém odstupu dochází k postupnému zmenšování nekrózy v důsledku retrakce a úklidové reakce [68].

Rozsah změn ve tkáni je kromě teploty použité při ablacii a délky působení ovlivněn i vlastnostmi ošetřované tkáně. Nemocní, kteří prodělali onkologickou léčbu či mají difúzní postižení jater cirhózou či fibrózou, mají změněnou tepelnou vodivost tkáně, a proto je odhad velikosti vzniklé nekrózy obtížnější než normálně. U těchto pacientů je vhodné léčbu naddimenzovat a použít elektrodu s větší aktivní plochou či svazek elektrod.

2.2.3.3 Technika provedení

Zavedení elektrody se provádí pod kontrolou zobrazovacích metod. V závislosti na zvyklostech a zkušenostech pracoviště se k navigaci používá CT či US. Vzácněji se pro navigaci zavedení ablační elektrody dá využít i magnetická rezonance (MR), především u ložisek, která se nedají zobrazit jinak. U MR navigace je však nezbytné speciální instrumentarium, které je dostupné jen pro některé typy RFA přístrojů. Většinou jsou intervence pod MR prováděny v otevřených MR přístrojích, z důvodu lepšího přístupu. Výkon je časově náročný, pro pacienta méně komfortní a dražší. Naproti tomu MR je jedinou metodou schopnou sledovat vznik ablačních změn v reálném čase [14, 25].

Lékař zavádí v analgosedaci či celkové anestezii ablační elektrodu pod kontrolou zvolené zobrazovací metody přímým vpichem z povrchu těla do centra ložiska tak, aby aktivní plocha elektrody, byla dobře uložena v ložisku a předpokládaná ablační zóna dobře překryla ošetřovaný nádor. V případě pochybností o překrytí tumoru lze provést ošetření dalším jedním či více cykly RFA po přesměrování elektrody do neošetřené části nádoru [22].

2.2.3.4 Komplikace po výkonu

Komplikace se z praktického pohledu nejčastěji dělí na velké a malé. Do skupiny velkých komplikací se řadí kromě neošetření nádoru také všechny stavy vyžadující terapeutickou intervenci, ovlivňující morbiditu a prodlužující dobu hospitalizace na jeden týden a déle, například výpotek či velký pneumotorax vyžadující drenáž, intraperitoneální krvácení, perforace trávicí trubice, hemotorax při nápichu interkostální tepny, dekompenzaci hepatopatie či ikterus z důvodu biliární stenózy. Do skupiny malých komplikací řadíme ostatní lehčí postižení, například menší subkapsulární hematom, symptomatický pleurální výpotek šíře do 2 cm, mírnou dekompenzaci cirhózy či popálení kůže. Za vedlejší efekt doprovázející RFA relativně často se považuje takzvaný „periablační syndrom“ zahrnující zvýšenou teplotu, bolest a nevolnost. Tyto obtíže spontánně vymizí. Teplota se objevuje v závislosti na velikosti nekrózy [22, 40].

K systematickému hodnocení komplikací lze použít klasifikaci dle Clavien – Dinda, která rozděluje komplikace na základě léčby, kterou je nutno použít k vyřešení problému (tabulka 2.2) [16]. Tato klasifikace je vhodná především pro účely publikací.

Tabulka 2.2 - Clavien - Dindo klasifikace chirurgických komplikací

Stupeň 1	Všechny odchylky od běžného pooperačního stavu nevyžadující farmakologickou, chirurgickou, endoskopickou či radiointervenční léčbu. Použití farmak jako antiemetik, antipyretik, analgetik, diuretik, elektrolytů a fyzioterapie je přípustné
Stupeň 2	Komplikace vyžadující léčbu léky jinými než v bodě 1. Nutnost krevní transfúze a parenterální výživy.
Stupeň 3	Chirurgická, endoskopická či radiointervenční léčba bez či s nutností celkové anestezie.
Stupeň 4	Život ohrožující stavy vyžadující intenzivní péči, multiorgánové selhání, včetně dialýzy
Stupeň 5	Smrt pacienta

Perkutánní RFA je metoda s malým množstvím komplikací. Velká multicentrická studie, která zahrnovala 16 tisíc ošetřených ložisek u 13 tisíc nemocných, popsala pouze 5 úmrtí v souvislosti s výkonem. Velkých komplikací se v tomto velkém souboru vyskytlo 579, což je 3,54%. Tato velká studie neprokázala statisticky významné rozdíly mezi centry s velkým počtem výkonu a centry, která měla výkonů méně. Minimální počet výkonů v centrech však byl vyšší než 100 výkonů za rok [31].

Reziduum

Jako reziduum označujeme zbytek neošetřené tkáně tumoru nepřekryté ablační zónou. Příčinou může být velký tumor, který se nepodaří kompletně ošetřit. Dalším důvodem může být ochlazení tkáně v blízkosti větší cévy přitékající krví. Na vzniku rezidua se může podílet i změněná tepelná vodivost jaterní tkáně např. po onkologické léčbě či při difúzních onemocněních jater, např. cirhóze nebo také přítomnost nekrózy po předchozí ablaci.

Reziduum se projeví jako excentrický nodulus při okraji nekrózy mající charakter kontrastního syčení podobný jako tumor před ošetřením. Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit periablační edém, který se projevuje jako lem syčící se tkáně pravidelné šíře v okolí nekrózy. Syčení je homogenní, přetrvávající po dobu několika minut.

Biliární komplikace

Pokud ablace probíhá v blízkosti žlučových cest, vzniká riziko jejich poškození. Nejzávažnější je striktura většího kmene, s rizikem vzniku cholangitidy a následně atrofie postižené jaterní tkáně. Centrální dukty bývají chráněny chladivým efektem přilehlých velkých cév, ale přesto je nutné pečlivěji zvažovat ošetření v jejich blízkosti. V případě poškození periferního žlučovodu obvykle nedochází k významnějším obtížím. Další možnou komplikací při poškození žlučovodu je bilom, který se může spontánně resorbovat, někdy však vyžaduje i

drenáž. Vznik biliární píštěle, ať již bilio-venózní či bilio-kutánní je poměrně vzácnou komplikací. Vzácnou komplikací je též perforace žlučníku.

Cévní komplikace

Cévní komplikace jsou, vzhledem k „heat sink“ efektu, vzácné. Nejčastější je menší subkapsulární hematoma, který se řadí mezi malé komplikace. Větší krvácení obvykle souvisí s poruchou koagulace či ascitem. Z tohoto pohledu se zdají jako více riziková povrchně uložená ložiska, studie italských autorů však prokázala, že jejich ošetření není spojené se zvýšeným rizikem krvácení [20].

Ostatní komplikace jako arteriovenózní nebo arterio-portální píštěle či pseudoaneurysmatu jsou velmi vzácné. Vzácnou, ale závažnou komplikací je portální trombóza a okluze jaterní tepny, která způsobí jaterní infarkt.

Infekční komplikace

Nejčastější infekční komplikací je absces v ablační zóně, který se klinicky projevuje s odstupem několika týdnů od výkonu. Většina pracovišť standardně podává antibiotika. Cholangitida může souviset s enterobiliární komunikací či strikturou žlučovodu. Zvýšené riziko infekční komplikace je u pacientů se zavedeným biliárním stentem [60].

Diseminace tumoru

Riziko rozsevu maligních buněk v průběhu punkčního kanálu, kterému aktivně bráníme kauterizací kanálu, je velmi malé. To prokázala multicentrická studie italských autorů, kteří na souboru 1314 pacientů zaznamenali pouze 12 lokálních recidiv v punkčním kanále [39]. Zvýšené riziko rozsevu bylo zaznamenáno ve studii, kde byla ložiska HCC nejprve biopsována a poté ošetřena RFA. Z uvedených výsledků lze předpokládat, že právě punkční biopsie způsobila rozsev nádorových buněk [41]. Pro metastázy nejsou dostupná přesná data [49].

Ostatní

Termální postižení okolních orgánů je závažnou komplikací. Vždy je nutné plánovat výkon s ohledem na pozici ložiska v játrech a vztahu k trávicí trubici, bránici a především k srdci. V minulosti se blízkost těchto orgánů považovala za absolutní kontraindikaci výkonu. Dnes se provádí tzv. vodní disekce okolních tkání, kdy je tenkou jehlou aplikovaná voda v potřebném množství do prostoru mezi játra a blízko uložený orgán. Voda vyplní prostor, kterým se poté teplo šíří pomaleji než tkání a tím nedochází k termálnímu postižení, nejčastěji se takto oddaluje žlučník a trávicí trubice [58].

Za malou komplikaci se považuje vznik pleurálního výpotku u ošetřených tumorů v kopuli bránice a malý pneumotorax nevyžadující drenáž v případě transpulmonálního zavedení elektrody.

2.2.3.5 Sledování po výkonu

Vzhledem k tomu, že neexistují jednoznačná doporučení ke sledování nemocných po výkonu, závisí volba metody a časování kontrol na zvycích daného pracoviště. Monitorace v průběhu výkonu je prováděna za účelem posouzení předběžného rozsahu ošetření a především pozice ablační zóny vzhledem k původnímu tumoru, protože je známo, že rozsah ablační zóny se bude po výkonu zvětšovat. Odhalení rezidua ještě během výkonu umožní jeho další ošetření v tomtéž sezení bez zvýšení nákladů na léčbu a zátěže pacienta.

Kontroly po výkonu se obvykle provádějí během prvních 48 hodin a poté s odstupem 1-3 měsíců. V dlouhodobějším horizontu probíhá sledování každé 3 měsíce během prvního roku a dále každých 6 měsíců. Volba zobrazovací metody závisí na zkušenostech pracoviště, preferenci pacienta a zobrazitelnosti ložiska. Role zobrazovacích metod ve sledování pacientů po ošetření je stěžejní a má vliv na úspěch léčby. Standardní metodou k dlouhodobému sledování po RFA je CT, které má však limitaci v radiační zátěži a alergoidním potenciálu jodové KL.

MR by byla vhodnější metodou, ale vzhledem k vyšší ceně, horší dostupnosti a většímu počtu kontraindikací je zatím používaná v menší míře. Nedávno prokázané ukládání gadolinia v mozkové tkáni po opakované aplikaci paramagnetických KL způsobilo zákaz užívání některých lineárních gadoliniových KL, pro jiné byl vydán příkaz k používání v nejmenším možném množství a pouze u vybraných indikací. To se týká i obou hepatospecifických KL. K monitoraci efektu RFA lze použít i hybridní metody. Jejich limitací je vyšší dávka záření, vyšší cena a horší dostupnost. Další diagnostickou alternativou s nejmenším rizikem komplikací je CEUS.

2.3 CEUS

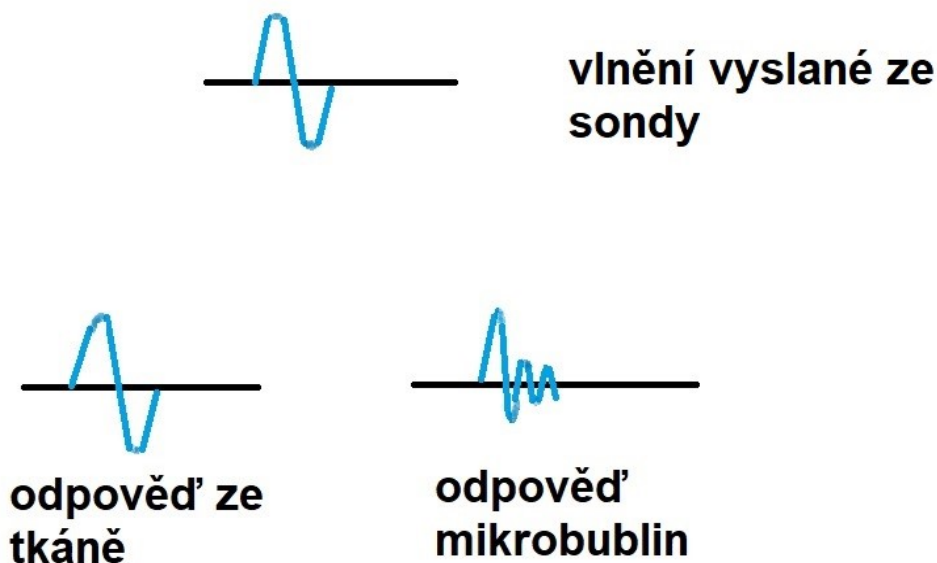
2.3.1 Princip metody

CEUS je varianta ultrazvuku, která využívá přítomnost mikrobublin intravenózně aplikované KL ke zlepšení zobrazení makro i mikrocirkularizace. KL je tvořena suspenzí mikrobublin o průměrné velikosti 2,5 μm je podávána do periferní žíly. Mikrobubliny v cévách rezonují s ultrazvukovým vlněním a tím se zesiluje odražený signál. Při dopadu ultrazvukové vlny na mikrobublinu KL dochází k její deformaci a kmitání což způsobí, že odražená vlna má jiný tvar než vlna dopadající a vrací se vícečetné drobnější kmity (obr. 2) [29]. Velký počet mikrobublin v cévách také zvyšuje počet akustických rozhraní.

2.3.1.1. Historie CEUS

V počátcích kontrastní ultrasonografie bylo používáno vlnění o vysoké energii s mechanickým indexem (MI) vyšším než 0,7. Vysokoenergetické ultrazvukové vlny způsobovaly rychlé praskání mikrobublin a obrazy byly tvořeny signály vznikajícími při destrukci bublin. To umožňovalo jen krátkodobé sledování, které bylo možno opakovat až po přítoku dalších zatím nerozbitých mikrobublin. V současnosti se u echokontrastních látek druhé generace využívají speciální mody s nízkým MI. Bubliny nejsou ultrazvukovými vlnami rozbíjeny, dojde jen

k jejich stlačování a rozpínání a tím je ultrazvukový signál zesilován. Je proto možné kontinuální sledování sycení vyšetřované oblasti. Intenzita odrazů je ovlivněna koncentrací KL a frekvencí US, není ovlivněna pohybem KL. Nejvyšší echogenita je dosažena v prvních minutách vyšetření a postupně klesá.



Obr. 2 - Zvýšené množství odražených a zesílených vln zvyšuje echogenitu krve a tím zvýší viditelnost i drobných cév a zároveň umožní zkoumání cévního zásobení sledované léze v čase.

2.3.2. Kontrastní látky

2.3.2.1 Typy kontrastních látek

Echokontrastní látky jsou tekutinové suspenze biokompatibilních mikrosfér naplněných plynem. Po aplikaci do cévního řečiště napodobují průtokové znaky červených krvinek a zvyšují odraz ultrazvukových vln. Po počátečních pokusech s aplikací zpeněné tekutiny, která neposkytovala dostatečný kontrast, byla jako první v roce 1996 představena KL první generace Levovist (Schering Pharma,

Berlín, Německo), která byla tvořena bublinkami vzduchu s obalem z galaktózy. Následovaly další KL obsahující vzduch, prodávané pod firemními názvy Echovist, Sonovist, Quantisone a další. Nevýhodou KL první generace byla rychlá difuze vzduchu přes membránu do krve a tím rychlé rozpouštění KL, neumožňující dlouhodobější sledování.

Proto byly vyvinuty KL druhé generace, které jsou tvořeny mikrobublinami inertních plynů obalených membránami z fosfolipidů či albuminu [28]. Pro vyšetření jater jsou v současnosti k dispozici tři ultrazvukové KL. Nejrozšířenější je echokontrastní látka SonoVue (Bracco, Miláno, Itálie), schválená pro použití v Evropě, Číně, Indii, Jižní Koreji, na Novém Zélandu a v Brazílii. Jedná se o suspenzi fluoridu sírového (SF_6), který ve směsi vytváří mikrobubliny kryté fosfolipidovou membránou. SonoVue je KL s blood-pool distribucí, což znamená, že neopouští cévní řečiště. SF_6 je inertní plyn, který nereaguje s žádnou jinou molekulou v lidském těle a který pomalu difunduje a eliminuje se z krve v plicních sklípcích. Sonazoid (Daiichi-Sankyo, GE Healthcare, Tokyo, Japonsko) je suspenze mikrobublin perfluorobutanu s membránou z hydrogenovaného fosfatidylserinu. Na rozdíl od SonoVue, jsou mikrobubliny Sonazoidu zachycovány Kupferovými buňkami a v této podobě přetrvává v játrech déle než hodinu a tím umožní zobrazení tzv. Kupferovy fáze, která nastává přibližně 10 až 15 minut po podání KL do žíly. V této fázi je homogenně nasycen normálně fungující jaterní parenchym. To se využívá k odlišení fokální nodulární hyperplazie, která obsahuje Kupferovy buňky, od maligních nádorů, které je neobsahují. Echokontrastní látka Sonazoid je schválena pro používání jen v Japonsku a Jižní Koreji. Třetí KL v současnosti použitelnou pro vyšetření jater je Definity (Lantheus Medical, Billerica, USA) složená z octafluoropropanu obaleného lipidovou membránou. Jedná se o KL s podobným chováním jako SonoVue, která se používá v Severní Americe [13, 15, 55].

2.3.2.2 SonoVue

Jedinou echokontrastní látkou dostupnou a schválenou pro použití v Evropě je SonoVue (Bracco, Miláno, Itálie). Jedno balení SonoVue obsahuje 25 mg lyofilizovaného prášku, 5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného a set na namíchání směsi sestávající z injekční stříkačky a převodového systému. Po smíchání prášku s roztokem získáme disperzi 8 μ L mikrobublin SF_6 v 1 ml roztoku. SF_6 je obalen membránou fosfolipidů. Průměrná velikost bublin je 2,5 μm , 99 % mikrobublin je menších než 11 μm . Při přípravě směsi je nezbytné minimálně 30 s směsí třást, aby došlo k dokonalému rozmíchání. Směs je použitelná po dobu 6 hodin od přípravy a při další aplikaci je vždy nutné směs znovu protřepat. Přípravou jednoho balení SonoVue získáme 4,8 ml směsi.

2.3.2.3 Dávkování KL

Pro vyšetření je nutné podat vhodné množství KL, protože příliš vysoká dávka způsobí nadměrnou echogenitu cév a dorzální stínění, naopak příliš malá dávka je nedostatečná k přesnému hodnocení vaskularizace. Doporučená dávka SonoVue je 2,4 ml. Některá pracoviště pracují s dávkou 1,2 ml, která může být dostatečná při velmi dobrých akustických podmínkách a při povrchovém uložení lézí [17].

2.3.2.4 Chování echokontrastních látek v organismu

Mikrobubliny dosahují průměrné velikosti 2,5 μm , což jim umožňuje volně procházet cévním řečištěm až do nejmenších kapilár, ale zároveň brání přesunu přes cévní stěnu do extravaskulárního prostoru. Farmakokinetikou se echokontrastní látky liší od většiny KL využívaných pro MR a CT. Jodové KL i většina paramagnetických KL přechází do extravaskulárního prostoru a posléze se znovu přesunuje do krve, ze které jsou pak KL eliminovány ledvinami či játry. Výjimkou je paramagnetická KL s vysokou molekulární hmotností, dostupná pod obchodním názvem Vasovist (Gadofosveser trisodium), která je použitelná pro

MR angiografii a má podobné chování jako echokontrastní látky. Mikrobuliny SonoVue se rozptýlí v krvi, se kterou se pohybují cévním řečištěm a zvyšují počet akustických rozhraní. V průběhu několika minut bulliny postupně praskají a eliminují se z krve v plicních sklípcích. 80 % KL je vyloučeno do 8. minuty od podání do periferní žíly, 100 % látky je eliminováno do 15 minut. Zbytky membrán jsou fagocytovány retikuloendoteliálním systémem. Rychlost eliminace KL z organismu není závislá na podané dávce.

CEUS jako jediná metoda umožňuje vizualizaci mikrovaskularizace v reálném čase, což je stěžejní v detekci jaterních nádorů i sledování jejich léčby [34].

2.3.2.5 Nežádoucí reakce

Echokontrastní látky jsou považovány za velmi bezpečné. Vzhledem k tomu, že se plně eliminují plícemi, nezatěžují ledviny ani játra. Na rozdíl od KL používaných při CT diagnostice neobsahují jód, a tudíž nemají vliv na štítnou žlázu. Před aplikací echokontrastní látky není požadováno žádné speciální vyšetření [17].

Jedná se však o cizorodou látku, která může v organismu vyvolat hypersenzitivní reakci. Ve srovnání s jodovými KL mají echokontrastní látky výrazně menší počet hlášených alergoidních reakcí, který je srovnatelný s alergoidním potenciálem paramagnetických KL. Počet hlášených život ohrožujících alergoidních reakcí na echokontrastní látky se pohybuje kolem 0,001 %, bez hlášeného úmrtí v souvislosti a aplikací KL v souboru více než 23000 pacientů [17]. Pracoviště provádějící CEUS by však mělo být na eventuální alergoidní reakci připraveno a dostatečně vybaveno.

Zvažuje se možnost negativního vlivu mikrobulin na buňky a okolní tkáň. Při testech na malých zvířatech bylo prokázáno, že SonoVue může způsobit poranění endoteliálních buněk a ruptury mikrokapilár. U člověka tyto změny nebyly prokázány. Zvažuje se, že by prasknutí mikrobuliny ovlivněné ultrazvukovým vlněním mohlo způsobit hemolýzu červených krvinek, zahřívání v okolí mikrobuliny a poškození fagocytárních buněk, které pohltily zbytky obalu

mikrobubliny. Největší riziko potenciálního poškození je předpokládáno v oku a mozku. Proto je důležité používat co nejnižší možný mechanický index, který by neměl překračovat hodnotu 0,4, čímž se minimalizuje rozsah potenciálního poškození organismu [13].

Mezi nejběžnější vedlejší účinky související s aplikací SonoVue patří bolest hlavy, která je hlášena u 2,3% pacientů a bolest v místě vpichu u 1,4% osob. Vzácně se mohou objevit změny EKG a krevního tlaku ve smyslu bradykardie a hypotenze.

2.3.2.6 Indikace

Dle doporučení světové a evropské federace pro ultrazvuk v medicíně a biologii (WFUMB-EFSUMB) ve spolupráci s asijskou, americkou, jihoamerickou a australskou společností pro ultrazvuk v medicíně (AFSUMB, AIUM, FLAUS, ASUM) je CEUS vhodný pro charakterizaci fokálních jaterních lézí benigních i maligních, v terénu cirhózy i v játrech bez difúzního jaterního postižení. CEUS je doporučen k použití ve všech úrovních léčby jaterních nádorů. Peroperační CEUS je vhodná k detekci lézí i monitoraci jejich léčby, přičemž interpretace výsledků je shodná s běžným CEUS. Další indikací je sledování efektu léčby jaterních nádorů. Využití nachází při lokoregionální léčbě, kde je dle doporučení CEUS vhodný jako komplementární metoda k CT či MR při plánování výkonu, během ablační procedury zlepšit přesnost zavedení elektrody, při bezprostřední kontrole po léčbě dokáže snížit počet nekompletních ablací a v dlouhodobém monitoringu je CEUS doporučen v případě kontraindikace CT či MR a jako doplňující metoda k CT a MR v dlouhodobém monitoringu. V případě transplantace jater může CEUS lépe zhodnotit stav jater před léčbou než běžný US v B modu a vyloučit trombózu či stenózu jaterní tepny, jejíž přítomnost by byla komplikací léčby. Užitečná je též ve sledování nádorů jater po onkologické léčbě, kdy dokáže posoudit efekt léčby, který se nemusí projevit zmenšením ložiska, ale jen úbytkem patologické vaskularizace [15].

2.3.2.7 Kontraindikace

Kontraindikací provedení CEUS je alergie na některou součást KL. SonoVue obsahuje fluorid sírový, makrogol, kyselinu palmitovou, chlorid sodný, distearoylphosphatidylcholin a dipalmitoylphosphatidylglycerol sodný. V současnosti se za kontraindikace CEUS považuje akutní koronární syndrom či klinicky nestabilní ischemické postižení myokardu, pravo-levý zkrat, těžká plicní hypertenze, nekontrolovatelná systémová hypertenze a syndrom respirační tísně dospělých. Echokontrastní látky dosud nebyly ověřeny pro použití u těhotných a kojících žen a u dětí, proto by neměly být používány. Výjimkou je intrakavitální podání SonoVue do močového měchýře za účelem vyšetření vesikoureterálního refluxu [28]. V USA je však již schváleno použití echokontrastní látky pro vyšetření ložiskových lézí jater u pediatrických pacientů [17]. Jedná se zřejmě o první krok s plošnému schválení použití CEUS u dětí.

2.3.3 Technické principy

Aby bylo možno provést CEUS je nezbytné speciální přístrojové vybavení. V současnosti většina US přístrojů střední a vyšší třídy nabízí mód pro kontrastní vyšetření, který umožňuje vyšetřovat pomocí některé z variant pulzního inverzního zobrazení za použití nízkého MI.

2.3.3.1 Mechanický index

MI je hodnota, která specifikuje tlak ultrazvukových vln na tkáň. Lze ji vypočítat jako maximální akustický tlak ultrazvukové vlny ve tkáni vyjádřený v MPa dělený odmocninou střední ultrazvukové frekvence v MHz [15]. Běžný nekontrastní US pracuje s MI 1 a vyšší. Takto vysoký MI však způsobí rychlou destrukci mikrobublin. Proto se pro CEUS používají nízké hodnoty MI. Pokud je MI velmi nízký, mikrobubliny nemění svůj tvar, nerezonují a jejich velikost se nemění, pouze odrážejí US vlnění, tedy obraz závisí na počtu rozhraní, a tedy koncentraci

KL. Při zvýšení MI na hodnotu 0,2 dochází k lineárnímu kmitání bublin (oscilaci), při dalším zvýšení MI na hodnotu 0,2 - 0,5 se stává oscilace mikrobublin nelineární. Při zvýšení MI nad 0,5 je oscilace mikrobublin silná, dochází k jejich rozpínání a mikrobubliny praskají. Pro CEUS se běžně používán $MI \leq 0,3$, který umožňuje vznik dostatečně kontrastního obrazu bez předčasné destrukce mikrobublin a tím kontinuální sledování sycení léze po delší dobu [13].

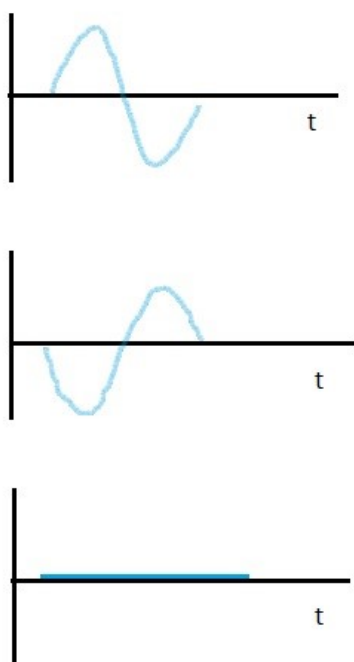
2.3.3.2 Pulsní inverzní zobrazení

Lepší odlišení bublin od tkání umožňuje pulsni inverzní zobrazení. Principem je, že jsou do tkáně krátce po sobě vyslány dva či tři pulsy s obrácenou fází. Počet vysílaných pulsů se liší mezi výrobci. Ozvěny těchto pulsů se pak odečtou a tím dojde v případě k vynulování signálu [3]. V případě nelineární odpovědi, která je způsobena rozpínáním bublin KL v krvi, se k sondě vracejí nepravidelné pulsy, které jsou zkreslenými kopiemi. Sečtením nelineárních složek ozvěn, které se při součtu vzájemně posilují, získáváme silný harmonický signál (obr. 3) [5, 18].

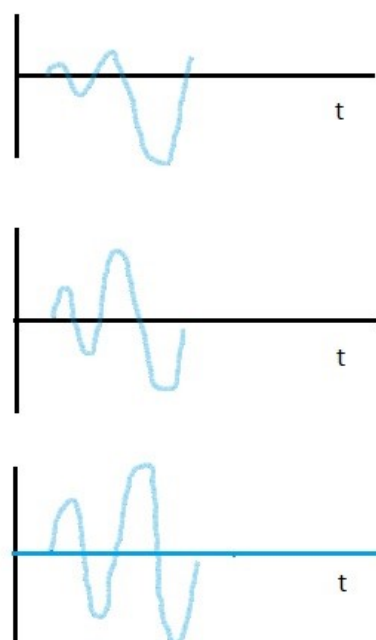
2.3.3.3 Zpracování obrazu

Pro posouzení jaterních lézí je nejdůležitější sledovat sycení ložiska v prvních minutě, kdy proběhne arteriální, portální a časná venózní fáze. Vývoj kontrastního nasycení je však rychlý a v reálném čase někdy špatně postřehnutelný, a proto je v této části vyšetření optimální zaznamenat obraz na videosmyčku. Tu lze poté opakovaně zpomaleně prohlížet. V pozdějších fázích sycení jsou změny ve tkáni pomalejší a postačuje záznam jednotlivých obrazů. Doporučená délka sledování je 5 minut. Dle nálezu je pak vyšetření ukončeno či je podána další dávka KL, a to buď pro bližší posouzení sledované léze či k ozřejmění dalšího ložiska nalezeného během vyšetření. Veškerou dokumentaci je vhodné archivovat v systému PACS či na obrazovém nosiči (CD, externí disk a jiné).

Lineární odpověď



Nelineární odpověď



Obr. 3 - Princip pulsního inverzního zobrazení. Na prvním grafu je znázorněna lineární odpověď, kdy po vyslání dvou pulsů s opačnou fází vzniká echo s obrácenou fází. Po součtu obou výsledných pulsů dochází k vzájemnému vynulování. V případě nelineární odpovědi, se nepravidelná zpětná echa neodečtou, ale sečtou a vzniká posílení ozev a tím je vytvořen silný harmonický signál.

2.4 Chování maligních jaterních nádorů v obraze CEUS

Maligní jaterní nádory velikosti nad 5 mm, což je velikost, kdy jsou detekovatelné na zobrazovacích metodách, jsou zásobeny výhradně arteriální krví cestou jaterní tepny. Během růstu nádoru je přísun portální krve postupně blokován růstem nádorových buněk ve stěnách sinusoid, až dojde k úplnému zamezení přítoku portální krve [37]. Tuto skutečnost využíváme v diagnostice jaterních nádorů na všech zobrazovacích metodách. Dle bohatosti arteriálního zásobení lze nádory rozdělit na hypervaskularizované a hypovaskularizované. Mezi hypervaskularizované nádory řadíme ty, které mají bohatou síť tepen a na zobrazovacích metodách se časně a intenzivně sytí po podání KL. Hypovaskularizované nádory mají chudší arteriální zásobení a na zobrazovacích metodách se v arteriální fázi sytí méně intenzivně a v některých případech se jejich sycení může podobat sycení normálního okolního jaterního parenchymu. V obraze CEUS se první skupina nádorů jeví jako výrazně hyperechogenní v arteriální fázi, která začíná cca 15 s po aplikaci KL do periferní žíly a trvá přibližně 20 s, druhá skupina je izoechogenní s jaterní tkání či lehce hyperechogenní. V portální fázi do maligních jaterních nádorů již nepřitéká bolus kontrastní látkou naplněné krve, která dominantně plní, cestou portální žíly, normální jaterní parenchym. Maligní tumory se jeví v této fázi hypoechogenní ve srovnání s okolním parenchymem. Z pohledu dynamiky dělíme sycení tumoru na 2 fáze: wash-in, kdy přitéká do nádoru krev obsahující mikrobubliny a wash-out, kdy arteriální krev obsahující bolus mikrobublin z nádoru odtéká a zároveň cestou portálního oběhu přichází bolus kontrastní krve do normální jaterní tkáně. Tím se nádorové ložisko stává hypoechogenním ve srovnání s okolním jaterním parenchymem, z pohledu CEUS hovoříme o vymývání KL [17]. Benigní jaterní nádory jsou zásobeny z obou plovodí a charakteristika jejich sycení je odlišná. Vzhledem k tomu, že RFA se nepoužívá pro ošetření benigních jaterních nádorů je tato problematika nad rámec zpracovaného tématu.

2.4.1 Využití CEUS u RFA

2.4.1.1 Vstupní vyšetření

Vstupní CEUS je vhodné provést krátce před ablačním. Cílem tohoto vyšetření je zjištění polohy a dostupnosti tumoru, který bude následně ošetřen. Je velmi důležité, a to především u sekundárních nádorů jater, zjistit charakteristiku jejich syčení, protože ta se může lišit jednak v závislosti na typu nádoru, a jednak v závislosti na prodělané léčbě. Lze očekávat, že eventuální reziduum nádoru se bude chovat, na kontrolách po léčbě stejně jako nádor před léčbou [45]. Druhý důvod je přesné stanovení velikosti nádoru pro potřebu plánování ablačního výkonu i dalšího sledování. Kolem metastatických ložisek se může objevit na CEUS hypervaskularizované haló, které bývá viditelné v arteriální fázi vyšetření. Tento nálezn je způsoben chronickou zánětlivou infiltrací v okolí nádoru a obvykle neobsahuje nádorové buňky, jak prokázala studie italských autorů [4, 49]. I přes tyto výsledky je snaha hypervaskularizovanou oblast kompletně překrýt nekrózou [45]. Třetím důvodem předoperačního CEUS je vyloučení dalších nádorových ložisek v játrech. Jejich přítomnost by mohla rozhodnout o odlišné strategii výkonu eventuálně o odstoupení od výkonu .

2.4.1.2 Navigace výkonu

CEUS je výhodný k vizualizaci metastáz, které se v arteriální fázi sytí různě, v porto-venózní fázi jsou však hypoechogenní. Naopak HCC bývá přechodně hyperechogenní v arteriální fázi, ale v porto-venózní fázi je jeho vzhled různý, může být i izoechogenní, což je nevýhodné pro navigaci zavedení elektrody, protože arteriální fáze je rychlá a je nutno aplikaci KL opakovat [45].

2.4.1.3 Monitorace ablace

CEUS lze využít pro monitoraci bezprostředního efektu výkonu. Výhodou využití CEUS místo US v B modu je lepší vizualizace okraje nekrózy. Nevýhodou je nutnost časového odstupu od ukončení ablace, a to minimálně 10- 20 minut, protože bezprostředně po výkonu je oblast překryta bublinkami plynu, který vzniká ve tkáni při zahřívání a ten brání přesnému zhodnocení rozsahu ablace. V případě provádění výkonů v celkové anestezii není problém vyčkat několik desítek minut, naopak pokud je pacient v analgosedaci, může časovou prodlevu vnímat negativně. CT je možné provést bezprostředně po ukončení ablace, avšak pro dobrou vizualizaci okrajů nekrózy je nutné aplikovat jodovou KL, což je další zátěž pro pacienta.

Výhodou bezprostřední kontroly po výkonu je možnost doplnění dalšího cyklu ablace v případě, že bude zjištěno reziduum či je předpoklad, že nekróza dobře nepřekrývá oblast nádoru. Studie prokazují benefit tohoto vyšetření, které umožní v případě zřetelného rezidua provést bezprostředně další cyklus ablace a zbytkovou nádorovou tkáň ošetřit a tím snížit náklady na léčbu, které vznikají nutností dalších terapeutických výkonů v případě nonablace [36, 44]. V literatuře se uvádí možnost detekce malých echogenních oblastí v obraze CEUS v místech, která jsou spolehlivě překryta ablací, vysvětluje se to únikem bublin KL z poškozených kapilár [2].

2.4.1.4 Kontrola po výkonu

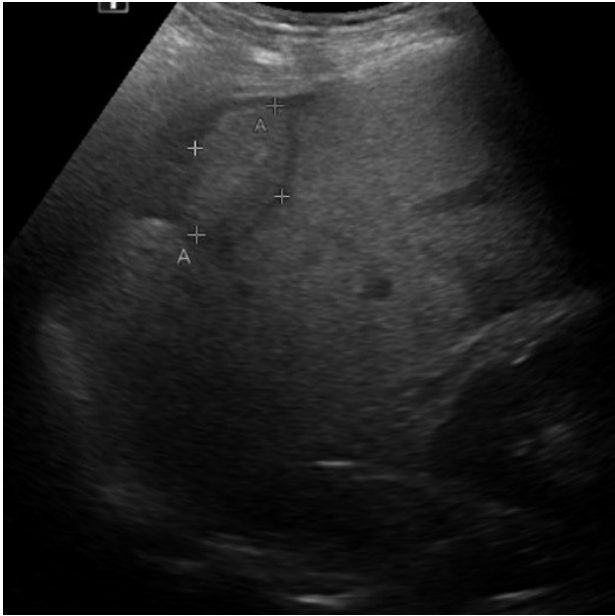
Kontrolu po výkonu provádíme s odstupem 48 hodin od výkonu, protože v tomto čase by měla být velikost nekrózy maximální [68].

Cílem první kontroly po výkonu je zhodnotit velikost nekrózy, kterou se doporučuje měřit ve dvou rozměrech, v nejdelším rozměru a v rozměru na něj kolmém. Je snaha zjistit, zda nekróza dobře překrývá původní ložisko, jehož pozici a velikost známe ze vstupního vyšetření a zda byl dodržen dostatečný bezpečnostní lem. Hodnocení vztahu nekrózy a původního ložiska je v CEUS obraze obtížnější než v obraze CT a to zvláště v případě, kdy má nekróza

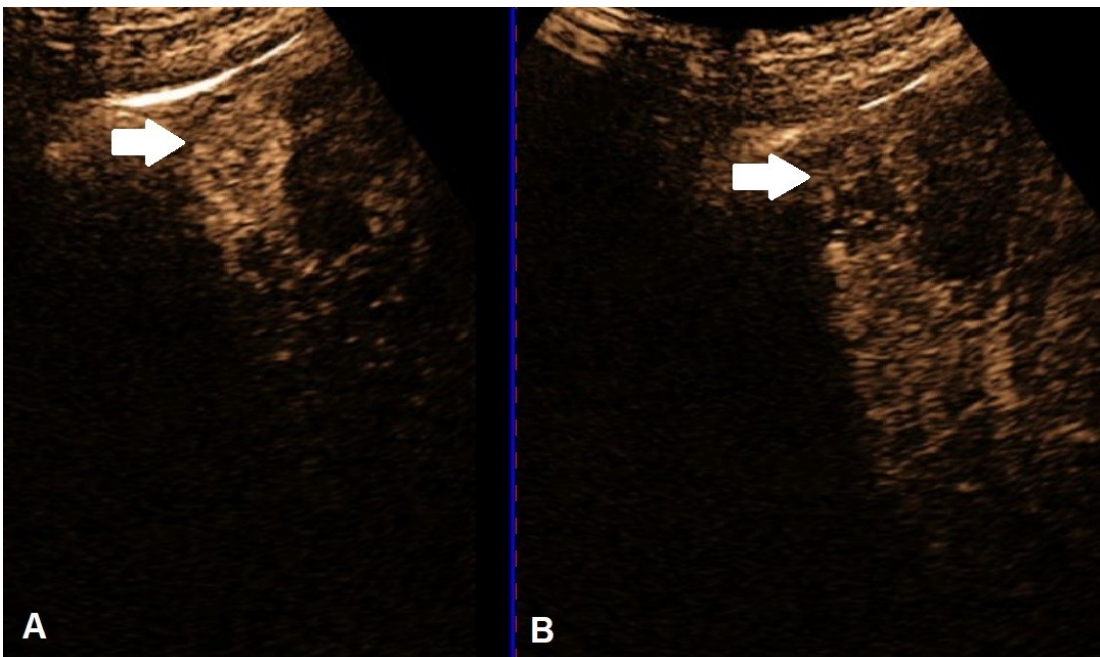
nepravidelný tvar. Aby bylo možné hodnotit efekt RFA jako dobrý je nutno dosáhnout přesahu nekrózy o 5 mm ve všech rozměrech [1]. V literatuře se udává minimální bezpečnostní lem šíře 5 mm, optimální 10 mm, což je ale v reálných podmínkách obtížně dosažitelné [50]. Dále se zaměřujeme na okraje nekrózy a pátráme po zbytku nádorové tkáně v okolí. Eventuální reziduum se projeví jako nodulární či asymetricky uložená pruhovitá struktura při okraji nekrózy [50]. Charakteristika sycení rezidua je podobná sycení nádoru před léčbou (obr. 4, 5, 6 a 7). Výsledky první kontroly po léčbě však mohou být ovlivněny přítomností periablačního lemu, který je dán zánětlivou reakcí v okolí nekrózy a přetrvává obvykle několik dní, v některých případech i 1-2 měsíce [57].



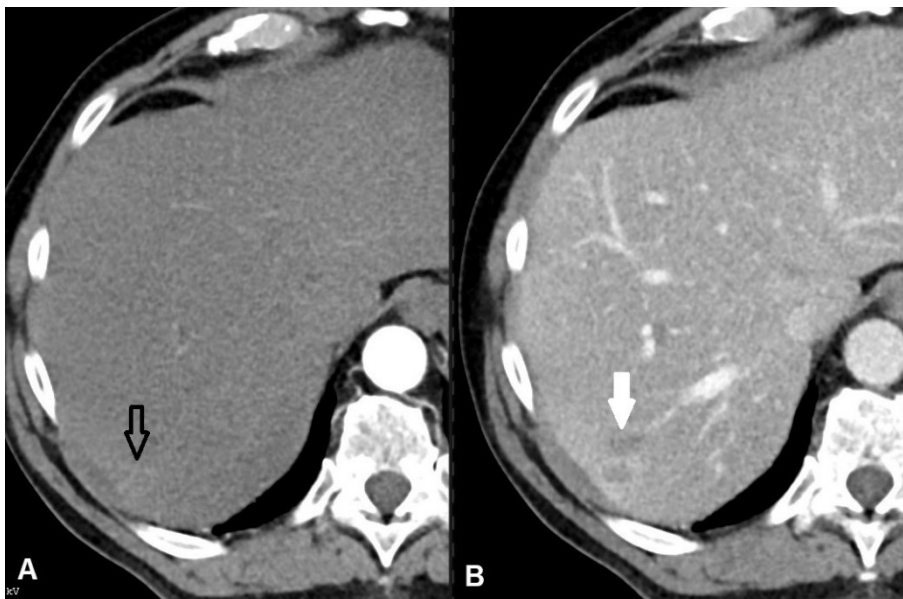
Obr. 4 - Pacient s HCC, před výkonem se solitární ložisko v pravém jaterním laloku se intenzivně sytí KL cestou jaterní tepny a v CEUS obraze je hyperechogenní (označeno šipkou).



Obr.5 - Nativní US vyšetření 48 hodin po výkonu, nekróza po RFA (mezi kalipery) se jeví jako izoechogenní až mírně hyperechogenní ve srovnání s normálním jaterním parenchymem, nedokáže však spolehlivě odlišit reziduum.



Obr. 6 - CEUS 48 hodin po léčbě. Je patrna anechogenní nekróza po RFA, při jejímž okraji je patrný v arteriální fázi hyperechogenní okrsek tvarově podobný původnímu tumoru před léčbou (obr. A – bílá šipka). V portovenózní fázi se okrsek stává hypoechogenním, což je známkou vymývání (obr. B – bílá šipka). Jedná se o nonablaci, ložisko nebylo překryto nekrózou.

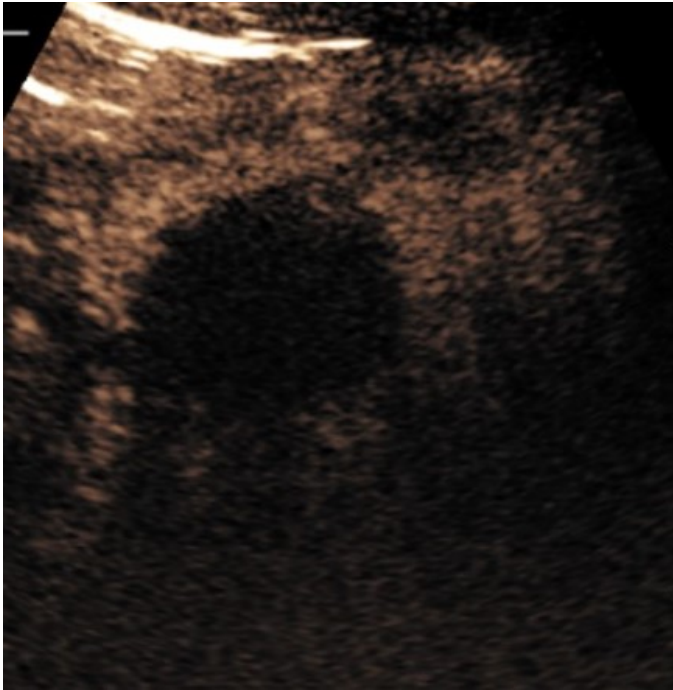


Obr. 7 - Stejný pacient s HCC, CT vyšetření 48 hodin po výkonu. Na obr. A patrná mírná hyperdenze v arteriální fázi v oblasti ošetřovaného tumoru (černá šipka). Na obr. B v portovenózní fázi jsou patrné hypodenzní okrsky v kombinaci s hyperdenzním lemem (bílá šipka).

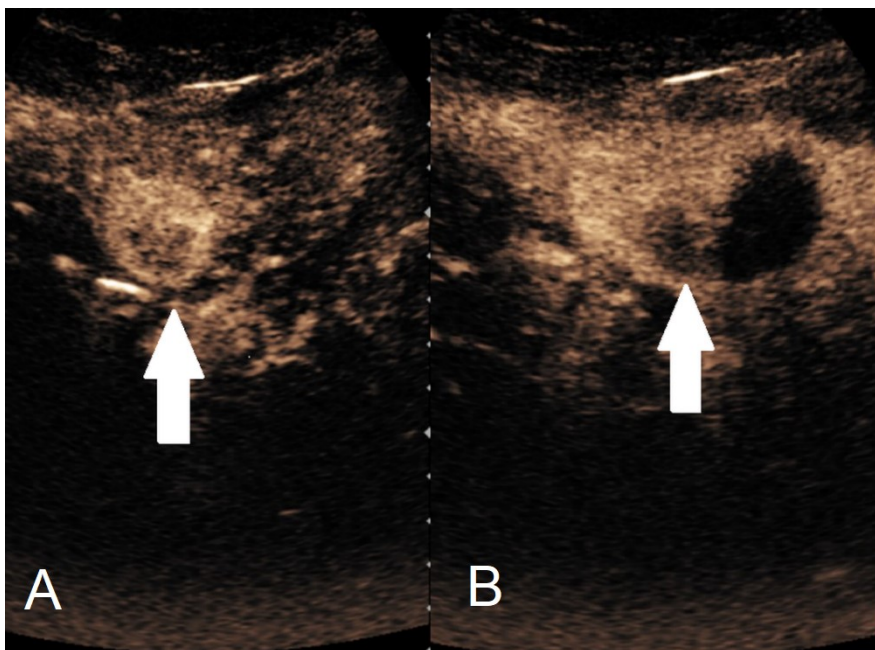
2.4.1.5 Dlouhodobé sledování

Doporučovaný časový odstup kontrol po RFA se v literatuře liší. Nejčastěji je druhá kontrola prováděna za 3 měsíce, některá pracoviště ji však dělají již po měsíci [33, 56]. Sledování je z počátku častější a později, obvykle rok od výkonu, se interval kontrol prodlužuje. K monitoraci po ablaci se používá nejčastěji CT, dle zvyklosti pracoviště v kombinaci s jinou zobrazovací metodou. US bez kontrastní látky je málo senzitivní k zjištění potenciální recidivy nádoru, proto jej lze využít pouze k hodnocení komplikací a pro sledování efektu léčby je vhodné ho nahradit CEUS, která má vyšší senzitivitu k detekci reziduální nádorové tkáně [64].

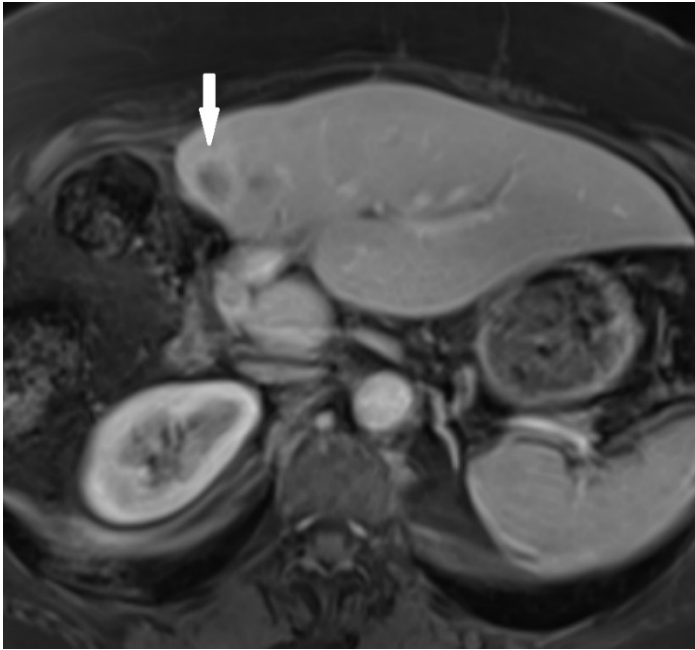
Při dlouhodobém sledování se doporučuje měřit velikost nekrózy a srovnávat ji s předchozími vyšetřeními, protože nekróza se v optimálním případě postupně zmenšuje. Pátráme po známkách recidivy, která se projeví lokálním různě intenzivním sycením v arteriální fázi a hypoechogenním ložiskem ve venózní fázi, typ sycení je podobný původnímu ošetřenému tumoru (obr. 8, 9 a 10). Projevem recidivy může být i změna tvaru nebo velikosti nekrózy.



Obr. 8 - Nekróza po RFA, 1. kontrola po léčbě. Hladké ohraničení, bez známek nonablace.



Obr. 9 – Stejný pacient jako na obr. 8. Kontrola 3 měsíce po léčbě. A - v arteriální fázi se sytí recidiva při okraji nekrózy, která na obrázku zastížena jen okrajově. B – v portální dochází k vymývání KL v recidivě při okraji nekrózy po RFA (označeno šipkami).



Obr. 10 - Stejný pacient jako na obr. 8 a 9. MR 3 měsíce po léčbě, nekróza po RFA okrajově zachycena, při jejím okraji recidiva (označeno šipkou).

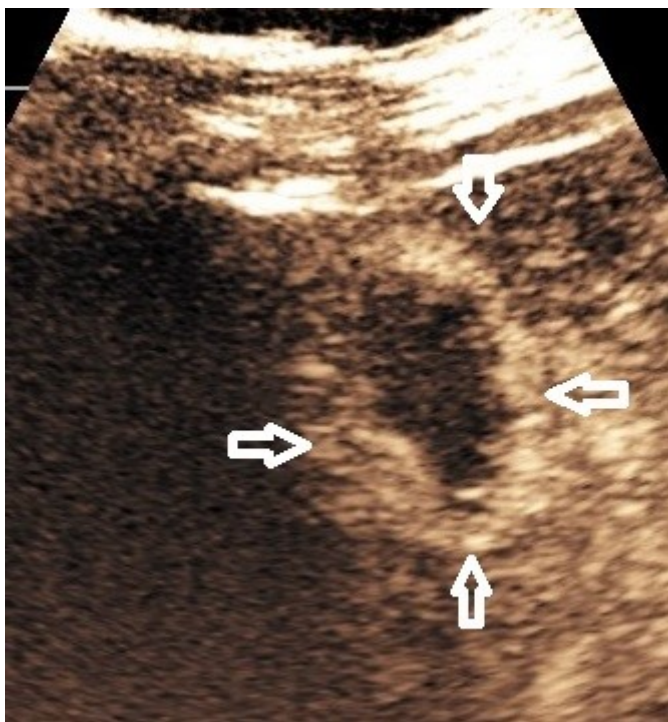
Vždy vyšetřujeme celá játra s cílem odhalit eventuální nové ložisko nádoru. Nicméně schopnost CEUS odhalit další ložiska je ve srovnání s CT nižší, je to dáno krátkou arteriální fází, kdy není možné vyšetřit celá játra a také omezenou dosažitelností hluboko uložených ložisek na CEUS. Proto je doporučována kombinace metod CEUS s CT, MR či hybridními metodami v dlouhodobém sledování po RFA [19, 57].

2.4.2 Nálezy na CEUS

2.4.2.1 Kompletní ablace

Nekróza po RFA se projeví v obraze CEUS jako anechogenní oblast, která má v ideálním případě sférický tvar. Tvar nekrózy závisí na několika faktorech. Především přítomnost větší cévy, která ochlazuje tkáň ve své blízkosti, může způsobit nepravidelný tvar nekrózy. Vliv má také struktura jaterní tkáně, která ovlivňuje tepelnou vodivost a tím i šíření tepla. Okraj nekrózy nemusí být hladký, měl by však být ostrý. Optimální je pokud nekróza překrývá ložisko o minimálně

5 mm ve všech lokalizacích, čímž je zajištěn bezpečnostní lem. V takovém případě se dá výsledek ablace srovnávat s R0 resekci [59]. V oblasti nekrózy by neměly být zachytitelná žádná echa, protože přítomnost bublin, vzhledem k blood-pool distribuci KL, značí přítomnost cév a tím i neošetřené tkáně. Připustit lze jen ojedinělá echa z bublin, které mohou v malém množství uniknout z termálně poškozené stěny cévy. V okolí nekrózy se při první kontrole po výkonu může objevit hyperechogenní lem, který je dán zánětlivou reakcí v okolí nekrózy, která způsobí lokální rozšíření cév; některé z nich mohou být i termálně poškozené a dochází z nich k úniku mikrobublin KL do okolní tkáně. Tento lem má typický vzhled, je pravidelné šíře a obklopuje celý obvod nekrózy. Ve srovnání s CT či MR je periablační lem na CEUS obvykle menší, KL s blood-pool distribucí zobrazuje jen zmnožené cévy, na rozdíl od KL používaných na CT a MR, které difundují poškozenou stěnou cévy do okolí (obr. 11) [23].

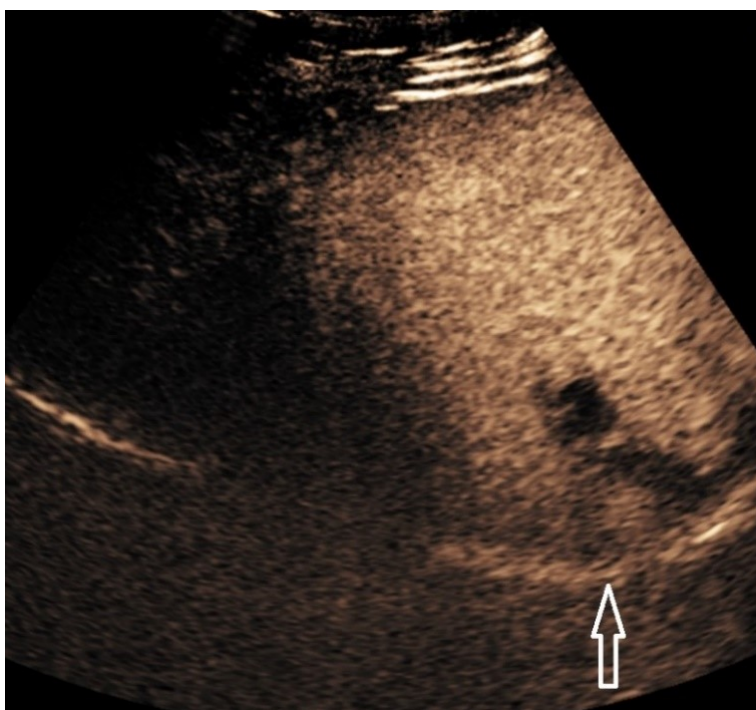


Obr. 11 - Nekróza po RFA je anechogenní, v její periferii je patrný hyperechogenní symetrický lem, který je v krátkém časovém odstupu od výkonu známkou hyperemie při okraji nekrózy (označeno šipkami).

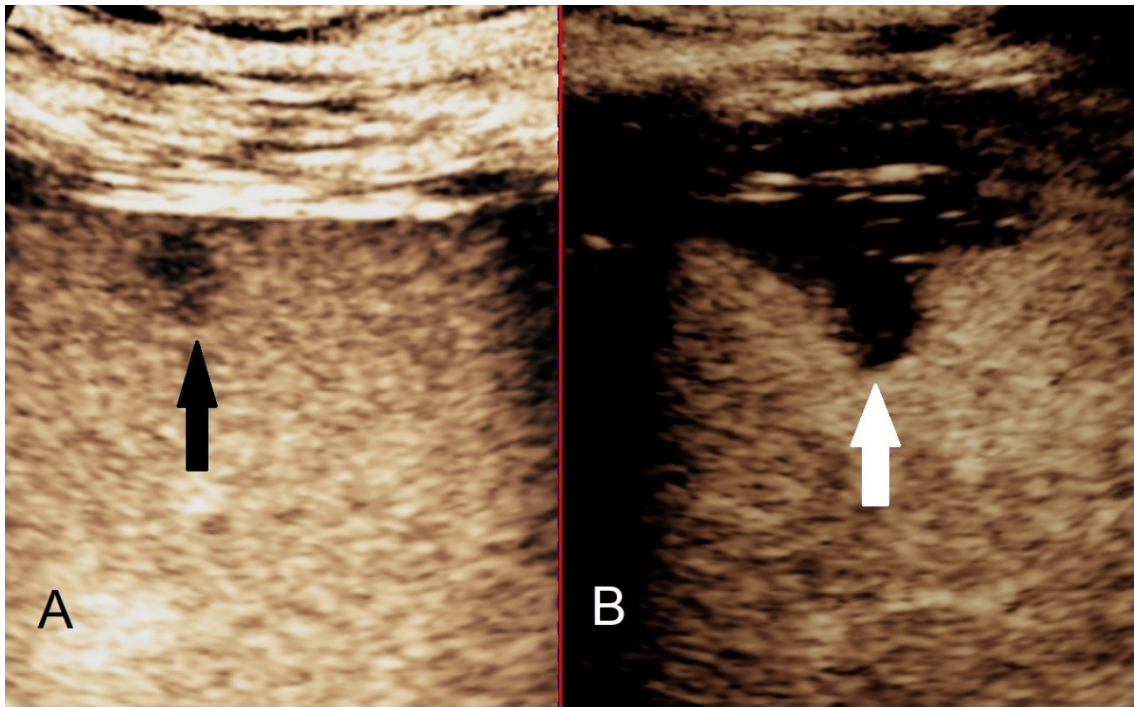
2.4.2.2 Nonablace

Známkou nekompletního ošetření je zachování části či celého nádoru či nekompletní překrytí ablační zónou s nedostatečným bezpečnostním lemem (obr. 12). Příčinou může být komplikovaný přístup, nesprávné cílení elektrody, ochlazení tkáně v okolí cévy či atypická tepelná vodivost jaterní tkáně (obr. 13, 14 a 15).

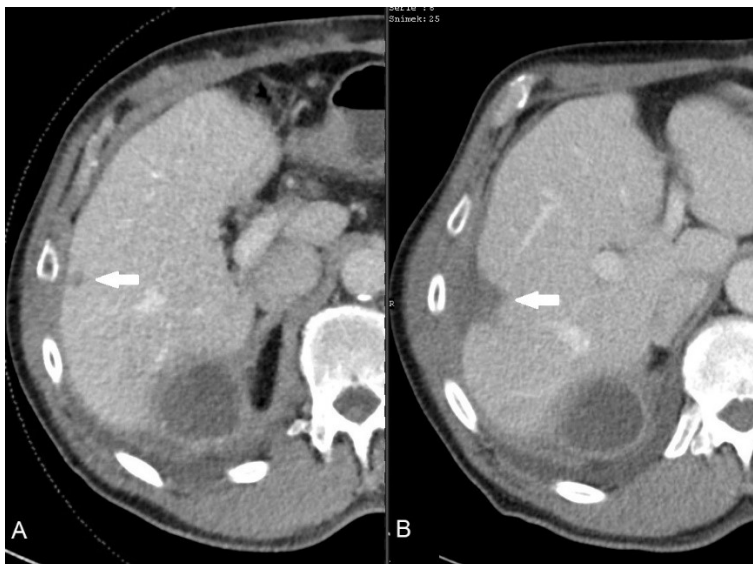
Ne vždy však musí nedostatečný bezpečnostní lem znamenat neúspěch ablace. U některých typů HCC v terénu cirhózy se můžeme setkat s tzv. příznakem „trouby“, pro nějž se používá anglický název „oven effect“, což znamená, že nízká vodivost okolní tkáně zvýší teplotu v nádoru a tím potencuje efekt ablace v tumoru na úkor jeho okolí [38].



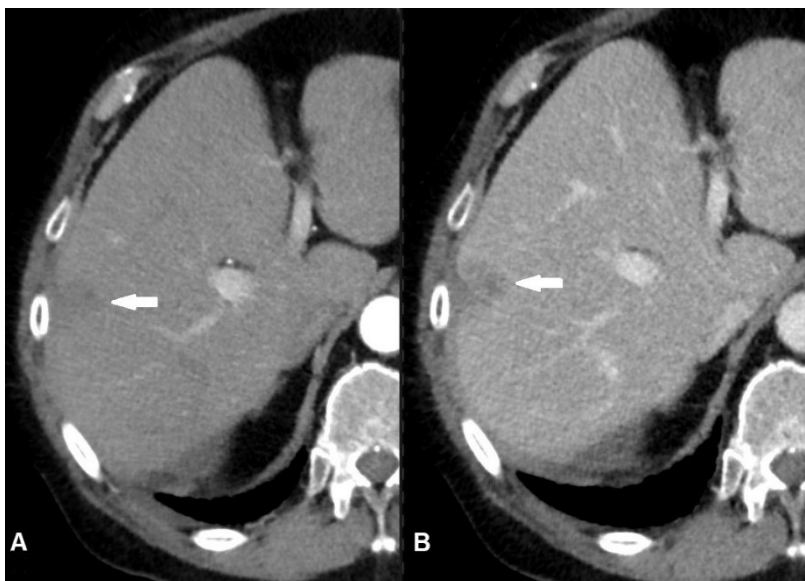
Obr. 12 - Metastáza karcinomu prsu ošetřená RFA, na CEUS 48 hodin po výkonu je patrné neošetřené ložisko a nekróza nepravidelného, atypicky protáhlého tvaru, která leží v bezprostřední blízkosti neošetřeného nádoru (označen šipkou).



Obr. 13 – A - CEUS vyšetření provedené před zahájením RFA, drobná, povrchově uložená metastáza KRK, která je v portální fázi hypoechogenní oproti normálnímu jaternímu parenchymu (černá šipka). B - Kontrola 48 hodin po RFA, ložisko překryto nekrózou, bezpečnostní lem však nedostatečný (bílá šipka).



Obr. 14 - Stejný pacient, CT obraz v portální fázi. A - drobné hypodenzní ložisko v S6 subkapsulárně odpovídající metastáze KRK (šipka). B - 48 hodin po výkonu, hypodenzní nekróza ložisko překrývá s minimálním bezpečnostním lem (šipka). Drobný subkapsulární hematoma.



Obr. 15 - Stejný pacient 6 měsíců po výkonu. V CT obraze je zřejmá pozdní recidiva, která vznikla při okraji nekrózy po RFA. A - arteriální fáze, B -portální fáze (bílé šipky).

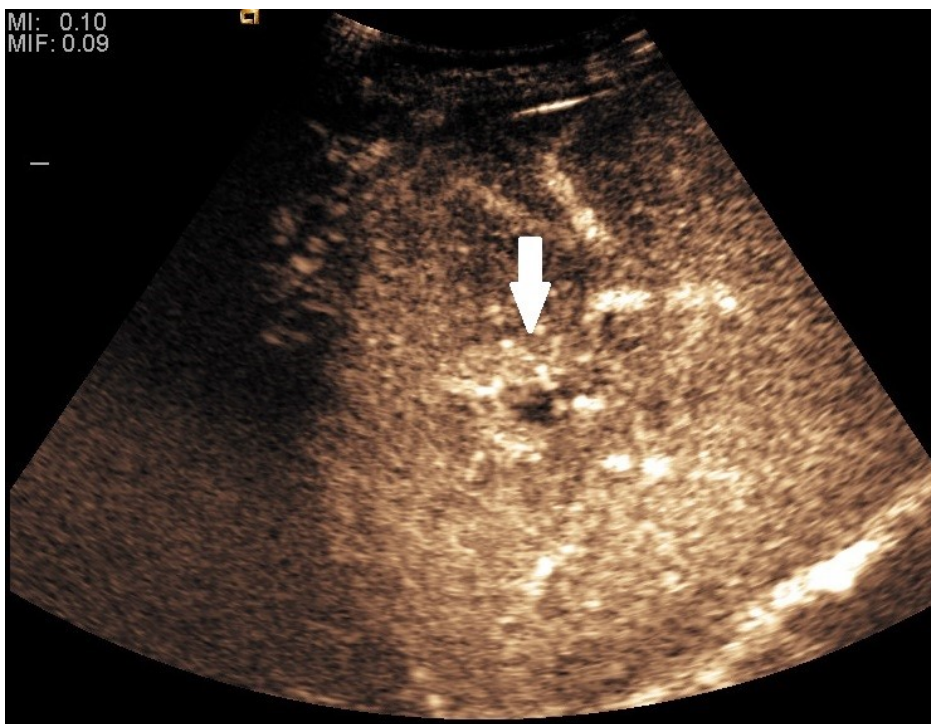
Vzhled rezidua tumoru v obraze CEUS závisí na typu nádoru a jeho vzhled je podobný nádoru před léčbou [60].

2.4.2.3 Lokální recidiva

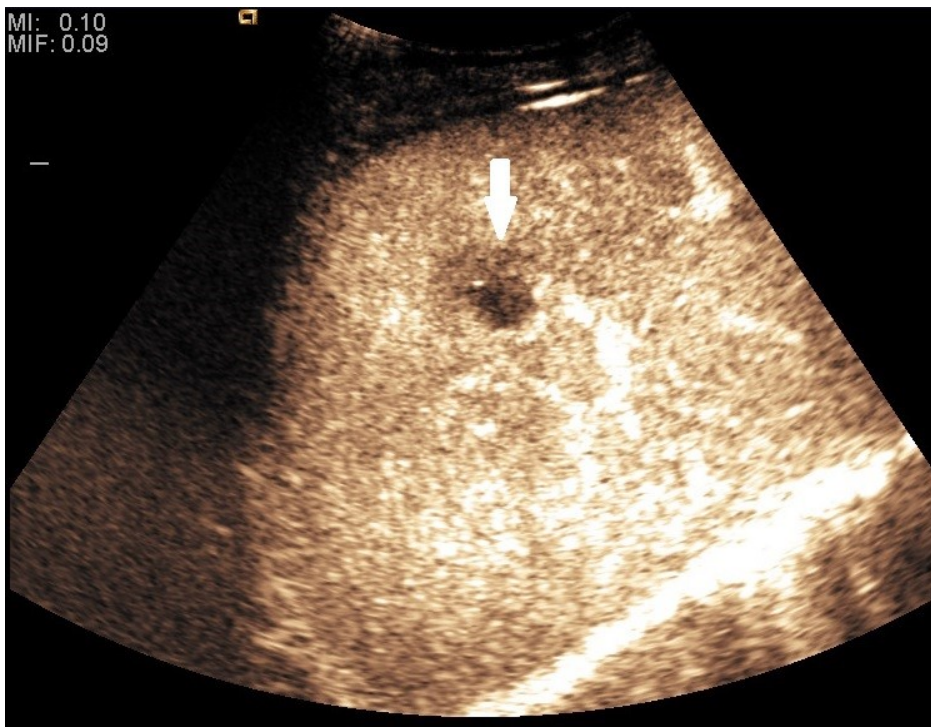
Na další kontrolách po výkonu sledujeme vzhled nekrózy. V ideálním případě by se nekróza měla postupně zmenšovat. Její obrys by měl být ostrý a tvar podobný obrazu po výkonu. Při okraji nekrózy by se po aplikaci KL nemělo objevovat ložiskové sycení či vymývání. Podezření z recidivy vyvolává také změna tvaru nekrózy a neostrá kontura nekrózy. Nové objevení bublin v anechogenní nekróze je rovněž známkou recidivy (obr. 16). Pokud se recidiva objeví do 3. měsíce po ablačním výkonu hovoříme o časně recidivě později pak o pozdní recidivě (obr. 17, 18 a 19).



Obr. 16 - Okrsek syčení v nekróze po RFA jako známka recidivy.



Obr. 18 – Anechogenní oblast v místě nekrózy po RFA v minulosti, která je lemována hyperechogenním nepravidelným lemem sytící se tkáně objevující se v arteriální fázi. Jedná se o pozdní recidivu při okraji nekrózy (označeno šipkou)



Obr. 19 - Stejné vyšetření, v portovenózní fázi je zřejmé vymývání v místě recidivy projevující se jako hypoechogenní ložisko lemující okraj nekrózy (označeno šipkou).

2.4.2.4 Shrnutí a východisko práce

Radiofrekvenční ablace je metoda lokoregionální léčby užívaná k ošetření primárních i sekundárních jaterních nádorů. Úspěšná léčba vyžaduje kvalitní diagnostiku. Metodou, která se zdá být výhodná k plánování a provedení RFA a sledování jejího efektu, je CEUS. V České republice je zatím CEUS u lokoregionální léčby plošně nevyužívá a proto jsme se rozhodli touto prací detailně zmapovat aspekty využití CEUS v klinické praxi a kvantifikovat jeho diagnostický potenciál.

3. Vlastní výzkum

3.1. Cíl práce

1) Srovnat výsledky CEUS a CT

Srovnali jsme výsledky CEUS s CT provedeným ve stejném čase s cílem posoudit schopnost CEUS detekovat reziduum nádoru ve srovnání s CT, které je v současnosti nejčastěji používanou metodou. Zároveň jsme provedli srovnání výsledků CEUS a CT provedených 48 hodin od RFA s vyšetřením provedeným za 3 měsíce od výkonu, kde jsme testovali schopnost obou metod bezpečně odhalit nonablaci.

2) Zařadit CEUS jako standardní součást procedury

RFA

Nemocní trpící primárním jaterním nádorem či generalizací nádoru do jater podstupují často opakované léčebné procedury a v mezidobí jsou intenzivně sledování prostřednictvím zobrazovacích metod s cílem časně odhalit eventuální recidivu nádoru. Proto podstupují četné CT kontroly a jsou zatíženi velkou dávkou radiace. Kompletní náhrada CT diagnostiky MR není v současné době možná z důvodu ceny a dostupnosti vyšetření, a také někteří nemocní nemohou MR podstoupit z důvodu kontraindikací. Jako vhodná alternativa CT je nabízí CEUS. Dle našich vědomostí je v České republice CEUS prováděn jen na několika pracovištích. Obvykle se však jedná o diagnostiku ložiskových lézí jater. Zkušenosti s tímto vyšetřením jsem čerpala z literatury, praxe a ze své stáže na pracovišti v Itálii, které bylo specializováno na lokoregionální léčbu jaterních nádorů pod US kontrolou a monitoraci po výkonu s použitím CEUS. Během mého studia se mi podařilo implementovat CEUS do protokolu perkutánní RFA a snažíme se jej implementovat i do procesu dlouhodobého sledování nemocných po léčbě RFA perkutánní i otevřenou cestou.

3.2 Metodika

3.2.1 Soubor pacientů

Do sledování jsme zařadili všechny pacienty, kteří podstoupili v letech 2014-2018 ošetření jaterního nádoru perkutánní RFA na našem pracovišti. Během období sledování bylo provedeno ošetření 93 ložisek u 73 pacientů. U 55 nemocných bylo ošetřeno jedno ložisko, u 14 byly synchronně či metachronně ošetřena 2 ložiska, u 2 osob tři ložiska a jedenkrát 4 ložiska. V souboru bylo 51 mužů, průměrný věk 69,7 let (52- 85 let) a 22 žen, průměrný věk 61,9 let (30- 77 let). Ve skupině mužů byly nejčastějším ošetřeným nádorem metastázy KRK a to u 35 osob, 13 mužů bylo léčeno s HCC a u 3 byla ošetřena metastáza tumoru plic. Ve skupině žen byly nejčastější metastázy KRK u 9 pacientek, metastázy karcinomu prsu u 8 žen. HCC byl ošetřen u jedné pacientky a ve 3 případech cholangiocelulární tumor, jedna žena trpěla metastázou karcinomu tonzily.

Na základě vstupního CEUS vyšetření byly ze souboru vyjmuti nemocní, kteří neměli ošetřovaný nádor sonograficky dostupný, jednalo se o 12 lézí. Ostatních 81 lézí bylo dále sledováno prostřednictvím CEUS a výsledky byly zpracovány.

3.2.2 Technika vyšetření

CEUS bylo provedeno ráno v den výkonu a poté 48 hodin po něm na přístrojích Acuson S 2000 (Siemens, Erlangen, Německo) či Aplio 500 (Toshiba, Tokyo, Japonsko) jedním ze dvou radiologů (EK autor práce, HM vedoucí práce). Kontrastní látka SonoVue byla aplikovaná v dávce 2,4 ml do periferní žíly se záplachem 10 ml fyziologického roztoku rychlostí přibližně 1- 2 ml/s. Sycení ložiska bylo sledováno kontinuálně od počátku aplikace KL po dobu minimálně 120 s a poté přerušovaně po dobu 5 minut. Po zobrazení prvních mikrobublin jsme zahájili natáčení videosmyčky v délce 60- 90 s, která byla archivována do PACS pro potřebu dalšího hodnocení. V případě nejasnosti či nálezu dalších ložisek byla aplikace KL opakována. Ve venózní fázi bylo doplněno vyšetření

celých jater k vyloučení dalších ložisek. Po ukončení vyšetření byla archivovaná videosmyčka znovu prohlédnuta a byla provedena potřebná měření.

CT vyšetření bylo prováděno 48 hodin od výkonu na multidetektorovém CT přístroji Somatom Definition Flash (Siemens, Erlangen, Německo). Po intravenózní aplikaci 60- 100 ml jodové KL Iomeron 350 (Bracco, Miláno, Itálie), s obsahem 350 mg jódu na ml a záplachu 100 ml fyziologického roztoku, bylo provedeno vyšetření v rozsahu od bránice po symfýzu v arteriální a venózní fázi. Skenování arteriální fáze bylo zahájeno 5 s po dosažení denzity 100 HU v abdominální aortě (bolus tracking) a portální fáze začala 35 s po skončení arteriální fáze.

3.2.3 Metodika hodnocení

Cílem vstupního vyšetření bylo zjištění viditelnosti ložiska, které bylo plánováno ošetřit. K hodnocení byla použita 3-stupňová škála: 1 = výborná viditelnost po celou dobu sledování sycení kontrastní látkou, 2 = středně dobrá viditelnost, tzn. ložisko během některých fází dechového cyklu mizí, nejčastěji za stínem žebra, 3 = ložisko není dobře viditelné. U ložisek hodnocených jako 1 a 2 byla měřena velikost nádoru, popsána přesná poloha a charakteristika sycení kontrastní látkou pro potřebu plánování ablačního výkonu a následného sledování.

Informace byly zaznamenány pro potřebu budoucího sledování a byla pořízena obrazová dokumentace s měřením ložisek. Ložiska hodnocená jako 3 jsme dále sonograficky nesledovali a efekt ablace byl následně monitorován CT či jinou zobrazovací metodou. Tito pacienti byli vyřazeni ze souboru. Měření velikosti ložiska bylo provedeno v rovině optimálního zobrazení v nejdelším rozměru a v rozměru na něj kolmém.

U nádorů dobře zobrazitelných na vstupním vyšetření jsme provedli 48 hodin po výkonu kontrolní CEUS. Cílem bylo posoudit, velikost vzniklé nekrózy a vyloučit přítomnosti rezidua nádoru. Velikost nekrózy jsme měřili v nejdelším rozměru a v rozměru na něj kolmém. V případě přítomnosti rezidua nádorové

tkáně bylo provedeno měření jeho velikosti stejným způsobem. Zároveň bylo u všech ošetřených pacientů provedeno kontrolní CT v časovém odstupu 48 hodin od výkonu. CT obrazy byly hodnoceny nezávisle na hodnocení CEUS jiným radiologem. Retrospektivně, při zpracování statistiky pro potřebu této studie, bylo provedeno druhé čtení CT se zaměřením na hodnocení parametrů studie. Na CT bylo provedeno měření velikosti nekrózy v axiální rovině v největším rozměru a v rozměru na něj kolmém. Posuzován byl vztah nekrózy k původnímu ložisku s cílem zhodnotit, zda je nádor ošetřen s dostatečným bezpečnostním lemem. V případě detekce rezidua nádoru bylo provedeno měření rozsahu sytící se nádorové tkáně v nejdelším axiálním rozměru a v rozměru na něj kolmém. U nemocných alergických na jodovou kontrastní látku bylo provedeno MR vyšetření.

Další kontroly byly prováděny většinou prostřednictvím CT, v některých případech bylo doplněno MR či CEUS. Měření u všech vyšetření probíhalo výše popisovaným způsobem.

3.2.4 Statistické zpracování

Pro vyhodnocení diagnostické přesnosti CEUS a CT byly použity standardní ukazatele, tj. senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota (PPH), negativní prediktivní hodnota (NPH) a celková přesnost metody; vyhodnocení bylo provedeno pomocí online kalkulátoru MedCalc [30].

Statistická významnost pozorovaných rozdílů v těchto ukazatelích byla testována Fischerovým přesným testem nad příslušnou kontingenční tabulkou.

Rozměry nekrózy zjištěné pomocí CEUS byly porovnávány s rozměry zjištěnými CT Wilcoxonovým párovým testem. Systematické odchylky CEUS od CT v delším a kratším rozměru byly porovnány stejnou metodou.

Statistická analýza byla provedena v programu Statistica (verze 12 Cz, Statsoft Inc., www.statsoft.cz), všechny uvedené p hodnoty jsou oboustranné a hladina významnosti byla zvolena $\alpha = 0,05$.

3.3 Výsledky

1) Lokalizace ošetřených ložisek

Na vstupním vyšetření nebylo sonograficky dobře dostupných 12 ložisek, což je 14 % ze všech vyšetřených lézí. Většina nedostupných nádorů se nacházela v horních segmentech pravého jaterního laloku anebo v horní polovině 4. jaterního segmentu (S4). Jednalo se o 10 lézí, což činí 77 % nedostupných ložisek. Z celkového počtu vyšetřených ložisek bylo nejvíce nedostupných ložisek v S8 a to 5 což činí 26 % ložisek v tomto segmentu, následně v S4 tři, což činí 18 %. V levém laloku jsme naopak dobře viděli všechna nádorová ložiska (tabulka 3.1).

Tabulka 3.1 - Viditelnost ložisek dle lokalizace.

segment	viditelnost 1	viditelnost 2	viditelnost 3	celkem
8	12 (63 %)	2 (11 %)	5 (26 %)	19
7	17 (77 %)	3 (14 %)	2 (9 %)	22
6	14 (78 %)	2 (11 %)	2 (11 %)	18
5	8 (88 %)	1 (12%)	0 (0 %)	9
4a	7 (64 %)	1 (9 %)	3 (27 %)	11
4b	6 (100 %)	0	0	6
3+2+1	7 (88 %)	1 (12 %)	0 (0 %)	8
celkem	71 (76 %)	10 (10 %)	12 (14 %)	93

Pokud soubor rozdělíme podle lokalizace ložisek na horní segmenty pravého jaterního laloku, kde je předpoklad horší sonografické dostupnosti (segmenty 7 + 8 + 4a), pak ošetřených ložisek bylo 52, z toho sonograficky nedostupných bylo 10, což činí 19 %. V dolních segmentech pravého jaterního laloku (segmenty 5 + 6 + 4b) bylo ošetřeno 33 ložisek, z toho sonograficky

nedostupná byla 2, což je 6 %. V levém jaterním laloku a 1. jaterním segmentu bylo ošetřeno 8 lézí a všechny byla sonograficky dostupné.

2) Hodnocení schopnosti CEUS detekovat přítomnost viabilní nádorové tkáně při okraji nekrózy po RFA.

Ke srovnání výsledků CEUS a CT jsme použili data ze všech vyšetření 48 hodin od výkonu a přidali jsme výsledky i dalších vyšetření v rámci dlouhodobé monitorace po RFA, kdy byly provedeny v krátkém časovém odstupu (max. 2 týdny) kontroly CEUS a CT (ve 4 případech nemocných s alergií na jodovou KL bylo provedeno srovnání s MR). Náš soubor zahrnuje 105 ložisek. Hodnotili jsme schopnost CEUS detekovat reziduum či recidivu jaterního nádoru v terénu změn po RFA a výsledky jsme srovnali s nálezem CT, které je pro potřebu této práce vnímáno jako referenční hodnota (tabulka 3.2).

Tabulka 3.2 - Hodnocení schopnosti CEUS detekovat reziduum nádoru po léčbě, srovnáváno s výsledkem CT, které pro potřebu tohoto výpočtu považováno za referenční hodnotu.

Test	Reziduum přítomno	Reziduum nepřítomno	Celkem
Pozitivní	17	2	19
Negativní	5	81	86
Celkem	22	83	105
	Hodnota	95% CI (interval spolehlivosti)	
Senzitivita	77,27 %	54,63 %-92,18 %	
Specifická	97,59 %	91,57 %-99,71 %	
PPH	89,47 %	67,97 %-97,15 %	
NPH	94,19 %	88,22 %-97,22 %	
Přesnost metody	93,33 %	86,75 %-97,28 %	

2.1) Hodnocení dle lokalizace ložiska

Dále jsme hodnotili schopnost detekce rezidua prostřednictvím CEUS vůči CT dle lokalizace ložisek. Léze jsme podle lokalizace rozdělili na tři skupiny: horní segmenty pravého jaterního laloku, kam řadíme segmenty 7, 8 a segment 4a, dolní segmenty pravého jaterního laloku kam řadíme segmenty 5, 6 a segment 4b a levý jaterní lalok se segmenty 2, 3 a 1 (tabulka 3.3.1, 3.3.2, 3.4.1, 3.4.2, 3.5.1, 3.5.2).

Tabulka 3.3.1 - Čtyřpolní tabulka pro hodnocení schopnosti CEUS detekovat reziduum nádoru po léčbě, horní segmenty pravého jaterního laloku

Test	Reziduum přítomno	Reziduum nepřítomno	Celkem
Pozitivní	14	1	15
Negativní	3	34	37
Celkem	17	35	52

Tabulka 3.3.2 - Statistické zhodnocení dat z tabulky 3.3.1

	Hodnota	95% CI
Senzitivita	82,35 %	56,57 % - 96,20 %
Specifická	97,14 %	85,08 % - 99,93 %
PPH	93,33 %	66,7% - 98,99 %
NPH	91,89 %	80,21 % - 96,94 %
Přesnost metody	92,31 %	81,46 % - 97,86 %

Tabulka 3.4.1 – Čtyřpolní tabulka pro hodnocení schopnosti CEUS detekovat reziduum nádoru po léčbě, dolní segmenty pravého jaterního laloku

Test	Reziduum přítomno	Reziduum nepřítomno	Celkem
Pozitivní	2	1	3
Negativní	2	37	39
Celkem	4	38	42

Tabulka 3.4.2 - Statistické zhodnocení dat z tabulky 3.4.1

	Hodnota	95% CI
Senzitivita	50,00 %	6,76 % - 93,24 %
Specifická	97,37 %	86,19 % - 99,93 %
PPH	66,67 %	18,62 % - 94,59 %
NPH	94,87 %	87,40 % - 98,01 %
Přesnost metody	92,86 %	80,52 % - 98,50 %

Tabulka 3.5.1 – Čtyřpolní tabulka pro hodnocení schopnosti CEUS detekovat reziduum nádoru po léčbě, ložiska v levém jaterním laloku

Test	Reziduum přítomno	Reziduum nepřítomno	Celkem
Pozitivní	1	0	1
Negativní	0	10	10
Celkem	1	10	11

Tabulka 3.5.2 - Statistické zhodnocení dat z tabulky 3.5.1

	Hodnota	95% CI
Senzitivita	100 %	2,50 % - 100,00 %
Specifická	100 %	69,15 % – 100,00 %
PPH	100 %	-
NPH	100 %	-
Přesnost	100 %	71,51 %- 100,00 %

Pomocí Fisherova přesného testu jsme zjišťovali, zda se liší senzitivita a specifická metoda v závislosti na lokalizaci vyšetřované léze. Výsledek pro senzitivitu je $p = 0,404$ a specifickou $p = 1$, z toho vyplývá, že rozdíl není statisticky významný.

2.2) Hodnocení dle základní diagnózy

Dělíme-li soubor dle diagnózy, můžeme rozdělit na skupinu metastáz KRK, HCC a metastáz karcinomu prsu. Ostatní diagnózy byly v souboru zastoupeny jen ojediněle, a tudíž je nelze statisticky hodnotit (tabulka 3.6.1, 3.6.2, 3.7.1, 3.7.2, 3.8.1, 3.8.2)

Tabulka 3.6.1 - Čtyřpolní tabulka pro hodnocení schopnosti CEUS detekovat reziduum nádoru po léčbě ve skupině ošetřených metastáz KRK

Test	Reziduum přítomno	Reziduum nepřítomno	Celkem
Pozitivní	10	1	11
Negativní	2	51	53
Celkem	12	52	64

Tabulka 3.6.2 - Statistické zhodnocení dat z tabulky 3.6.1

	Hodnota	95% CI
Senzitivita	83,33 %	51,59 % - 97,91 %
Specifická	98,08 %	89,74 % - 99,95 %
PPH	90,91 %	58,54 % - 98,61 %
NPH	96,23 %	87,79 % - 98,91 %
Přesnost metody	95,31 %	86,91 % - 99,02 %

Tabulka 3.7.1 - Čtyřpolní tabulka pro hodnocení schopnosti CEUS detekovat reziduum nádoru po léčbě ve skupině ošetřených HCC

Test	Reziduum přítomno	Reziduum nepřítomno	Celkem
Pozitivní	1	0	1
Negativní	2	13	15
Celkem	3	13	16

Tabulka 3.7.2 - Statistické zhodnocení dat z tabulky 3.7.1

	Hodnota	95%CI
Senzitivita	33,33 %	0,84 % - 90,57 %
Specifická	100,00 %	75,29 % - 100,00 %
PPH	100,00 %	-
NPH	86,67 %	74,49 % - 93,54 %
Přesnost metody	87,50 %	61,65 % - 98,45 %

Tabulka 3.8.1 - Čtyřpolní tabulka pro hodnocení schopnosti CEUS detekovat reziduum nádoru po léčbě ve skupině ošetřených metastáz karcinomu prsu

Test	Reziduum přítomno	Reziduum nepřítomno	Celkem
Pozitivní	5	0	5
Negativní	1	9	10
Celkem	6	9	15

Tabulka 3.8.2 - Statistické zhodnocení dat z tabulky 3.8.1

	Hodnota	95%CI
Senzitivita	83,33 %	35,88 % - 99,58 %
Specifická	100,00 %	66,37 % - 100,00 %
PPH	100,00 %	-
NPH	90,00 %	60,06 % - 98,18 %
Přesnost metody	93,33 %	68,05 % - 99,83 %

Pomocí Fisherova přesného testu jsme zjišťovali, zda se liší senzitivita a specifická metody v závislosti histologické diagnóze ošetřeného ložiska.

Výsledek pro senzitivitu je $p = 0.213$ a specificku $p = 1$, z toho vyplývá, že ani v tomto případě není rozdíl statisticky významný.

3) Hodnocení schopnosti CEUS a CT provedených 48 hodin po ablaci detekovat reziduum nádorové tkáně

Výsledky z CEUS a CT provedených 48 hodin po výkonu jsme porovnali s kontrolním CT vyšetřením 3 měsíce od výkonu. Snažili jsme se zhodnotit jak přesně dokážou obě metody vyloučit vznik časné recidivy (tabulka 3.9.1, 3.9.2).

Tabulka 3.9 – Čtyřpolní tabulka pro hodnocení schopnosti CEUS a CT provedených 48 hodin po výkonu detekovat reziduum, srovnání s CT provedeným 3 měsíce od výkonu

Test	CEUS			CT		
	Reziduum přítomno	Reziduum nepřítomno	Celkem	Reziduum přítomno	Reziduum nepřítomno	Celkem
Pozitivní	10	2	12	13	2	15
Negativní	9	60	69	6	60	66
Celkem	19	62	81	19	62	81

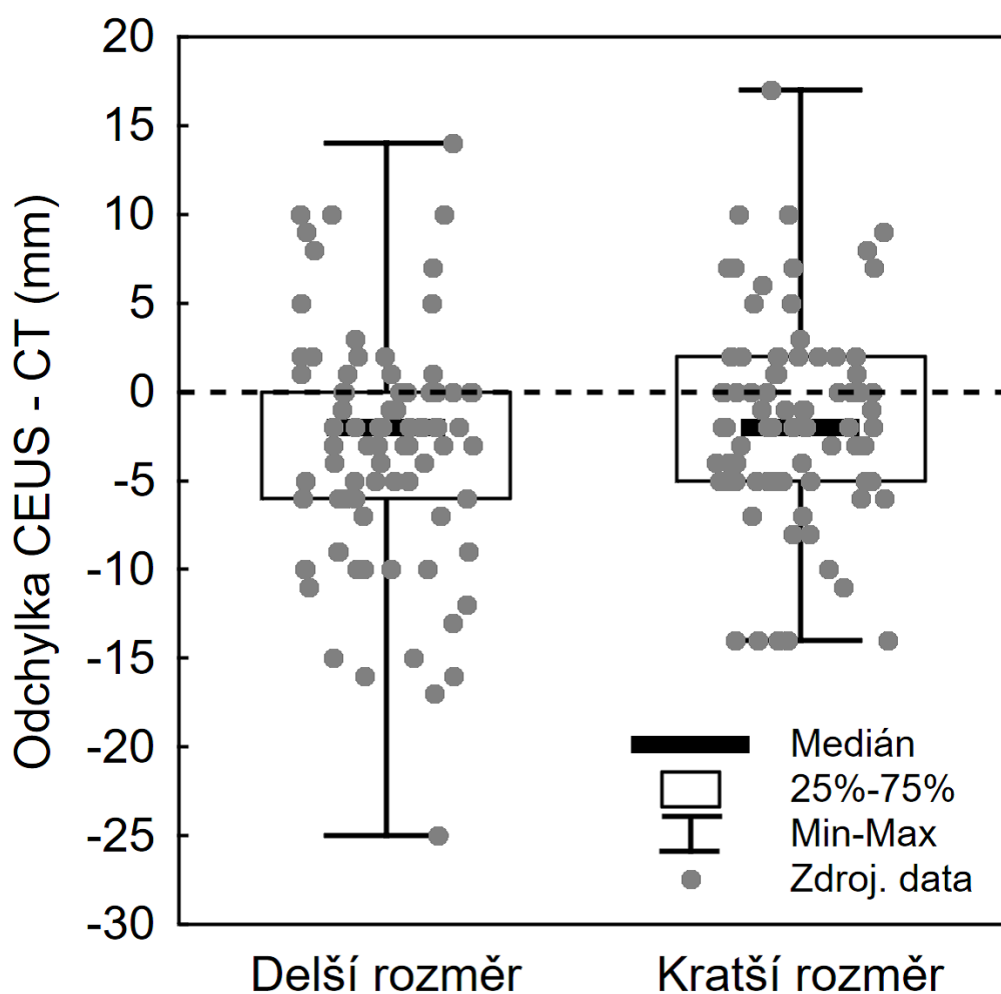
Tabulka 3.9.2 - Statistické zhodnocení dat z tabulky 3.9.1

	CEUS		CT	
	Hodnota	95% CI	Hodnota	95% CI
Senzitivita	52,63 %	28,86 % - 75,55 %	68,42 %	43,45 % - 87,42%
Specifickita	96,77 %	88,83 % - 99,61 %	96,77 %	88,83 % - 99,61 %
PPV	83,33 %	54,51 % - 95,43 %	86,67 %	61,65 % - 96,33 %
NPV	86,96 %	80,55 % - 91,48 %	90,91 %	83,74 % - 95,10 %
Přesnost metody	86,42 %	77,00 % - 93,02 %	90,12 %	81,46 % - 95,64 %

Testujeme-li, zda se liší senzitivita a specifickita CEUS a CT pomocí Fischerova přesného testu, zjišťujeme p hodnotu 0,508, tedy rozdíl není statisticky významný.

4) Odchylka v měření velikosti nekrózy pomocí CEUS a CT bezprostředně po léčbě.

Za použití Wilcoxonova párového testu byly porovnány rozměry nekróz získané měřeními na CEUS s rozměry získanými na CT. Výpočet byl proveden zvlášť pro dlouhý a pro krátký rozměr (graf 1).



Graf 1 - na ose y je vyjádřena odchylka (v mm) naměřených hodnot velikosti nekrózy na CEUS ve srovnání s CT.

Bylo provedeno 72 platných měření. Při hodnocení maximálního rozměru nekrózy byla p -hodnota $< 0,001$, při měření menšího rozměru bylo $p = 0,01$. Výsledek je signifikantní a z grafu vynesných odchylek vidíme, že CEUS má

v obou rozměrech statisticky významnou tendenci udávat menší velikost nekrózy než CT. Tento rozdíl je u kratšího rozměru menší než u delšího rozměru, z čehož se lze domnívat, že na CEUS se zdají být ložiska více sférická než na CT. To bylo testováno pomocí Wilcoxoova párového testu.

p -hodnota při srovnání maximálního a minimálního rozměru nekrózy u CEUS a CT byla 0,068. Výsledek je těsně nesignifikantní, nebylo prokázáno, že by podhodnocení asféricity ložiska u CEUS bylo statisticky významné.

5. Zkoumali jsme, zda se liší pravděpodobnost výskytu časné recidivy na kontrolním CT za 3 měsíce po ablaci v závislosti na rozdílu velikosti nekrózy a ošetřeného tumoru.

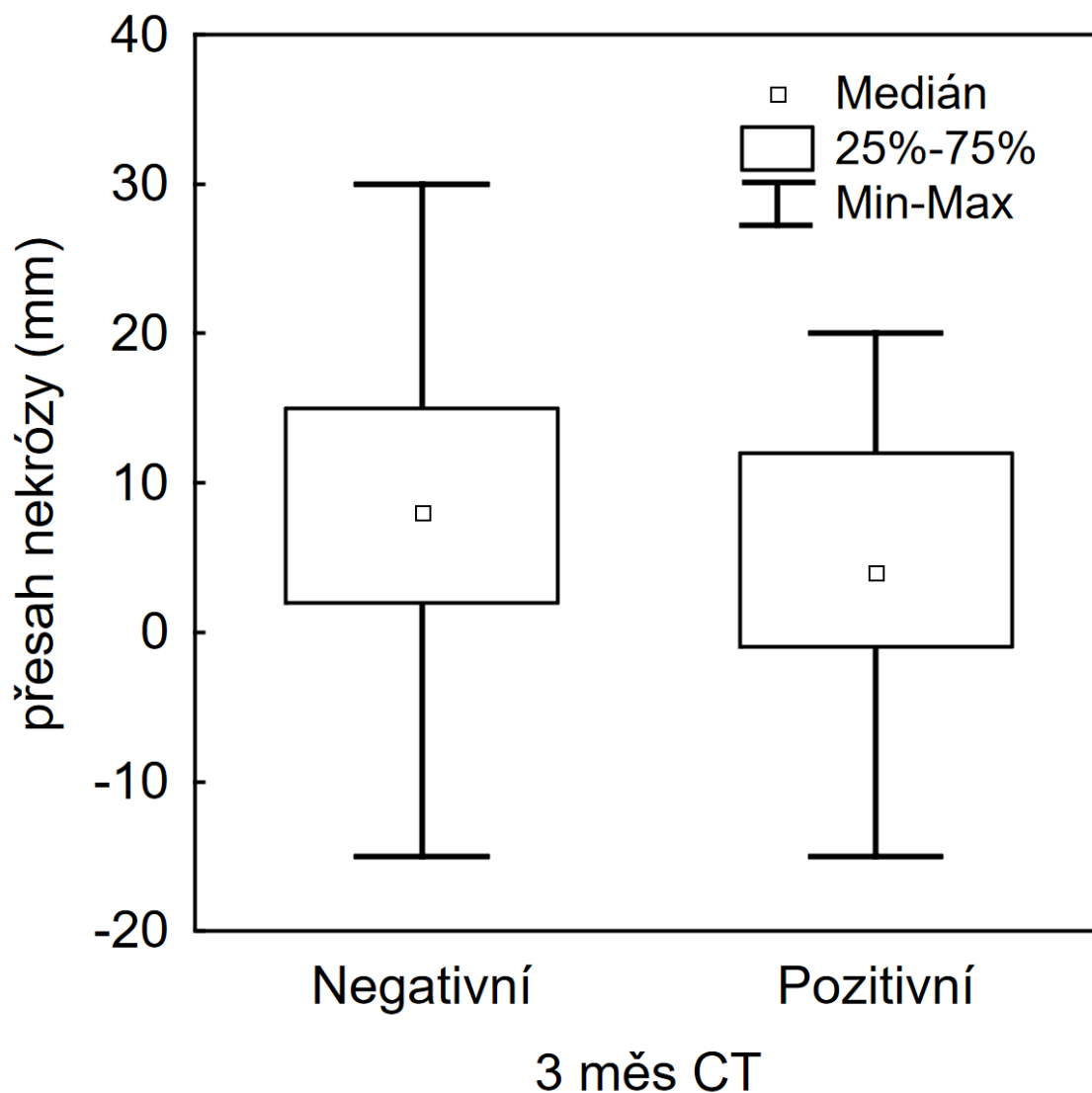
Soubor jsme rozdělili na skupinu s přesahem nekrózy na kontrolním vyšetření za 48 hodin ve všech rozměrech o minimálně 5mm přes okraje původního ložiska, a skupinu s menším přesahem nekrózy (tabulka 3.10). K hodnocení jsme použili výsledky z CT vyšetření.

Tabulka 3.10 – Hodnocení vztahu mezi rozsahem přesahu nekrózy přes okraj ošetřeného ložiska a výskytem rezidua na CT provedeném 3 měsíce od ablace

Nekróza na CT min o 5 mm větší než ložisko	CT za 3 měsíce negativní	CT za 3 měsíce pozitivní	součet	procenta
ano	40	9	49	18,4 %
ne	22	10	32	31,3 %
celkem	62	19	81	

Testujeme-li zda se liší výsledky obou skupin dle Fisherova přesného testu je výsledek $p = 0,193$, to znamená, že sice pozorujeme nižší úspěšnost léčby u ložisek, která byla překryta menší nekrózou vůči velikosti ošetřeného tumoru, výsledek však není statisticky významný.

Pokud se zaměříme jen na přesah menšího rozměru nekrózy vůči ošetřené lézi, jsou výsledky patrné v grafu č. 2.



Graf č.2 - Vvjádření přesahu nekrózy přes okraj ošetřeného ložiska zvlášť pro skupinu bez rezidua a skupinu s reziduem. Je zřejmé, že skupina bez rezidua má větší přesah nekrózy než skupina s reziduem.

Testujeme-li výsledky obou skupin, je p hodnota rovna 0,272, rozdíl tedy také není statisticky významný.

3.4 Diskuse

Harmonogram RFA na našem pracovišti zahrnuje vstupní CEUS, který je prováděn vždy ráno v den výkonu. Kromě charakteristiky sycení nádoru zjišťujeme jeho přesnou pozici pro potřebu dalšího sledování. Důležité je měření aktuální velikosti, protože mezi plánovacím vyšetřením a intervencí bývá odstup několika týdnů a může dojít k zvětšení nádoru. Znalost přesné velikosti tumoru je nutná pro volbu vhodného instrumentaria a plánování přístupu pro intervenci. Na základě vstupního CEUS se rozhodujeme mezi výkonem pod US či CT kontrolou.

K navigaci RFA používáme častěji CT. US navigaci využíváme v případě, kdy je nádor velmi dobře sonograficky dostupný a u mladých nemocných. Aplikaci echokonstrastní látky pro potřebu navigace zavedení ablační elektrody používáme vzácně. V případě podezření na nedokonalé ošetření nádoru provádíme kontrolu po výkonu za použití CT či CEUS. CEUS používáme v případě dobré dostupnosti u mladších pacientů, kteří dobře spolupracují, protože je nutné čekat minimálně 10 – 20 min po skončení výkonu, než dojde k vymizení plynu v ošetřované oblasti, který by způsoboval artefakty na CEUS. U hůře spolupracujících nemocných volíme rychlejší kontrolu za použití CT.

První kontrolu po léčbě provádíme 48 hodin od výkonu. Důvodem je předpoklad, že v této době je velikost nekrózy největší a že nekróze podlehy již všechny postižené buňky. Druhým důvodem je, že jsou pacienti hospitalizováni 2 dny po výkonu a kontrola se dělá na konci hospitalizace, jednak k posouzení efektu ablace, ale také k posouzení celkového stavu jater a k vyloučení komplikací po intervenci. Ze studie na zvířecím modelu je zřejmé, že právě 48 hodin po výkonu je čas, kdy je velikost nekrózy maximální a tedy se jeví jako nejvhodnější načasování první kontroly [68]. Přesto řada autorů uvádí načasování první kontroly po léčbě na 24 hodin po výkonu a jejich výsledky uvádějí výrazně nižší senzitivitu než prokazuje naše studie [6, 46, 61, 67]. Kratší odstup první kontroly může souviset i s kratším pobytem pacientů ve zdravotnickém zařízení.

Naši pacienti byli ošetřováni převážně pro metastatické postižení jater, které zahrnovalo především nemocné s KRK. Důvodem velkého množství ošetřených

metastáz KRK je vysoký výskyt tohoto onemocnění v České republice, která je na 5. místě na světě v incidenci KRK. Dále také časté metastazování KRK do jater, které jsou prvním orgánem implantace metastáz cestou portálního oběhu. Vliv má i omezená možnost chirurgické léčby, protože přibližně jen 20 % metastáz KRK do jater je chirurgicky řešitelných [64]. Druhou skupinou častěji řešených sekundárních jaterních nádorů byly metastázy karcinomu prsu. Přestože metastázy karcinomu prsu jsou považovány již za generalizované onemocnění, tak u mladých pacientek se solitární jaterní metastázou, má ošetření tohoto nádoru RFA příznivý vliv na délku přežití. Diagnóza HCC se v našem souboru objevila jen ve 20 %, což odpovídá nízké incidenci tohoto nádoru v naší populaci. Pro potřebu této práce jsme do sledování zahrnuli všechny léčené léze bez ohledu na základní diagnózu tumoru. Zároveň jsme zařadili i všechny velikosti nádorů, které se pohybovaly od 6 do 56 mm. Ošetření velkých tumorů RFA je považováno za paliativní, cytoredukční výkon. Z výše uvedeného vyplývá, že jsme pracovali s poměrně nehomogenním souborem. Zatímco HCC má výrazné arteriální syčení a ve venózní fázi se může chovat různě a může či nemusí vykazovat „vymývání“, metastázy se chovají různě v obou fázích, především v arteriální, kdy se mohou či nemusí výrazně sytit, zatímco ve venózní fázi se v různé míře „vymývají“. Proto je sledování metastáz složitější. Náš soubor se svou nehomogenitou liší od většiny publikovaných prací, které prezentují buď soubory nemocných s HCC [6, 46, 67] či s metastázami KRK [4].

Zřejmé je rovněž abnormální rozložení našeho souboru dle pozice ošetřované léze, protože převažují ložiska uložená v horních segmentech pravého jaterního laloku (segmenty 7 + 8 + 4a), kde je vzhledem k hloubce uložení horší sonografická dostupnost. Tato skutečnost se podílí na větším počtu nedostupných nádorů a předpokládáme, že ovlivňuje i úspěšnost léčby. Je to i důvod proč při navigaci perkutánních RFA výkonů na našem pracovišti preferujeme navigaci pod CT.

Podíváme-li se na naše výsledky z pohledu uložení ošetřeného nádoru je senzitivita pro horní segmenty pravého laloku vyšší než pro dolní. Tento výsledek se zdá být nelogický, neboť by se dalo spíše předpokládat, že ložiska uložená

v dolních segmentech, tedy blíže sondě budou lépe hodnotitelná. Přesnost metody vyšla v obou skupinách podobná. Z celkového počtu 22 reziduí či recidiv, které se v souboru vyskytly, bylo 17 pozitivních nálezů u nádorů v horních segmentech pravého laloku, přičemž 14 bylo správně detekováno. Jen 4 rezidua byla v dolních segmentech pravého jaterního laloku, přičemž CEUS správně popsal jen 2 rezidua. U ložisek uložených v levém jaterním laloku se v našem souboru vyskytlo jen jedno reziduum, které bylo CEUS správně odhaleno a tím vychází 100 % senzitivita i specificita. Rozdíl senzitivity a specificity CEUS ve srovnání s CT je v závislosti na poloze ložiska statisticky nevýznamný.

Pokud zkoumáme náš soubor z pohledu histologické diagnózy nádoru, pak ve skupině KRK a metastáz karcinomu prsu shodně vychází senzitivita 83,33 % a specificita 100 %. Ve skupině HCC byla prokázána jen 3 rezidua a z toho dvě nebyla CEUS správně rozpoznána, což způsobuje velmi nízkou hodnotu senzitivity a to 33,33 %, zatímco specificita je 100%. Výsledky přikládáme chybě malých čísel. V praxi jsme nezjistili, že by právě HCC byl hůře detekovatelný. Naopak charakteristika sycení HCC je poměrně výhodná pro detekci s použitím zobrazovacích metod, protože se intenzivně sytí v arteriální fázi, tedy v obraze CEUS je hyperechogenní a zároveň v porto-venózní fázi dochází k vymývání a tumor je relativně hypoechogenní ve srovnání s hyperechogenní okolní jaterní tkání.

Když jsme srovnali výsledky CEUS a CT provedených 48hodin po výkonu s výsledkem CT 3 měsíce po ablaci je zřejmé, že senzitivita CEUS je nižší. Pro CEUS je hodnota senzitivity 52.63% a pro CT 68.42% a specificita pro obě metody 96.77%. Naše výsledky jsou ve shodě s literárními zdroji, které udávají senzitivitu CEUS lehce nižší než senzitivitu CT [47, 63]. Lze zvažovat, že v některých případech je reziduum tumoru natolik malé, že není možno jej zobrazovacími metodami spolehlivě odhalit a projeví se až s časovým odstupem 3 měsíců. Tento faktor předpokládáme minimálně ve dvou případech, kdy byly obě metody shodně negativní, přestože na kontrolním vyšetření s odstupem 3 měsíců byla patrna recidiva.

Na horší hodnotitelnosti se může podílet i poloha rezidua vůči nekróze, protože v určité pozici vůči sondě může drobný okrsek okrajového sycení uniknout

pozornosti vyšetřujícího. Z tohoto pohledu má CT výhodu, protože je možné provést dodatečné rekonstrukce v různých rovinách. Naopak výhodou CEUS je možnost kontinuálně sledovat dynamiku sycení a při nejistotě nálezu opakovat aplikaci KL.

Pomýšlet na možnost nonablace lze někdy také z polohy nekrózy vůči ložisku, proto je důležité znát přesný vzhled ošetřovaného tumoru před léčbou. V některých případech může být rozhodnutí o překrytí nádoru nekrózou obtížné. Tato situace nastává především u nekróz, které mají výrazně nepravidelný tvar. Vliv může mít i horší přehlednost oblasti, například při interkostálním přístupu. Ovlivnit hodnocení může mít i periblační edém, který se projeví jako hyperechogenní prstenec kolem nekrózy a v některých případech bývá značně intenzivní, tak že může zakrýt drobné reziduum či naopak imitovat jeho přítomnost.

Nicméně i přes nižší senzitivitu CEUS vůči CT, prokázanou v našem souboru, je senzitivita obou metod provedených 48 hod od výkonu ve srovnání s nálezem CT za 3 měsíce výrazně vyšší než ukazují některé publikované studie. Například studie Vilana et al., která srovnávala CEUS a CT provedené 24 hodin po výkonu s CT zhotoveným za 1 měsíc po výkonu u pacientů léčených pro HCC, prokázala senzitivitu pro CEUS pouhých 27% a pro CT dokonce jen 20% [67]. Práce Meloni et al. uvádí senzitivitu CEUS bezprostředně po výkonu i kontrolního vyšetření 24 hod po výkonu 33% ve srovnání s vyšetřením za 3 měsíce, a senzitivitu CT 42% [46]. Domníváme se, že lepší výsledky našeho měření jsou ovlivněny odlišným načasováním vyšetření. Dle studie Wu et al. dosahuje nekróza 48 hodin po výkonu maximální velikost a proto je hodnocení v tomto období optimálním časem pro měření velikosti nekrózy, protože v tuto chvíli dosahuje maximální velikosti a ještě nezapočala úklidová reakce [68]. Naše kontrolní vyšetření CEUS i CT jsou provedeny přibližně 48 hodin od RFA, tedy během dopoledních hodin druhý den po výkonu [33].

Porovnáním naměřené velikosti nekróz po RFA na CEUS a CT je zřejmé, že CEUS udává systematicky menší rozměry ve srovnání s CT. Odchylna rozměrů je statisticky významná. Větší rozdíl je v naměřených hodnotách pro dlouhý rozměr ložiska než pro krátký. Avšak tento rozdíl není statisticky významný, tedy

nepotvrdila se hypotéza, že by mělo CEUS tendenci vnímat ložiska jako více sférická. Rozdíly v naměřených hodnotám si vysvětlujeme rozdílnou rovinou měření. Při měření velikosti nekrózy na CEUS málokdy měříme v přesně axiální rovině, která by byla shodná s CT. Abychom léčené ložisko dobře zobrazili, používáme většinou interkostální přístup, což se týká především lézí v pravém jaterním laloku. Při interkostálním přístupu jsme nuceni přizpůsobit rovinu sondy rovině průběhu mezižebního prostoru, tedy nezískáme přesně axiální rovinu. Při použití subkostálního přístupu rovněž přikládáme sondu šikmo a málokdy se podaří získat přesně axiální rovinu zobrazení. Obecně problematičtější přístup je k ložiskům v horních segmentech pravého jaterního laloku, obvykle nejhůře se vyšetřují léze v S4a a 8 jaterním segmentu, která jsou kryta chrupavčitými konci žeber.

Na závěr jsme se zaměřili na vztah mezi rozdílem velikosti tumoru a nekrózy. Zjišťovali jsme, zda je rozdíl v počtu reziduí a recidiv mezi skupinou s větším a menším přesahem nekrózy vůči velikosti původního ložiska. První skupinu tvořily léze s přesahem nekrózy o minimálně 5 mm ve všech rozměrech a druhou skupinu s méně než 5 mm lemem. U obou skupin jsme zjišťovali počet recidiv na CT 3 měsíce po léčbě. U první skupiny s větším přesahem nekrózy byl počet recidiv 18,4 % u skupiny s menším přesahem 31,3 %. Je zřejmý horší výsledek u skupiny s menším přesahem nekrózy, rozdíly mezi oběma skupinami však nejsou statisticky významné.

Z našich výsledků i našich zkušeností vyplývá, že CEUS je metoda, která je využitelná k sledování nemocných po RFA. Její výsledky jsou srovnatelné s CT. Výhodou CEUS je možnost kontinuálního sledování sycení tumoru či monitorace okolí nekrózy po ablaci nádoru. Další již zmiňované výhody jsou minimální zátěž pro pacienta, nízká cena vyšetření a možnost opakované aplikace KL v případě nutnosti. Nevýhodou pak subjektivita metody a závislost na poloze ložiska. CEUS se nám jeví jako metoda vhodná k předoperačnímu plánování a k první kontrole po léčbě, kterou je nejvhodnější dělat 48 hodin po výkonu, kdy je velikost nekrózy maximální. V časovém odstupu 48 hodin je pacient ještě hospitalizován po výkonu, takže v případě odhalení rezidua je možno časně plánovat opakování RFA procedury. Součástí první kontroly po léčbě by mělo být US celé dutiny

břišní k vyloučení komplikací v podobě krvácení či abscesu. V případě transpulmonálního přístupu doporučujeme současně doplnit i RTG plic, k vyloučení pneumothoraxu. Pokud pacient podstoupí současně CT vyšetření, RTG ani US celého břicha nedoplňujeme. V procesu dlouhodobého sledování nemocných s jaterním nádorem po RFA je ve shodě s doporučeními vhodné CEUS kombinovat s jinou zobrazovací metodou, tedy s CT či MR, protože CEUS má sice dobrou senzitivitu k odhalení rezidua či recidivy tumoru při okraji nekrózy po RFA, jeho senzitivita k detekci dalších ložisek v játrech je však nižší.

4. Závěr

Během mého studia se podařilo splnit cíl práce, kterým bylo rozšíření využití CEUS na sledování pacientů léčených pro maligní jaterní nádor RFA. Prokázali jsme, že senzitivita CEUS a CT v detekci rezidua jaterního nádoru po RFA je podobná.

Přestože výsledky naší práce prokazují mírně nižší senzitivitu CEUS oproti CT, lze CEUS považovat za použitelnou metodu. Důvod nižší senzitivity CEUS spatřujeme především v nehomogenním zastoupení pacientů s různými diagnózami, soubor zahrnoval všechny typy jaterních nádorů, tedy HCC, který z pohledu CEUS má predikovatelný obraz, tak i metastázy, které se v obraze CEUS chovají různě, což znesnadňuje diagnostiku eventuálního rezidua. Zároveň náš soubor obsahoval i ložiska různé velikosti. Dalším důvodem horšího výsledku CEUS může být převažující lokalizace ošetřovaných ložisek v horních segmentech pravého laloku, kde má US horší dostupnost. Předpokládáme i vliv celkové konstituce populace, která je ve střední Evropě odlišná od asijských zemí, odkud pochází řada studií využívající CEUS v diagnostice jaterních nádorů.

Velký benefit spatřujeme v minimální zátěži pro pacienta, příznivé ceně, snadné proveditelnosti, možnost opakování vyšetření v případě potřeby a dobré interpretovatelnosti výsledků. CEUS je vhodné zařadit do dlouhodobého sledování pacientů po ablaci ideálně v kombinaci s CT či MR.

5. Seznam použité literatury

1. Ahmed M, Brace CHL, Lee FT, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology* 2011;258:351-365.
2. Ahmed M. Image-guided tumor ablation: Standardization of terminology and reporting criteria – a 10-year update. *Radiology* 2014;273: 241-260.
3. Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound imaging: Basic principles, present situation and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20(42): 15549-15563.
4. Andreano A, Meneghel E, Bovo G, Ippolito D, Salvioni A, Filice C, Sironi S, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasound in planning thermal ablation of liver metastases: Should the hypervascular halo be included in the ablation volume? *J Ultrasound* 2010;13(4): 158-163.
5. Anvari A, Forsberg G, Samir AE. A primer on the physical principles of tissue harmonic imaging. *Radiographics* 2015;35(7):1955-1964.
6. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, De Maria M. Hepatocellular cancer response to radiofrequency tumor ablation: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2008;33:501-511.
7. Bester L, Meteling B, Boshell D, Chua TC, Morris DL. Transarterial chemoembolisation and radioembolisation for the treatment of primary liver cancer and secondary liver cancer: A review of the literature. *Journal of medical imaging and radiation oncology* 2014;58:341-352.
8. Bortolotto C, Macchi S, Veronese L, Dore R, Draghi F, Rossi S. Radiofrequency ablation of metastatic lesions from breast cancer. *J Ultrasound* 2012;15(3): 199-205.
9. Bosman FT. Colorectal cancer. *World cancer report 2017*. Lyon: International agency for research on cancer; 2014. Chapter 5.5: 392-401.
10. Bruix J, Llovet JM. Prognostic Prediction and Treatment Strategy in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2002;35(3): 519-524.
11. Bruix J, Sherman M, American association for the study of liver diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53: 1020-1022.

12. Charmorthy MR, Kalva SP. Liver-directed therapy for hepatic malignancies. *AJHO* 2016;12:14-21.
13. Chung YE, Kim KW, Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging, *Ultrasonography* 2015 Jan;34(1): 3-18.
14. Clasen S, Pereira PL. Magnetic resonance guidance for radiofrequency ablation of liver tumors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2008;27:421-433.
15. Claudon M, Dietrich CHF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012 a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2013, Vol. 39, No. 2, 187-210.
16. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekoli J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2): 187-196.
17. Dietrich CHF, Averkiou M, Nielsen MB, Barr RG, Burns PN et al. How to perform contrast-enhanced ultrasound (CEUS), *Ultrasound Int Open* 2017;3: E2-E15.
18. Dietrich CHF a kol. *Ultrasonografie*. 5. přepracované a rozšířené vydání, Javorský M, Olexa P, překlad. Equilibria s.r.o; 2008. 404 s.
19. Dill-Macky MJ, Asch M, Burns P, Wilson S. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Predicting success using contrast-enhanced sonography. *AJR* 2006;186: S287-S295.
20. Francica G, Meloni MF, de Sio I, Smolock AR, Brace CHL, Iadevaia MD, Santambrogio R, Sironi S, Scaglione M, Lee FT. Radiofrequency and microwave ablation of subcapsular hepatocellular carcinoma accessed by direct puncture: Safety and efficacy. *European Journal of Radiology* 2016;85:739-743.

21. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2008;9:712-717.
22. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology* 2005;235: 728-739.
23. Guibal A, Bertin C, Egels S, Savier E, Grenier PA, Lucidarme O. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) follow-up after radiofrequency ablation of cryoablation of focal liver lesions: treated-area patterns and their changes over time. *Eur Radiol* 2013;23: 1392-1400.
24. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1): 358-380.
25. Helmberger TK. Percutaneous tumor ablation in medical radiology. Volf TJ, Helmberger TK, Mack MG, Reiser MF. Berlin: Springer 2008, ISBN 978-3-540-22518-8. Kapitola 2.1 Radiofrekvenční ablace, 7-20.
26. Hoffmann RT, Jakobs TF, Helmberger TK, Reiser MF. Percutaneous tumor ablation in medical radiology. Volf TJ, Helmberger TK, Mack MG, Reiser MF. Berlin: Springer 2008, ISBN 978-3-540-22518-8. Kapitola 3.5 Radiofrequency ablation (RFA) in secondary liver tumors, 145-151.
27. Huang YZ, Zhou SC, Zhou H, Tong M. Radiofrequency ablation versus cryosurgery ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2013;60(125): 1131-5.
28. <http://www.contrastultrasound-modality.com>
29. <http://ceus.braccoimaging.com>
30. http://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php
31. Kim Y, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, Gwak G, Yoo BC. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: Analysis of prognostic factors. *Journal of hepatology* 2013;58: 89-97.
32. Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, Kitamoto M, Ono M et al. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter

- study: An analysis of 16 346 treated nodules in 13 283 patients. *Hepatology Research* 2012;42:1058-1064.
33. Korčáková E, Mírka H, Liška V, Hošek P, Bajcurová K. Monitoring after radiofrequency ablation of liver tumors: contrast-enhanced ultrasound (CEUS) vs. Contrast-enhanced computer tomography (CECT), two days after procedure. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc* 2018;164(4): 304-309.
 34. Krix M. Quantification of enhancement in contrast ultrasound: a tool for monitoring of therapies in liver metastases. *Eur Radiol Suppl* 2005;15:E104-E108.
 35. Kunzli BM, Abitabile P, Maurer CHA. Radiofrequency ablation of liver tumors: Actual limitations and potential solutions in the future. *World J Hepatol* 2011;3: 8-14.
 36. Lekht I, Gulati M, Nayyar M, Katz MD, Ter-Oganesyan R, Marx M, Cen SY, Grant E. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in evaluation of thermal ablation zone. *Abdom Radiol* 2016;41:1511-1521.
 37. Liu Y, Matsui O. Changes of intratumoral microvessels and blood perfusion during establishment of hepatic metastases in mice. *Radiology* 2007;243(2): 386-396.
 38. Liu Z, Ahmed M, Weinstein Y, Yi M, Mahajan RL, Goldberg N. Characterization of the RF ablation-induced 'oven effect': The importance of background tissue thermal conductivity on tissue heating. *Int J Hyperthermia* 2006;22: 327-342.
 39. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L. Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *British journal of surgery* 2005;92: 856-858.
 40. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G. Complications of microwave ablation for liver tumors: Results of multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35(4): 868-874.
 41. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33: 1124-1129.

42. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2004;10, Suppl 1: S115-S120.
43. Long JY, Li J, Cao J, Huang L, Zhang XH, Liu JK, Yan YQ. Predictive factors of the success of „one-off“ ablation in single hepatocellular carcinoma patients who underwent percutaneous radiofrequency ablation. *Hepatoma Res* 2016;2: 47-52.
44. Mauri G, Porazzi E, Cova L, Restelli U, Tondolo T, Bonfanti M, Cerri A, Ierace T, Croce D, Solbiati L. Intraprocedural contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in liver percutaneous radiofrequency ablation: clinical impact and health technology assessment. *Insights imaging* 2014;5: 209-216.
45. Meloni MF, Smolock A, Cantisani V, Bezzi M, D'Ambrosio F, Proiti M, Lee F, Aiani L, Calliada F, Ferraioli G. Contrast enhanced ultrasound in the evaluation and percutaneous treatment of hepatic and renal tumours. *European Journal of Radiology* 2015;84: 1666-1674.
46. Meloni MF, Andreano A, Zimbaro F, Lava M, Lazzaroni S, Sironi S. Contrast enhanced ultrasound: Roles in immediate post-procedural and 24-h evaluation of the effectiveness of thermal ablation of liver tumors. *Journal of ultrasound* 2012;15: 207-214.
47. Meloni MF, Andreano A, Franza E, Passamonti M, Lazzaroni S. Contrast enhanced ultrasound: Should it play a role in immediate evaluation of liver tumors following thermal ablation? *European journal of radiology* 2012;81:e897-e902.
48. Meloni MF, Galimberti S, Dietrich CF, Lazzaroni S, Goldberg SN, Abate A, Sironi S, Andreano A. Microwave ablation of hepatic tumors with third generation system: loco-regional efficacy in a prospective cohort study with intermediate term follow-up. *Z Gastroenterol* 2016;54: 541-547.
49. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: A literature review. *Gut and liver* 2013; 7(1):1-6.
50. Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, Ono K, Watanabe M, Hidaka H, Tsuchihashi T, Saigenji K. Radiofrequency ablation of hepatocellular

- carcinoma: Correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. *AJR* 2007;188:480-488.
51. Neil DT. Liver cancer. *World cancer report 2014*. Lyon: International agency for research on cancer; 2014. Chapter 5.6: 403-412.
 52. Niu LZ, Li JL, Xu KCh. Percutaneous cryoablation for liver cancer. *Journal of Clinical Translation Hepatology* 2014; 2, 192-188.
 53. Nowicki TK, Markiet K, Szurovska E. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma – A pictorial essay. *Current medical imaging reviews* 2017;13:140-153.
 54. Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, Cucchetti A, Ardito F, Federico B, Brunello F, Pinna AD, Giorgio A, Giulini SM et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm. Result of a multicenter Italian survey. *Journal of hepatology* 2013;59: 89-97.
 55. Radiology Key: Faster radiology insight engine (Internet). Berry JD, Burns PN, Sidhu PS. Microbubble Ultrasound Contrast Agents (cited 2019 may 5) Dostupné na: [https:// radiologykey.com/microbubble-ultrasound-contrast-agents/](https://radiologykey.com/microbubble-ultrasound-contrast-agents/).
 56. Ricci P, Cantisani V, Drudi F, Pagliara E, Bezzi M, Meloni F, Calliada F, Ertuk SM, D'Andrea V, D'Ambrosio U, Passariello R. Is contrast-enhanced US alternative to spiral CT in the assessment of treatment outcome of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma? *Ultrasound Med* 2009;30: 252-258.
 57. Roccarina D, Garcovich M, Ainora ME, Riccardi L, Pompili M, Gasbarrini A, Zocco MA. Usefulness of contrast enhanced ultrasound in monitoring therapeutic response after hepatocellular carcinoma treatment. *World J of Hepatol* 2015;7:1866-1874.
 58. Ryan MJ, Willatt J, Majdalany BS, Kielar AZ, Chong S, Ruma JA, Pandya A. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J Hepatol* 2016;8(3): 191-199.
 59. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part I, normal findings. *AJR* 2013;2001: 184-193.

60. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 2, abnormal findings. *AJR* 2013;2001: 194-204.
61. Shi W, He Y, Ding W, Gong S, Wang Y, Xiao J, He B. Contrast-enhanced ultrasonography used for post-treatment responses evaluation of radiofrequency ablations for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Br J Radiol* 2016;89: 20150973.
62. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107: 569-577.
63. Shiozawa K, Watanabe M, Takayama R, Takahashi M, Wakui N, Iida K, Sumino Y. Evaluation of local recurrence after treatment for hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid: Comparison with dynamic computed tomography. *Journal of clinical ultrasound* 2010;38:182-189.
64. Skalický T, Třeška V, Šnajdauf J, Kala Z et al. Hepato-pankreato-biliární chirurgie. Maxdorf Jesenius 2011.
65. Stang A, Oldhafer KJ, Weilert H, Keles H, Donati M. Selection criteria for radiofrequency ablation for colorectal liver metastases in the era of effective systemic therapy: a clinical score based proposal. *BMC Cancer* 2014;14: 500. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/500>
66. Válek V, Kala Z, Kiss I. Maligní ložiskové procesy jater. Diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod. Grada Publishing 2006, Praha.
67. Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sánchez M, Ayuso C, García M, Sala M, Llovet JM, Bruix J, Bru C. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur Radiol* 2006;16: 2454-2462.
68. Wu H., Wilkins LR, Ziats NP, Haaga JR, Exner AA. Real-time monitoring of radiofrequency ablation and postablation assessment: Accuracy of contrast-enhanced US in experimental rat liver model. *Radiology* 2014;270: 107-116.

69. Zheng SG, Xu HX, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Liu GJ. Role of contrast-enhanced ultrasound in follow-up assessment after ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19: 855-865.
70. Zhu Z. Milan criteria and its expansions in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016;5(6): 498-502.

6. Vzdělávací a vědecké aktivity autorky

6.1 Vztahující se k tématu dizertační práce

Články v odborných časopisech

1. **KORČÁKOVÁ E**, MÍRKA H, LIŠKA V, HOŠEK P, BAJCUROVÁ K. Monitoring after radiofrequency ablation of liver tumors: contrast-enhanced ultrasound (CEUS) vs. Contrast-enhanced computer tomography (CECT), two days after procedure. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc, 2018, 164(4), s. 304-309, ISSN 1213-8118. **IF 1.087**
2. MÍRKA H, DURAS P, BAXA J, **KORČÁKOVÁ E**, FERDA J. Contribution of computed tomographic angiography to pretreatment planning of radio-embolization of liver tumors. Anticancer Research, 2018, vol. 7, s. 3825-3829. ISSN 0250-7005. **IF 1.865**
3. **KORČÁKOVÁ E**, BAJCUROVÁ K, LUDVÍK J, MÍRKA H, DURAS P. Využití barevných map frakce arteriálního sycení (AEF) k hodnocení přítomnosti reziduí po lokální ablaci nádorů jater. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum, 2018, s. 19-23. ISSN 0139-603X.
4. **KORČÁKOVÁ E**, MÍRKA H, SKALICKÝ T, BRŮHA J. Využití kontrastní ultrasonografie ke sledování časného efektu radiofrekvenční ablace jaterních nádorů. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum. 2017, s. 113-116. ISSN 0139-603X.
5. **KORČÁKOVÁ E**, MÍRKA H, BRŮHA J, LIŠKA V, SKALICKÝ T. Naše první zkušenosti s užitím kontrastní ultrasonografie ke sledování efektu perkutánní radiofrekvenční ablace. Česká radiologie, 2016, vol. 3, s. 143-148. ISSN 1210-7883.
6. TŘEŠKA V, SKALICKÝ T, TŘEŠKOVÁ I, LIŠKA V, FICHTL J, BRŮHA J, **KORČÁKOVÁ E**. Jaterní metastázy maligního melanomu – mají resekce nebo radiofrekvenční ablace smysl? Rozhledy v chirurgii, 2016, vol. 10, s. 350-353. ISSN 0035-9351.

7. **KORČÁKOVÁ E**, MÍRKA H, SKALICKÝ T, TŘEŠKA V, LIŠKA V, ŠTAJDLOVÁ K. Naše zkušenosti s peroperační ultrasonografií při operaci jaterních nádorů. Plzeňský lékařský sborník, 2016, 79-86. ISSN 0551-1038.
8. BRŮHA J, LIŠKA V, PÁLEK R, MÍRKA H, HOŠEK P, **KORČÁKOVÁ E**, BAJCUROVÁ K, FICHTL J, SKALICKÝ T, TŘEŠKA V. Porovnání perkutánní a otevřené radiofrekvenční ablace metastáz kolorektálního karcinomu ve FN Plzeň v letech 2001-2015. Rozhledy v chirurgii, 2016, vol. 3, s. 107-111. ISSN 0035-9351.
9. **KORČÁKOVÁ E**, MÍRKA H, SKALICKÝ T, TŘEŠKA V, LIŠKA V, BAXA J, FERDOVÁ E, NOVÁKOVÁ M, SKÁLA V. Role peroperační ultrasonografie v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu – srovnání s výsledky předoperačních zobrazovacích vyšetření. Česká radiologie, 2015, vol. 1, s. 37-41. ISSN 1210-7883.
10. **KORČÁKOVÁ E**, BAJCUROVÁ K, MÍRKA H, HOŠEK P, LIŠKA V, DURAS P. Benefits of arterial enhancement fraction in the evaluation of the effect of transarterial chemoembolization. EPOS. ESR 2019. DOI: 10.26044/ecr2019/C-0735.

Přednášky

1. Večer kliniky zobrazovacích metod na Spolku lékařů J. E. Purkyně, 28.11.2018, Plzeň, Využití map arteriálního sycení k hodnocení efektu lokoregionální léčby jaterních nádorů
2. 8. kongres chirurgie jater, 20.-21.9.2018, Plzeň, Využití kontrastní ultrasonografie (CEUS) ke sledování efektu lokoregionální léčby jaterních nádorů
3. Postgraduální lékařské dny 2018, 13.-15.2.2018, Plzeň, Využití barevných map frakce arteriálního sycení (AEF) k hodnocení přítomnosti reziduí po lokální ablací nádorů jater
4. Kurz UZ techniky, 18-20.1.2018, Čejkovice, Využití CEUS ve sledování efektu RFA jater
5. Seminář KZM, 18.10.2017, Plzeň, Zkušenosti se studijním pobytem v Miláně (Itálie) se zaměřením na kontrastní ultrasonografii (CEUS)

6. 57. Studentská vědecká konference, 17.5.2017, Plzeň, Využití kontrastní ultrasonografie ke sledování efektu perkutánní radiofrekvenční ablace
7. Postgraduální lékařské dny 2017, 7.-9.2.2017, Plzeň, Využití kontrastní ultrasonografie ke sledování časného efektu radiofrekvenční ablace jaterních nádorů.
8. 7. kongres chirurgie jater, 15.-16.6.2015, Plzeň, Význam peroperační ultrasonografie v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu, srovnání s výsledky předoperačních zobrazovacích metod.
9. Postgraduální lékařské dny 2015, 11.2.2015, Plzeň, Přínos peroperační ultrasonografie k léčbě primárních jaterních nádorů

6.2 Výběr dalších odborných a vědeckých aktivit

Články v odborných časopisech

1. VOJTÍŠEK R, **KORČÁKOVÁ E**, MAŘAN J, ŠOREJS O, FÍNEK J. Neoadjuvant chemoradiotherapy of the rectal carcinoma – The correlation between the findings on the restaging multiparametric 3T MRI scanning and the surgical findings. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. 2017, vol. 4, s. 265-276. ISSN 1507-1367.
2. BAJCUROVÁ K, NOVÁK P, **KORČÁKOVÁ E**, MÍRKA H, GEIGER J, RAJAL P, DAUM O, PODOLCOVÁ M. Submucosal mucoid as a late complication after appendectomy – a case report. International journal of surgery case reports 2019, <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.03.051>.
3. BAJCUROVÁ K, MÍRKA H, **KORČÁKOVÁ E**. Split-bolus technika podání kontrastní látky u pacientů s polytraumatem užívaná na KZM FNP a LF UK. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum, 2018, s. 27-30. ISSN 0139-603X.

4. **KORČÁKOVÁ E**, JEREMIÁŠ P, ŘÍČAŘ J, HOŘÁK P. SAPHO – vzácná diagnóza. Česká radiologie, 2017, vol.3, s.201-206. ISSN 1210-7883.
5. **KORČÁKOVÁ E**, SUCHÝ D. Role magnetické rezonance v diagnostice axiálních spondylartritid. Plzeňský lékařský sborník, 2017, s. 99-105. ISSN 0551-1038.
6. **KORČÁKOVÁ E**, BRTKOVÁ J, GATTEROVÁ J, SUCHÝ D. Současný přístup k zobrazování axiálních spondylartritid. Česká radiologie, 2017, vol.1., s. 27-40. ISSN 1210-7883.
7. **KORČÁKOVÁ E**, MÍRKA H, KASTNER J, NOVÁK P, SVOBODA T. Multiparametrická magnetická rezonance na 3T přístroji a její využití v diagnostice vyšších stadií karcinomu rekta. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum. 2016, s. 99-102. ISSN 0139-603X.
8. MÍRKA H, **KORČÁKOVÁ E**, KASTNER J, HORA M, HES O, HOŠEK P, FERDA J. Diffusion-weighted Imaging Using 3.0 T MRI as a Possible Biomarker of Renal Tumors. Anticancer Research, 2015, vol. 4, s. 2351-2357. ISSN 0250-7005. **IF 1.865.**
9. **KORČÁKOVÁ E**, MÍRKA H, TŘEŠKA V, SKALICKÝ T, ŠLAUF F, CHUDÁČEK Z, HADRAVSKÁ Š. Cholangiogenní karcinom jako pozdní komplikace po resekci vrozené cysty žlučových cest. Česká radiologie, 2015, vol. 3, s. 174-180. ISSN 1210-7883.
10. HOUDEK K, TŘEŠKA V, ČERTÍK B, MÍRKA H, **KORČÁKOVÁ E**, MOLÁČEK J, ŠULC R, ČECHURA M. Initial experience of follow up of patients after the endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms using contrast-enhanced ultrasound. Cor et Vasa, 2015, vol. 2, s. e121-e126. ISSN 0010-8650.
11. **KORČÁKOVÁ E**, MÍRKA H, KASTNER J, NOVÁK P, SVOBODA T, DAUM O. Hodnocení léčebné odpovědi karcinomu rekta na neoadjuvantní léčbu pomocí multiparametrického MR zobrazení na 3T přístroji. Česká radiologie, 2015, vol. 3, s. 165-173. ISSN 1210-7883.
12. **KORČÁKOVÁ E.**, MÍRKA H., SUCHÝ D. Úloha magnetické rezonance v diagnostickém algoritmu séronegativních spondylartritid. Česká radiologie, 2014, vol. 4, 282-288. ISSN 1210-7883.

Přednášky

1. XIII. Slapské symposium 2019, 6.-8.6.2019, Slapy, Úloha nízkozátěžového CT v diagnostice sakroileitid
2. Plzeňské dny zobrazovacích metod 2019, 24.-25.5.2019, Plzeň, CT diagnostika náhlých břišních příhod
3. EMIR 2018, 6.-7. 12.2018, K.Vary, Diagnostika náhlé střevní neprůchodnosti
4. XXI. Liberecké osteologické dny 2018, 8.-9.11.2018, Liberec, CRMO – vzácné onemocnění dětského věku
5. Plzeňské dny zobrazovacích metod 2018, 11.5-12.5.2018, Darová, Magnetická rezonance u nádorů rekta, hodnocení účinků radioterapie
6. Postgraduální lékařské dny 2018, 13.-15.2.2018, Plzeň, Využití barevných map frakce arteriálního sycení (AEF) k hodnocení přítomnosti reziduí po lokální ablaci nádorů jater
7. Kurz UZ techniky, 18-20.1.2018, Čejkovice, Využití CEUS ve sledování efektu RFA jater
8. EMIR 2017, 6.-7.12.2017, K.Vary, MR diagnostika traumat mozku.
9. XX. Liberecké osteologické dny 2017, 9.-10.11.2017, Liberec, SAPHO syndrom
10. XIX. Liberecké osteologické dny 2016 3.-4.11.2016. MR SI kloubů – diferenciální diagnostika
11. Odborný seminář – Magnetická rezonance u axiální spondylartritidy, 6.5.2016, Praha, Olomouc 3.6.2016
12. 2. Plzeňský kolorektální den, 17.5.2016, Plzeň, Hodnocení léčebné odpovědi karcinomu rekta na neoadjuvantní léčbu pomocí multiparametrického MR zobrazení na 3T přístroji
13. Plzeňské dny zobrazovacích metod, 22.4-23.4.2016, Plzeň, Multimodální 3T magnetická rezonance a její využití v diagnostice vyšších stadií karcinomu rekta

14. Postgraduální lékařské dny 2016, 9.-11.2.2016, Plzeň, Multiparametrická MR na 3T přístroji a její využití v diagnostice vyšších stadií karcinomu rekta
15. XVIII. Liberecké osteologické dny 2015, 5.-6.11.2015, Liberec, Séronegativní spondylartritidy – problém časně diagnózy
16. Seminář revmatologů Plzeňského kraje, 11.12.2014, Plzeň, RDG problematika diagnostiky seronegativních spondylartritid
17. Postgraduální lékařské dny 2014, 4-6.2.2014, Plzeň, Problematika časně diagnostiky ankylozující spondylitidy

6.3. Výuka

Od roku 2017 výuka studentů 4. ročníku všeobecného lékařství.

Certifikovaný CT kurs pro radiologické asistenty 3.4.2019