

# **Využití radiofrekvenční ablace v léčbě inoperabilních jaterních tumorů.**

**Radiofrequency ablation in the treatment for inoperable  
tumours of the liver.**

*MUDr. Tomáš Skalický*

*Chirurgická klinika FN Plzeň, LF UK Plzeň*

*Přednosta: prof.MUDr. V. Treska DrSc.*

*2005*

## **Předmluva:**

Tato práce vznikla spojením pětileté klinické a experimentální práce při zavádění radiofrekvenční ablace jaterních nádorů na našem pracovišti a v České republice. Je výsledkem experimentální práce autora a pracoviště podporované grantem IGA MZ.

Na tomto místě bych však chtěl poděkovat v první řadě přednostovi Chirurgické kliniky FN v Plzni prof. MUDr. V. Třeškovi DrSc. za nezměrnou pomoc a podporu při výzkumné práci. Dále děkuji svým kolegům a to jmenovitě MUDr. A. Sutnarovi, MUDr. J. Moláčkovi PhD., MUDr. H. Mirkovi, asistentu MUDr. J. Kobrovi, PhD., docentu MUDr. O. Hesovi PhD a MUDr. V. Liškovi.

## **Obsah:**

**1.Obecný úvod**

**2.Destrukční metody - přehled**

**3.RFA.Indikace k RFA,předoperační vyšetření,sledování pacientů**

**4.Vlastní soubor nemocných**

**5.Komplikace po RFA**

**6.Experimentální práce**

**7.Diskuze**

**8.Literatura**

### **Seznam použitých zkratk:**

RFA - radiofrekvenční ablace

CT - počítačová tomografie

USG - ultrasonografie

Rtg - rentgen

KRCa - Koloréktální karcinom

HCC -hepatocelulární karcinom

HAI - Hepatic Artery Infusion

## 1.Úvod.

Rychlý rozvoj chirurgické léčby jaterního metastatického postižení u nemocných s kolorektálním karcinomem v naší zemi se zlepšil osud celé řady pacientů. Dnes víme, že radikální resekce jater dává nemocným s nádory jater největší šanci na dlouhodobé přežívání. Radikální zákrok však můžeme provést jen u menšiny nemocných s jaterními metastázami. Ve snaze zlepšit osud zbývajících nemocných, byly vyvinuty v nedávné době postupy, které dávají možnost zničení jaterního nádoru pomocí tepla či chladu. Ve spolupráci s léčbou onkologickou poskytují tyto destrukční způsoby léčby nadějně výsledky a nemalou měrou prodlužují kvalitní život nemocných s inoperabilními jak primárními tak i sekundárními, jaterními nádory. Játra jsou nejčastějším místem krevních metastáz všech malignit a ve velkých pitevnických studiích Pickren a spol. /1./ prezentovali, že jaterní metastázy jsou přítomny u 41% malignit a v případě malignit oblasti portálního řečiště je toto číslo ještě vyšší a dosahuje 75%. Naše republika zaujímá první místo ve výskytu kolorektálního karcinomu. Tento karcinom v 50% založí ve svém průběhu jaterní metastázy. Dokonce u 15-20% nemocných s kolorektálním karcinomem - KRCA jsou jaterní metastázy přítomny již v době stanovení diagnózy. Je tedy zřejmé, že i výskyt sekundárních jaterních tumorů je v našem státě velice vysoký. U čtvrtiny těchto nemocných je jaterní parenchym, vzhledem k unikátnímu zásobení portální žílou, jediným místem postiženým metastatickým procesem. Osud pacientů s jaterními metastázami neléčených je tristní, umírají do dvanácti měsíců.

Tumor začíná zpravidla tvořit metastázy až při velikosti lem ,tj. asi 10 buněk. Jen asi 0,1% uvolněných nádorových buněk odolá obranným mechanismům organismu. Metastázy obecně vznikají cestou lymfogenní, hematogenní a implantační. Metastazování je proces postupný a skládá se ze 4 etap:

1. invaze primárního tumoru do mezibuněčných prostorů a do krevních a lymfatických kapilár
2. transport nádorových buněk do vzdálených míst
3. nidace ve vzdáleném orgánu-játrech
4. růst metastázy

Metastazování do jaterního parenchymu je uskutečněno cestou hematogenní, cestou vena portae. Při léčení jaterních metastáz využíváme několika druhů léčby. Na prvním místě s nejlepší prognózou dlouhodobého přežití je radikální jaterní resekce s mikroskopicky čistým okrajem 5-10mm, tzv. R0 resekce. Tito nemocní mají přežití 5ti let v průměru asi 30 - 40% a 10ti leté přežití okolo 20%.. Radikální resekci jaterních metastáz, přestože je jako jediná potenciálně kurativní, se však podaří provést pouze u 15-25% nemocných s jaterním postižením. Na druhém místě využíváme, u inoperabilních a neresekovatelných tumorů, metody destrukční, kdy tumor není odstraněn, ale je pomocí tepla ,chemické látky či chladu zdestruován. Jde tedy o metody, které buď mohou metastázy zlikvidovat nebo zmenšit jejich rozsah a tím umožnit jejich

následnou radikální resekci, či mohou být použity jako paliativní řešení a prodloužit život nemocného.

## **2. Destrukční metody léčby neresekabilních tumorů jater.**

### **2a. Historie použití destrukčních metod.**

Užití tepla ke koagulaci tkání je známo tisíce let a popisují je staří Egyptané a Řekové, kteří používali teplo k zástavě krvácení a ošetření povrchových ulcerací a nádorů. Využití střídavého elektrického proudu, bylo popsáno v roce 1891, kdy d' Arsonval v Paříži popsal zahřívání tkání při průchodu elektrického proudu o frekvenci 10kHz, aniž by tento proud způsoboval bolest či svalové kontrakce. Začátkem 20. století byla RF koagulace, popsána u tumorů močového měchýře u lidí Beerem v roce 1908, a následně v roce 1911 Clarekem pro použití při léčbě- destrukci tumorů prsu, cervixu a kožních tumorů. Dále byla RF koagulace používána hlavně neurochirurgy pro ablaci ložisek spontánní aktivity, dále v gastroenterologii při endoskopických zákrocích, kardiologii k léčbě dysrytmií a mnohem později koncem osmdesátých let Rossi a McGraham se pokusili využít RFA k destrukci primárních jaterních tumorů, kdy převzali model využívaný neurochirurgy k ablaci mozkových ložisek spontánní aktivity. K léčbě primárních jaterních tumorů se dlouhá léta používala infiltrace alkoholem, která však od roku 1995 byla zcela vytlačena u sekundárních jaterních ložisek, právě termoablativními metodami.

## **2b. Destrukční metody.**

Mezi destrukční metody používané při léčbě jaterních metastáz patří alkoholizace, kryoablace, radiofrekvenční ablace, laserová ablace a mikrovlnná/microwave/ ablace.

### **a. Alkoholizace.**

Aplikace koncentrovaného 95% alkoholu /PEI-Percutaneous Ethanol Injection/Alkoholizace byla použita v roce 1983 Suguiou /2./k léčbě inoperabilních primárních nádorů. Do ložiska je peroperačně či perkutánně pod ultrasonografickou či CT kontrolou vpraven koncentrovaný alkohol, který dosahuje koncentrace 95%-99,5% pomocí 22G Chiba jehly. Alkoholizace je prováděna buď v jedné době, či ve více sezeních. Nejdříve byly používány jednotlivé dávky okolo 10ml alkoholu. V dnešní době zvláště při výkonech v celkové anestezii při relativně zdravém jaterním parenchymu se používají dávky pohybující se okolo 40ml i větší. Tuto metodu většinou nelze použít u sekundárních jaterních tumorů- metastáz, které jsou na tuto léčbu téměř necitlivé. I u malých sekundárních ložisek obzvláště kolorektálního karcinomu pod 2cm je úspěšnost alkoholizace menší než 50%. Účinnější se jevila tato metoda u metastáz neuroendokrinních nádorů. V ložiscích vzniká koagulační nekróza z dehydratace cytoplasmy buněk, doprovázená vznikem fibrózní reakce a poškození je dále doplněno nekrotizací endotelových buněk se vznikem trombózy v cévách a následně s tkáňovou ischemií. Rozsah a velikost nekrotického ložiska po aplikaci není konstantní a je závislá na řadě činitelů

(vaskularizace tumoru, histologická stavba tumoru, septování ložiska). Hlavními komplikacemi jsou: bolest v pravé podžebří, zvýšená teplota téměř u všech nemocných ošetřených touto metodou, vznik jaterního abscesu, hemobilie, krvácení do dutiny břišní, cholangioitida a následně stenóza žlučových cest při aplikaci alkoholu do žlučového stromu, ascites, pneumothorax, trombóza portální žíly. V nedávné minulosti byly k infiltraci jaterních ložisek používány i jiné látky jako horký solný roztok či kyselina octová, avšak k většímu rozšíření, vzhledem k rozvoji termoablativních metod, nedošlo.

1 ; .h ( > .CT snímek-postupná alkoholizace HCC - obrazová příloha

### **b. Kryodestrukce maligních ložisek**

Jde o nejstarší metodu termální destrukce jaterní tkáně. Její použití bylo poprvé popsáno u jaterních tumorů Cooperem v roce 1963/3./Principem je vznik nekrózy v oblasti zmrazené tkáně a to již při teplotách okolo  $-20^{\circ}\text{C}$ . Tkáň je mrazena sondami, jež jsou chlazeny cirkulující chladicí kapalinou za kontroly ultrazvuku. Prognóza takto ošetřených nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu do jater je lepší pokud je kryoablace stejně jako jiné termoablativní metody doplněna systémovou či lokoregionální chemoterapií. Mezi komplikace této metody patří: selhání jater a ledvin při zmrazení velkých volumů tkáně- tzv. kryošok, někdy vedoucí ke smrti pacienta, sepse, diseminovaná intravaskulární koagulopatie- DIC.



### **c.Laserová ablace**

### **d.Mikrovlnná ablace.**

Obě metody c. a d.jdou v naší republice minimálně využívány, pro svoji vysokou pořizovací cenu.

Mikrovlnná ablace-Microwave ablation je založena na vzniku termální nekrózy tkáně tumoru v okolí elektrody, která vytváří silné elektromagnetické pole pomocí vysokofrekvenčních elektromagnetických vln s frekvencí 2GHz.Nevýhodou ve srovnání např. s radiofrekvenční ablaci RFA /viz.dále/, je vznik pouze eliptického pole nekrózy v okolí zavedené sondy a sférické jaterní tumory jsou tudíž hůře ošetřitelné.V poslední době se ve Velké Británii objevily však nové výkonnější generátory, kdy sonda dokáže vytvořit rozsáhlejší nekrozu ve velice krátkém čase.

Laserová ablace využívá paprsku laserového světla malého výkonu 3-15W, kdy po dobu expozice na tkáň dochází ke konverzi energie světelné v tepelnou.Tkáň se prohřívá a tímto způsobem vzniká koagulační nekróza.Doba expozice je různá od 3 do 20 minut.Nejčastěji se používá Nd:YAG laser s vlnovou délkou 1064nm, která optimalizuje průnik tkáněmi

Výše uvedené metody jsou kombinovány s ostatními metodami léčby maligních jaterních tumorů ,tzn. s celkovou nebo lokoregionální chemoterapií.

e. Novou destrukční metodou (využívána od roku 1990) u neresekabilních jaterních metastáz je **radiofrekvenční termální ablace**, dále jen **RFA**. Metoda je založená na aplikaci střídavého proudu o vysokém kmitočtu cca 460kHz a o výkonu cca 50 - 200W pomocí speciální 17G sondy zavedené do zvolené oblasti jaterního parenchymu.

Na trhu existují systémy od firmy Radionics s vnitřně chlazenou sondou a takzvanou trojjehlou Clusterem, a systémy od firem Boston Scientific, Radiotherapeutics a Rita, které užívají jehlu s rozvíjejícím se deštníkem sondiček s tvarovou pamětí, čímž lze dosáhnout většího objemu destruované tkáně, stejně tak jako u Clusteru.

-(<sup>1</sup> . Typy sond k RFA.- obrazová příloha

V okolí sondy dochází k iontové agitaci a k rázovým vzestupům teploty. Teplota okolo 50°C znamená sférickou koagulační nekrózu jaterní tkáně včetně maligního ložiska. A již teploty nad 42°C způsobují strukturální a enzymatické poruchy buněk/3./.' Volbou různých typů elektrod můžeme dosahovat různých průměrů nekrotických ložisek a to 1cm, 2cm, 3 cm i více cm. Maximální a hraniční průměr např. pro Clusterovou sondu však je 5cm. Na trhu existují i přístroje, které používají bipolární sondy, kdy oba póly jsou uloženy v průběhu sondy a celý proces probíhá mezi těmito póly, např. bipolární systém od firmy Celeon. Tvar a rozsah nekrozy je srovnatelný s monopolárními systémy.

.( 'i r.Zvířecí model -kulovité ložisko nekrozy v jaterním parenchymu ihned po ablacii-obrazová příloha

RFA sondu lze aplikovat peroperačně, laparoskopicky či transkutánně pod ultrazvukovou „real time“ navigací nebo lze aplikovat RFA transkutánně pod kontrolou CT.Cílem je tedy nekroza maligního ložiska včetně lemu zdravé zkoagulované tkáně.Výhodou RFA je možnost pozorovat změny přímo při koagulaci pomocí peroperačního ultrazvuku.

-i ( . Vývoj ložiska RFA na USG-obrazová příloha

V ložisku se vytváří mikrobublínky plynu, které zcela změní echogenitu ložiska.Nevýhodou je snížený výkon a tudíž i menší prohřátí tkáně jaterního parenchymu v těsné blízkosti cév s vyšším průtokem , kde v důsledku ochlazování tkáně krevním proudem, by měla být chráněna stěna žilní, avšak nedostatečné prohřátí může způsobovat nekompletní koagulační nekrozu tkáně, tzv.nonablaci,ložiska dané lokalizace.1 přes svá úskalí se metoda jeví jako bezpečná a účinná. Významné je, že tato metoda umožňuje destrukci patologického ložiska se šetřením funkčního jaterního parenchymu. U ostatních ablačních metod rozsah nekrozy nelze většinou stanovit. Za příznivou

považujeme i možnost použití RFA jak při laparotomii, laparoskopii tak i zavřenou cestou- transkutánně.

^ I ( i . Laparoskopický přístup RFA-obrazová příloha

Zvláště transkutánní přístup je minimálně invazivní a lze jej používat v lokální anestezii v kombinaci s analgosedací. RFA sondu lze zavádět přes dutinu břišní ,ale i přes dutinu pohrudniční při kolabované plíci v celkové anestezii při selektivní intubaci levé plíce pod kontrolou videotorakoskopie, s nálevem 500ml FR do pravé pohrudniční dutiny či přímo přes plicní parenchym. Vyžaduje tudíž jen minimální dobu hospitalizace (v našich podmínkách 24hod.) s výjimkou transtorakálních přístupů. Transkutánní přístup však nelze doporučit u ložisek uložených pod povrchem jater vzhledem k možnosti tepelného poranění orgánů v okolí (žlučník, duodenum, tračník, tenká klička, bránice). V takovém případě je lépe volit přístup laparoskopický či otevřený s možností mechanického oddělení povrchu jater a přilehlého orgánu. Výhodou peroperačního použití RFA pod USG kontrolou je možnost kombinace resekce v jednom a RFA v druhém jaterním laloku, možnost současného zavedení katetru k lokoregionální chemoterapii a možnost ochrany okolních orgánů. Také peroperační ultrazvuk-IOUS považujeme za velmi přesnou a cennou metodu při detekci jaterních malignit. Je dnes známo, že peroperační ultrazvuk může změnit a dle našich zkušeností mění předoperační nález až ve 38% případů. Jde o detekci

jaterních metastáz pod hranicí 10mm, které nebyly předoperačně detekovatelné. Opakovaně jsme při vhodných akustických poměrech v jaterním parenchymu detekovali ložisko již od velikosti 3-4mm.

6.01 .Metastatické ložisko pod 1 cm detekovatelné na peroperačním ultrazvuku-obrazová příloha

Využití real time USG v průběhu RFA nám dává možnost sledovat i rozsah působení RFA sondy v ložisku a tím se ubezpečit o rozsahu předpokládné destrukce. Upozorňujeme na skutečnost, že rozsah oblaku plynu vznikající při RFA z mikrobublinek v jaterním parenchymu nemusí odpovídat rozsahu nekrózy. V naší sestavě jsme nezaznamenali komplikaci přímo související s působením RFA sondy-mimo výskytu jednoho jaterního abscesu v místě nekrózy po RFA. V literatuře jsou popisovány komplikace ve smyslu poškození přilehlých orgánů - bránice, duodena, tračníku, popsáno bylo hemoperitoneum a jaterní absces po RFA a u některých typů RFA přístrojů byla popsána i implantační metastáza v průběhu punkčního kanálu. Využíváme několik druhů RFA sond. Nejčastěji užíváme 17G sondu firmy Radionics, která vytváří nekrózu o průměru 3cm a na druhém místě tzv. Clusterovou sondu-trojjehtlu, která vyšším výkonem poskytuje destrukci tkáně v rozsahu 5 cm.

.Clusterová sonda-obrazová příloha

8.8a Ohi Jednoduchá sonda s velikostí rozsahu nekrózy 3cm od finny

Radionics-obrazová příloha

Dále užíváme sondu s deštníčkem elektrod, který se rozvine po zavedení do maligního ložiska od firmy BostonScientific. Tato sonda je využívána hlavně na výkony pod CT kontrolou jak na jaterním tak i na plicním parenchymu.

9).>,: ( .Sonda LeVeenova typu od firmy BostonScientific-obrazová příloha

Probíhající hypertermická reakce v jaterním parenchymu by mohla mít i další potencionálně příznivé účinky na imunologickou odpověď organismu např . snížení masy tumoru-cytoredukce, destrukce tumoru může aktivovat imunitu produkcí tumor nekrotizujícího faktoru s lokální zánětlivou reakcí, objevení se tepelného šokového proteinu/ HSP-heat shock protein/, prohřátí tumoru zvyšuje tumorové antigeny, buněčná smrt zlepšuje imunitní odpověď, teplo zvyšuje permeabilitu cév v tumoru a zvyšuje adhezivitu leukocytů k endotheliálním buňkám./4./

### **3.a Radiofrekvenční ablace jaterních metastáz-možnosti použití.**

#### **A. Perkutánní RFA.**

#### **B. Laparoskopická RFA.**

#### **C. Otevřená RFA.**

Ad A.. Perkutánní RFA je výkon, který je vyhrazen pro nemocné s inoperabilními, či s neresekabilními jaterními metastázami, bez mimojaterního rozšíření původního onemocnění, u kterých je ložisko či ložiska uložená v jaterním parenchymu tak, že nejsou v těsném sousedství povrchu jater s možností tepelného poranění okolních orgánů např. duodena, tračnicku, žaludku, žlučnicku, bránice. Optimální uložení jaterní metastázy je přibližně 2cm pod jaterním povrchem a ve stejné vzdálenosti od většího žilního kmene. Přístup volíme buď jen přes dutinu břišní či je nutné zvolit přístup přes dutinu pohrudniční, někdy včetně plicního parenchymu. Takto jsou destruována ložiska pod navigací pomocí počítačové tomografie-CT navigací či pod ultravukovou kontrolou-USG navigací. Oba způsoby mají své klady i zápory. Některá ložiska viditelná na CT nemusí být detekovatelná při USG. Naopak USG navigace poskytuje rychlou tzv. real time orientaci v parenchymu jater při cílení metastázy a lze ji použít i na operačním sále. Transkutánní přístup lze provést

s minimální zátěží pro nemocného v místní anestezii či v analgosedaci. CT navigace dokonce někdy vyžaduje spolupráci nemocného při vlastním zavádění RFA sondy. Perkutánní přístup jako minimálně invazivní znamená i nejmenší imunosupresi způsobenou operací. Je zde vždy však poměrně vysoké riziko ponechání nedetekovatelných lézí, které by peroperační ultrazvuk rozpoznal a také těžší přesné zacílení ložiska.

10.( )b RFA sonda zavedená do jaterní metastázy-obr. příloha

U transkutánních výkonů se vyskytuje lokální recidiva ve 10 - 20% případů, kdežto u otevřené RFA pouze ve 2-3% a laparoskopické RF výkony se pohybují někde uprostřed.

.i ( Nonablace maligního ložiska-obr. příloha

Ad B. Laparoskopická RFA je využívána u nemocných , kteří snesou větší operační zátěž a u nichž ložiska jsou v jaterním parenchymu umístěna tak, že použití transkutánního přístupu by znamenalo možné riziko tepelného poškození přilehlých orgánů. Dále u nemocných, kdy v rámci laparoskopického restagingu před jaterní resekcí najdeme nález neřešitelný jaterní resekcí, avšak vhodný pro RFA. Výhodou laparoskopického přístupu je možnost použití peroperačního ultrazvuku, jehož přínos pro detekci jaterních metastáz do lemm je pro další



postup rozhodující. Jak bylo již zmíněno, dle našich i literárních zkušeností se liší předoperační nález a nález při peroperačním ultrazvukovém a manuálním vyšetření až ve 38%. /6./ Laparoskopii s laparoskopickým ultrazvukovým vyšetřením lze zároveň použít k ozřejmení hraničních nálezů a ušetřit tak řadu pacientů zbytečné laparotomie. Nevýhodou laparoskopie je do značné míry nemožnost jejího použití po předchozích velkých výkonech v oblasti epigastria a pravého podžebří. Přestože je obvyklý přístup do dutiny břišní po vytvoření pneumoperitonea pomocí Vereshovy jehly, je v případech po předchozí laparotomii lepší použít zavedení troakaru otevřenou cestou, z minilaparotomie, a pneumoperitoneum vytvořit postupně přes 10mm kanál společně s vizuální revizí dutiny břišní. Laparoskopický přístup vždy začínáme jako diagnostickou laparoskopii k vyloučení mimojaterního postižení a při podezření na malignitu odebíráme histologické vzorky z tkáně z mimojaterních lokalizací jako jsou uzliny hepatoduodenálního ligamenta či při podezření na implantační metastázy po dutině břišní. Většinu laparoskopických výkonů lze provést se dvěma 10mm porty zavedených v epigastriu, či jeden v pupku a jeden v pravém podžebří zhruba ve střední klavikulární čáře, kdy jeden je pro optiku a druhý pro laparoskopickou ultrazvukovou sondu, v případě větších pooperačních srůstů je možné přidat třetí pracovní kanál. Vlastní RFA sondu zavádíme, po uvolnění jater a po provedení laparoskopického ultrazvukového vyšetření jater, ze zvláštních vpichů přímo přes kůži. V případě metastázy uložené v blízkosti

přílehlého orgánu, lze tento pomocí retraktoru odsunout do bezpečné vzdálenosti, tak abychom jej termicky nepoškodili.

<sup>1</sup> 2.01 . Flexibilní ultrazvuková sonda k laparoskopickému vyšetření - LUS a RFA.-obr. příloha

Ad C. Otevřená RFA je nejčastěji používána při neresekabilních tzn.vícečetných ložiscích, při větších ložiscích a u pacientů, kde nemůžeme z důvodů těžkých pooperačních adhezí použít laparoskopický přístup či u nemocných , kde předpokládáme kombinaci resekce a RFA.Výhodou otevřeného přístupu je možnost okluze krevního toku u ložisek v blízkosti cév a u cévnatých ložisek. Okluzí krevního toku zvýšíme účinnost RFA, dojde ke zvětšení průměru oblasti koagulované tkáně.Zároveň je otevřený přístup vhodný pro zavedení portu do hepatické arterie k následné lokoregionální chemoterapii.Při otevřené RFA volíme většinou subkostální řez, jenž nám poskytuje nejlepší přístup pro manipulaci s vlastní RF sondou a zároveň se sondou pro peroperační ultrazvuk.Při peroperačním cílení ložisek nepoužíváme zaměřovač, které lze přidat k ultrazvukové sondě, ale používáme tak zvanou „ hand s free techniku", kdy sondu zavádíme postupně v ose sondy a pro její lepší viditelnost používáme mírně cukavý pohyb. Vlastní polohu sondy v tumoru kontrolujeme provedením ultrazvuku v několika rovinách.Po dokončení

vlastního cyklu RFA, který je dle typu přístroje od 12ti minut do 20ti minut, provádíme koagulaci punkčního kanálu. Sondu postupně vytahujeme po krocích okolo lem a vždy necháme minimálně 1 minutu po každém kroku sondu koagulovat punkční kanál. Tento postup minimalizuje následné komplikace jako je krvácení nebo rozsev maligních buněk punkčním kanálem po jaterním parenchymu či mimo játra. Při koagulaci v blízkosti větší jaterní žíly jsme opakovaně pozorovali únik vznikajících drobných bublinek plynu žilou- oxidu uhličitého, nikdy jsme však při tomto nálezu nezaznamenali jakékoli oběhové komplikace.

1 .(i) .Ultrazvuková sonda typu T k otevřenému vyšetření a RFA-obr. příloha 14.Obr. Zavádění RFA sondy-obr. příloha

Laproskopickou i otevřenou RFA je nutné provádět v celkové anestezii. Výkon zajišťujeme podáním antibiotické clony- kiyté koagulum /cefoperazonem- *Cefobid* 2x2g intravenózně/ a podáním miniheparinizace frakcionovaným heparinovým *deúvátém-Fraxiparin, Clexane* atd.

RFA je většinou prováděna většinou po adjuvantní chemoterapii, ve druhé době po resekci primárního nádoru Jednoduchý výkon tj. resekce primárního nádoru kolorektální oblasti a současná RFA, na rozdíl od resekce jater v jedné době, je zatížen větší pooperační mortalitou a morbiditou, která je vysvětlována skladbou a výběrem nemocných ,kteří jsou únosní „pouze“ k RFA.

### **3.b Indikace k radiofrekvenční ablacii.**

Vhodnými pacienty k RFA jsou pacienti s neresekabilními metastázami do počtu 6, do velikosti maximálně 5cm/ideálně však do velikosti 3cm/, s oboustranným postižením, po předchozích resekcích či předchozích RFA, bez přítomnosti mimojaterního postižení, ložisky uloženými mimo těsné sousedství velkých jaterních cévních struktur a žlučovodů/ porta hepatis/.Dalšími vhodnými kandidáty pro RFA jsou pacienti se solitárním ložiskem či dvěmi až třemi ložisky v jaterním parenchymu, kteří nejsou schopni velkého resekcčního výkonu pro celkový zdravotní stav či těžké funkční postižení jaterního parenchymu.Tito pacienti jsou indikováni většinou k transkutánní RFA pod CT navigací v analgosedaci či lokální anestezii.Při výběru vhodných kandidátů je samozřejmě nutné dodržet hlediska vycházející z místního nálezu, laboratorního nálezu a z celkového stavu pacienta s ohledem na přidružené choroby a věk. Mezi obecné kontraindikace k provedení RFA patří septický stav,poruchy hemokoagulace a velká funkční porucha jaterního parenchymu.

1 5.Ohi .Algoritmus chirurgické léčby jaterních metastáz.-obr. příloha

### 3.c Předoperační vyšetření:

Předoperačně je nutné zhodnotit celkový zdravotní stav nemocného, vyloučit mimojaterní postižení a zhodnotit lokalizaci metastáz v jaterním parenchymu. Operace v oblasti jaterního parenchymu neznamena větší operační zátěž, nežli jakákoli větší břišní operace. Je však nutné počítat s častějšími pooperačními komplikacemi plicními a oběhovými. Při předoperačním vyšetření je nutné brát zřetel na často se vyskytující pravostranný pleurální výpotek, vznikající při peroperační manipulaci s pravou polovinou bránice jako reaktivní proces, který je u většiny nemocných s dobrou plicní rezervou velmi dobře tolerován. Rutinní hodnocení jaterních funkcí u nemocných se zdravým jaterním parenchymem není nutné a přítomnost žloutenky, ascitu a hepatomegalie spíše vzbuzuje podezření na masivní metastatické postižení jaterního parenchymu. Pokud nemocný netrpí cirhózou či jaterní steatózou je možné resekovat 75% jaterního parenchymu bez výrazného zvýšení rizika jaterního selhání. Destrukce však nikdy neměla dosáhnout v jedné době ani 30% pro veliké zatížení nemocného odbouráváním toxických metabolitů vznikajících při nekróze tkáně.

Pokud má pacient neresekabilní mimojaterní postižení nebude pro něj znamenat destrukce jaterních ložisek žádný přínos. Z tohoto důvodu je nutné u takto nemocných jedinců provést vyšetření, která by předoperačně potvrdila či vyvrátila mimojaterní postižení a tím u těchto pacientů zamezila zbytečné

exploraci dutiny břišní. Nejčastějšími místy šíření nádoru mimo jater jsou plíce, místní recidiva v místě odstranění primárního nádoru a lymfatické uzliny.

Předoperační vyšetření:

1. anamnéza a klinické vyšetření
2. laboratorní vyšetření-krevní obraz, laboratorní biochemický screening, odběr onkomarkerů- CEA, CA 19-9, hemokoagulační vyšetření
3. ultrazvukové vyšetření( USG) a spirální počítačová tomografie(SCT/)břicha, jater
4. rentgenový snímek plic a srdce, počítačová tomografie hrudníku
5. kolonoskopie
6. magnetická rezonance MR, Pozitronová emisní tomografie PET, CT arteriální portografie CTAP.

Hlavní úlohou zobrazovacích metod v oblasti jaterního parenchymu je určit velikost, počet a lokalizaci metastáz v jaterním parenchymu a jejich vztah k cévním strukturám. Nejčastěji používaná je kombinace USG a CT s podáním bolusu 100ml kontrastní látky intravenózně a po té zachycení parenchymu ve fázi arteriální a následně ve fázi portální. Senzitivita je u této kombinace udávána mezi 50-80% a výrazně klesá u ložisek menších než 1cm. Vzhledem k tomu že metastázy od velikosti 3mm jsou zásobeny převážně arteriální krví z hepatické arterie, je výhodné v nejasných případech použít CTAP, která dokáže zvýšit

senzitivitu až na 94%. Nevýhodou této metody je její invazivita avšak přínosem pro chirurga je znalost arteriálního zásobení jater a jeho varianty před vlastním výkonem v případě, že je uvažováno o současném či samostatném zavedení zavedení intraarteriálního portu do hepatické tepny k lokoregionální aplikaci chemoterapeutik. Také PET CT doznává v poslední době zvýšené obliby pro dobrou detekci mimojaterního postižení před výkony na jaterním parenchymu. U sekundárních jaterních tumorů na rozdíl od primárního hepatocelulárního karcinomu operujeme v naprosté většině na funkčně zdatném jaterním parenchymu. U nemocných s jaterní cirhózou je riziko pooperačního jaterního selhání vyšší a to u skupiny nemocných s klasifikací Child A -1-2%, u Child B 10% a u skupiny Child C až 50%. U této skupiny nemocných s jaterní cirhózou je důležité předoperačně vyšetřit funkční jaterní rezervu, která se skládá samozřejmě ze zařazení nemocného do skupiny dle Childa, dále z testu clearance indocyaninové zeleně (ICG) či z lidocainového MEGX testu. Všeobecně lze říci, že test indocyaninové zeleně-ICG test pod 10% a MEGX test pod 25% má velice špatnou prognózu vzhledem k funkci jaterního parenchymu po jaterní resekci i rozsáhlejší RFA. U skupiny těchto nemocných se většinou nepouštíme do výkonů přesahujících velikost 2 segmentů. Jaterní biopsii před vlastním výkonem nelze doporučit pro možnost zanesení /až v 10%/metastatického procesu do punkčního kanálu, a to jak do jaterního parenchymu tak i do stěny břišní, a tím k systémovému rozšíření malignity touto cestou.

I 6.Obr. Multidetektorové CT vyšetření jater -HCC-obr. příloha

i 7.( Magnetická rezonance jater - vyšetření pro jaterní metastázu-obr. příloha

### **3.d Onkologická léčba metastáz kolorektálního karcinomu po RFA.**

Před vlastní radiofrekvenční ablací jaterních metastáz dostávají nemocní po operaci primárního kolorektálního karcinomu ve stadiu II. a ve stadiu III. adjuvantní chemoterapii první linie a to většinou tzv. bolusové Mayo či deGrammont kombinované schéma/viz. Tabulka 1/.

S vývojem kontinuálních kombinovaných režimů v 90. letech došlo ke zlepšení dlouhodobých výsledků systémové chemoterapie při léčbě kolorektálního karcinomu. Systémová chemoterapie je tedy indikována po resekci primárního kolorektálního karcinomu při metastatickém postižení lymfatického systému či při šíření tumoru per kontinuitatem do okolí. Klasický režim je např. deGramont, kdy kombinujeme systémové podání Leukovorinu (200mg/m<sup>2</sup> v hodinové infuzi) a 5-fluorouracilu v dávce bolusové (400mg/m<sup>2</sup> jako bolus) a kontinuální (600mg/m<sup>2</sup> ve 22 hod. infuzi). V poslední době se objevují nová chemoterapeutika jejichž použití se zdá být účinnější, ale jsou užívána až po selhání základních režimů tzv. chemoterapie první linie např. Irinotecan-Campto či Oxaliplatina-Eloxatin, raltitrexed, kapecitabin. Oxaliplatina i Irinotecan jsou



někdy kombinovány s ostatními režimy a tyto kombinace při neoadjuvantním podání /FOLFOX 4,FOLFOX 6,FOLFIRI,IFL,TOMOX/přináší vyšší procento následných možných chirurgických resekcí u původně nerezekabilních jaterních metastáz.

**Tab 1. Doporučená cytostatická schémata pro kolorektální karcinom. Zásady  
cytostatická léčby maligních onkologických onemocnění. Česká onkologická  
společnost CLS JEP.**

*1. Stadium I*

*Chemoterapie není indikovaná*

*2. Stadium II*

*high risk"podskupiny klinického stadia II*

*5-FU/FA Mayo - adjuvantní chemoterapie*

*rektum: adjuvantní chemoterapie 5-FU/FA Mayo*

*neoadjuvantní aplikace konkomitantní chemoradioterapie - 5-FU*

*3. stadium III*

*adjuvantní chemoterapie 5-FU/FA Mayo - pro karcinom kolon i rekta*

*rektum: neoadjuvantní aplikace konkomitantní chemoradioterapie - 5-FU*

*4. stadium IV*

*adjuvance u resekabilních metastáz*

*neoadjuvance*

*použitelná cytostatika: 5-fluorouracil, irinotekan*

#### **5. Zpřesňující kritéria pro neoadjuvantní chemoterapii u stadia IV**

*u hraničně resekalibilních metastáz s cílem downstagingu a následné resekce solitárních metastáz - nejčastěji jaterních*

*Použitelná cytostatika:*

- *regionální intraarteriální CHT s 5-FU*
- *FOLFIRI (fluorouracil, leukovorin, irinotekan)*
- *kombinace regionální intraarteriální aplikace 5-FU a systémové aplikace irinotekanu*
- *FOLFOX (fluorouracil leukovorin, oxaliplatina)*

#### **6. Doporučená schémata**

*Cytostatika užívaná v monoterapii v léčbě kolorektálního karcinomu*

*cytostatikum dávka (mg/m<sup>2</sup>) aplikační cesta den podání opakování cyklu*

**raltitrexed** 3 i. v. inf. 15 minut 1. tf 3 týdny

**kapecitabin** 1250 2 x denně p. o. 1-14. tf 3 týdny

**irinotecan** 350 i. v. inf. 90 minut 1. V/ 3 týdny

**irinotekan** 125 i. v. inf. 60 minut 1., 8., 15 a 22. a 6

*týdnů*

**5-FU (Lokich)** 300 kontinuální i. v. inf. po dobu 10 a více

*týdnů*

*oxa lip lati na* 130 i. v. inf. 120 min. 1. # 3 týdny

*Cytostatika užívaná v kombinované léčbě kolorektálního karcinomu*

*cytostatikum dávka (mg/m<sup>2</sup>) aplikační cesta den podání opakování cyklu*

***FU/FA (Mayo)***

*5-fluorouracil (5-FU) 425 i. v. bolus 1-5. V/ 4 týdny*

*leukovorin (FA) 20 i. v. bolus 1—5.*

***FU/FA (DeGramont)***

*leukovorin 200 i. v. inf. 120 min. 1.-5. 2 týdny*

*5-fluorouracil 400 i. v. bolus*

*leukovorin 600 i. v. inf. 22 hod.*

***Machover***

*leukovorin 200 1—5. \14*

*týdny*

*5-fluorouracil 400 i. v. inf 15 min.*

***FOLFOX4***

*oxaliplatina 85 i. v. inf 120 min. 1.*

*leukovorin 200 i. v. inf 120 min.*

*5-fluorouracil 400 i. v. bolus*

<i>5-fluorouracil</i>	600	<i>i. v. inf</i> 22 hod.	1-2.	<i>a 2 týdny</i>
-----------------------	-----	--------------------------	------	------------------

### **FOLFOX6**

<i>Oxaliplatina</i>	85	<i>i. v. inf.</i> 120 min.	1.
---------------------	----	----------------------------	----

<i>leukovorin</i>	200	<i>i. v. inf</i> 120 min.	
-------------------	-----	---------------------------	--

<i>5-fluorouracil</i>	400	<i>i. v. bolus</i>	
-----------------------	-----	--------------------	--

<i>5-fluorouracil</i>	2,4 g/m <sup>2</sup>	<i>i. v. inf.</i> 46 hod.	<sup>y</sup> <sub>a</sub> 2 týdny
-----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------------------------

### **FOLFIRI**

<i>irinotekan</i>	180	<i>i. v. inf.</i> 90 min.	1.
-------------------	-----	---------------------------	----

<i>leukovorin</i>	200	<i>i. v. inf.</i> 120 min.	
-------------------	-----	----------------------------	--

<i>5-fluorouracil</i>	400	<i>i. v. bolus</i>	
-----------------------	-----	--------------------	--

<i>5-fluorouracil</i>	600	<i>i. v. inf.</i> 22 hod.	1.-2. * <i>a 2 týdny</i>
-----------------------	-----	---------------------------	--------------------------

### **IFL**

<i>irinotekan</i>	125	<i>i. v. inf</i> 60 min.	7., 8., 15., 22.
-------------------	-----	--------------------------	------------------

<i>leukovorin</i>	20	<i>i. v. bolus</i>	
-------------------	----	--------------------	--

<i>5-fluorouracil</i>	500	<i>i. v. bolus</i>	/., 8., 15., 22. <i>a 6 týdnů</i>
-----------------------	-----	--------------------	-----------------------------------

### **TOMOX**

<i>raltitrexed</i>	3	<i>i. v. inf.</i> 1.	
--------------------	---	----------------------	--

<i>Oxaliplatina</i>	130	<i>i. v. inf</i>	# 3 týdny
---------------------	-----	------------------	-----------

## ***AIO***

<i>Leukovorin</i>	500	<i>i. v. inf. 120 min.</i>	<i>týdně, 6x</i>
<i>5-fluorouracil</i>	2600	<i>i. v. inf. 24 hod.</i>	<i>týdně, 6x a 8 týdnů</i>

Při léčbě jaterních metastáz je tato léčba ve srovnání s lokoregionální léčbou méně účinná. Přesto je její použití někdy nezbytné. Lokoregionální chemoterapie-HAI (Hepatic Arterial Infusion) je podávání cytostatik cestou jaterní tepny přímo do aiterálního systému jater. Maligní buňky kolorektálního karcinomu putují do jater cestou vena portae. Jakmile zanidují a metastáza se zvětší do velikosti cca 3mm je živena z neovaskularizace arteriální krví, zatímco normální hepatocyt je zásoben nadále krví portální. Tato skutečnost je známa již řadu let, avšak používání arteriálních katetrů bylo spojeno s celou řadou komplikací jako je trombóza hepatické arterie, duodenálními vředy, cholecystitidou a řadou hnisavých komplikací. S vypracováním nových implantabilních portů a operačních postupů jsou tyto HAI mnohem bezpečnější a ponechávají po dlouhou dobu volný průtok arteriálním systémem a zaznamenáváme mnohem méně hnisavých komplikací. Známe 2 druhy umístění implatofixu a to 1. chirurgické umístění a za 2. umístění pomocí angiografie ,

které je doménou intervenčních radiologů. Při anatomických varietách cévního zásobení jater lze obě metody vhodně kombinovat.

Na našem pracovišti užíváme po RFA k zajištění neoadjuvantní chemoterapie port systém firmy Braun.

M )br. Implantofix-obr. příloha

1<sup>M</sup> )! . Zavedení a uložení implatofixu-obr. příloha

Katetr je zaváděn cestou arteria gastrodudnalis na její soutok s arteria hepatica a je zajištěn dvěma ligaturami. Vždy podvazujeme pravou gastrickou arterii a ve většině případů je výkon doprovázen cholecystektomií, jako prevence toxické kalkulózní cholecystitidy. Komůrka port systému je implantována a fixována k fascii do podkožní kapsy na pravou polovinu hrudníku, vlastní katetr je vyveden mimo ránu do podkoží a spojen s komůrkou. Do komůrky je pomocí Humpyho jehly instalována heparinová zátka - tj. 2.000j Heparinu ve 2ml fyziologického roztoku. Výkon je vždy zajišťován podáním antibiotik. Před vlastním výkonem je vhodné znát přesné poměry v arteriálním systému truncus coeliacus, vzhledem k možné variabilitě cévního zásobení jater. (Angiografie, CT angiografie).

Pro zavedení HAI po RFA je nutné vědět, že : 1 .nejsou známky extrahepatického šíření tumorozního procesu

2.zda je plně průchodná v.portae

Při postižení portální žíly např. trombózou je lépe od zavedení portu odstoupit, jelikož při tromboze arteria hepatica hrozí nekroza jater a jaterní selhání.Po zavedení HAI portu je vhodné provést scintigrafické vyšetření po injekci Tc (MAA-Tc mikroagregaát albuminu) do portu, k potvrzení správného umístění portu a potvrzení o správné cílové oblasti pro podání HAI.Mezi komplikace FIAI patří trombóza hepatické arterie, většinou na základě poškození tepny při výkonu, nevhodná perfuze žaludku a duodena a následně vznik peptických ulcerací, trombóza katetru a jeho infekce, krvácení a hematomy.Chemoterapeutikum pro lokoregionální aplikaci musí dosahovat vysoké koncentrace v jaterním parenchymu, musí mít krátký poločas odbourávání ,aby se nekumulovala v systémovém oběhu a měla by mít vysoké body clearance.např FUDR-íluorodeoxyuridin má až 99% extrakci v játrech při prvním průchodu,což je ideální k HAI podání (minimalizace systémové toxicity).FUDR však u nás není registrován a tudíž není ani používán..HAI je vhodná i jako adjuvantní léčba po jaterních resekcích, kdy je cílena na mikrometastázy nedetekovatelné při vlastním výkonu tj.do 0,3-lem velikosti ve zbývajícím jaterním parenchymu.HAI je zahajována druhý pooperační týden a lze např. použít 4 týdenní cyklus podávání kombinace mitomicinu C (1.den v dávce 8mg/m<sup>2</sup>) a 5-FU (1.-5.den v dávce 800mg/kg),dále může být kombinován

5-FU podáván lokoregionální cestou, se systémovou aplikací irinotekanu. K intrarteriálnímu podání je využíván 5-fluorouracil (5-FU), 5-fluorodeoxyuridin (5-FUDR) či jejich kombinace s ostatními chemoterapeutiky např. kyselinou listovou (FA) a mitomicinem C, stejně tak je i oxaliplatina používána k lokoregionálnímu podání v dávce 100mg/m<sup>2</sup> i v kombinaci s režimem de Gramont. Dalším režimem je např. Ulmský protokol léčby pacientů s neresekabilními jaterními metastázami: mitoxantrone, 5-FU+FA a mitomicin C. (25.)

Režim lokoregionální HAI (FUDR) a systémové chemoterapie 5-fluorouracil - FU po jaterních resekcích či RFA byl srovnáván s pacienty jimž byl podáván pouze systémově 5-fluorouracil a leukovorin. (MSKCC study). Bylo dokumentováno dvouleté přežití a zároveň procento recidiv do dvou let. Ve skupině byly srovnávány pacienti se stejným stagingem původního tumoru, stejným počtem metastáz, přibližně stejnou velikostí metastáz atd. Ve skupině, kde byl kombinován HAI se systémovou chemoterapií viz. výše bylo dvouleté přežití 85% a dvouletý "disease free" interval -DFI 57%, oproti 69% a 41% ve skupině, kterým byla podávána pouze systémová chemoterapie. /9./

### **3.e Sledování pacientů.**

Sledování nemocných po provedené RFA jaterních metastáz kolorektálního karcinomu není z hlediska odhalení lokální recidivy tumoru jednoduché. Nutností jsou pravidelné CT kontroly. CT musí být prováděno dvoj fázově s bolusem



kontrastní látky zkušeným radiologem ,a dále pravidelné sledování hladiny onkomarkerů CEA,CA 19-9.U nemocných s alergií na kontrastní látky je na místě při kontrolách provádět magnetickou rezonanci, která nemá větší výtěžnost oproti vícefázovému CT avšak je ekonomicky náročnější.Pravidelné sledování hladiny onkomarkerů v průběhu dispenzarizace nemocných, nás při elevaci vždy upozorní na možný výskyt místní recidivy v jaterním parenchymu,na výskyt mimojaterních metastáz či lokální recidivy primárního nádoru v oblasti kolorekta.CT obraz při vícefázovém vyšetření ,kdy arteriální fáze nastupuje kolem 20. sekundy po aplikaci kontrastní látky do žíly, ve vena portae hepatis se objevuje kontrastní látka kolem 40. sekundy , portální fáze sycení jaterního parenchymu dostupuje vrcholu kolem 65. vteřině, fáze ekvilibria je dosaženo kolem 3. minuty, pozdní fáze se zřetelným poklesem denzity ve zdravém jaterním parenchymu se objevuje přibližně po 10 minutách, poskytuje poměrně dobrý přehled o sycení okrajů nekrózy po RFA a tím i přehled i viabilitě okrajové tkáně.

.Nonablace a časná recidiva ložiska po RFA-obr. příloha

V časných obdobích po RFA cca okolo 1 měsíce po provedení ablace, nemusí enhancující okraj jednoznačně znamenat nonablaci a recidivu procesu.V tomto období někdy zaznamenáme výrazné reparační pochody, ke kterým dochází při okraji nekrózy.Tyto reparační procesy mohou enhancement okrajů vyvolat.V

našich podmínkách při sledování pacientů po RFA provádíme CT kontroly do 48hodin, dále po 6ti týdnech a nadále po 3-6ti měsících společně s klinickým vyšetřením a s pravidelnými odběry onkomarkerů.

#### **4.Soubor pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu léčených ve FN Plzeň.**

Od roku 2000 ,od kterého je Chirurgickou klinikou FN Plzeň radiofrekvenční ablace využívána jsme do srpna roku 2004 ošetřili 65 nemocných s jaterními neresekabilními tumory.Z toho bylo 40 nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu.Průměrný věk nemocných byl 66let u mužů a 60,3 roku u žen.Poměr muži a ženy byl 5:3.U 40 pacientů jsme ve 35 případech využili otevřený přístup a v u 5 pacientů byla RFA provedena transkutánně. Z 35 pacientů léčených otevřeným přístupem byla RFA provedena v 6 případech jako doplnění současného resekcčního výkonu.Místní recidíva či vznik dalších metastáz v jaterním parenchymu po ablaci byly zaznamenány v 7 případech a ve všech případech jsme provedli následnou RFA recidívy či nových ložisek.Jako řešení recidívy jaterních metastáz po jaterní resekcii byla RFA použita u 5 pacientů a to 6 případech.Jako doplnění RFA k následné lokoregionální chemoterapii jsme zavedli intraarteriální port u 8 pacientů z celkového počtu 35 případů otevřeného přístupu.

## 2 1 .Obr.Vznik nových jaterních metastáz po RFA-obr. příloha

Komplikace peroperační jsme zaznamenali v 2,5% případů. Jednalo se o popáleninu kůže III. stupně na stehně při nedostatečném kontaktu kožní elektrody a kůže. Tato popálenina si vyžádala opakované nekrektomie a dermoepidermální transplanataci kožního krytu. Pooperační komplikace jsme zaznamenali v 5% a jednalo se jedenkrát o vznik jaterního abscesu v místě nekrózy a jedenkrát o absces v ráně při otevřené RFA. Jaterní absces byl úspěšně vyřešen drenáží pod CT kontrolou a podáním antibiotik, absces v ráně byl vyléčen vypuštěním hnisu, obkládáním rány a sekundární suturou operační rány. Při otevřené RFA jsme u 10 nemocných tj. ve 28,5% zaznamenali výpotek v pravé pohrudniční dutině, který si však jen v jednom případě vynutil evakuační punkci a odsátí. Celkově tedy morbidita po RFA byla 10%. Nikdo z pacientů po RFA nezemřel, mortalita v našem souboru tedy byla 0%. Počet nonablací u metastáz KRCa byl u 6 nemocných/75% /a to ve 4 případech po otevřené RFA **111,3%**/a ve 2 případech po transkutánní RFA **/40%/**.

2.01 Výpotek v pravé pohrudniční dutině-obr. příloha

Gra! obr. Příloha

( n - Počet RFA kolorektálních metastáz a ostatních jaterních malignit-obr. příloha

Ve stejném období jsme na našem pracovišti celkem provedli 214 operací na játrech a z tohoto počtu bylo 107 resekcí jater pro metastázy kolorektálního karcinomu. Ve srovnání se skupinou nemocných po jaterních resekcích pro metastázy kolorektálního karcinomu jsme u skupiny s RFA zaznamenali mortalitu 0% resp. 0%, a morbiditu 28,5% resp. 10%. Vzhledem ke krátké době sledování nebylo možné hodnotit pětileté přežití nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu. Tříleté přežití u skupiny nemocných po RFA metastáz kolorektálního karcinomu bylo 45,7%, což považujeme za výsledek více než dobrý.

Tah.2.-8.-obr. příloha

## **5.Komplikace po RFA.**

Výskyt komplikací po RFA není zanedbatelný a uvádí se mezi 2-7% (14).

Mortalita výkonu je velmi nízká a pohybuje se v rozmezí 1-1,5% (16).

K obecné symptomatologii patří bolesti vznikající bezprostředně po výkonu, které ale rychle ustupují. Tzv. „tumor ablation syndrome“<sup>4</sup> je komplikací

vznikající na podkladě vývoje zánětlivé reakce organismu na vznik nekrózy a je tím častější a větší, čím větší ložisko nekrózy po RFA vzniká. Projevuje se teplotou, únavou, leukocytózou, někdy nauseou a zvracením nastupující zpravidla 3.-4.den po RFA a trvající přibližně 1 až 2 týdny.

Nejčastější peroperační komplikací je krvácení po vpichu elektrody, které však nikdy není rozsáhlé a téměř vždy je zvládnutelné koagulací punkčního kanálu. K časným pooperačním komplikacím po RFA patří pooperační teplota a bolest, dále rozvoj nitrojaterního abscesu v oblasti koagulační nekrózy, rozvoj bilární píštěle a vznik perihepatického abscesu, termické poškození okolních orgánů - duodena, žlučníku, žaludku, bránice, ale i popálenina kůže. Všechny nejčastější komplikace nejsou většinou závažného charakteru a jsou zvládnutelné ve spolupráci s endoskopisty a intervenčními radiology. Podezření na rozvoj abscesu je nutné vyslovit pokud po výkonu neklesají teploty, nemocný je schvácený, dochází k vzestupu hladiny zánětlivých parametrů v krvi.

.Rozvoj abscesu v ložisku po RFA - stav po drenáži.-obr. příloha

USG vyšetření naší domněnku většinou potvrdí. Abscesové ložisko uložené v parenchymu či perihepaticky je možné v 90% drénovat pod CT či USG kontrolou.

24C )b\ . Drenáž jaterního abscesu pod CT kontrolou -obr. příloha

Podání nejprve širokospektrých a posléze antibiotik dle citlivosti většinou společně s drenáží znamená zvládnutí této komplikace. Při vzniku biliární píštěle, která nebývá rozsáhlá, se většinou spolupodílí zvýšený tlak ve žlučovém stromu, který po ERCP a PST a eventuální stentáži většinou dovolí uzavřít biliární píštělky. Při správné volbě přístupového punkčního kanálu minimalizujeme možnost vzniku hemobilie, která však hrozí pokud provedeme vpich RFA sondy přes větší žilní kmen probíhající v blízkosti metastatického ložiska. Vznik této komplikace je častější pokud zároveň použijeme okluzi cév pro zvýšení účinnosti termoablace.

M m i .Pringleův manévr-obr. příloha

Při normálním průtoku však většinou nejsou cévy větší nežli 4mm, na rozdíl od žlučovodů, poškozovány. Z tohoto hlediska není vhodné použít RFA v oblasti jaterního hilu, protože právě zde hrozí riziko poškození velkých žlučovodů.

Správná volba vedení sondy přes jaterní parenchym a přesné zacílení malignity minimalizují pooperační komplikace a snižují možnost neúspěchu při RFA ložiska. Termické poškození okolních orgánů si vynutí následnou chirurgickou revizi s ošetřením postiženého orgánu. Tato komplikace naštěstí není častá, ale je nutné na ní myslet především po transkutánních výkonech, kdy u nemocného dojde k rozvoji septického stavu se známkami pneumoperitonea a s příznaky

peritoneálního dráždění. Nespávné zacílení vede ke vzniku časných recidiv v důsledku tzn. nonablace. Nonablace neboli nekompletní či jen částečná ablace je nejčastějším důvodem vzniku časné pooperační lokální recidivy maligního metastatického bujení. Abychom minimalizovali výskyt nonablací sledujeme při vlastní ablaci ložisko pomocí ultrazvuku, kde teplem vznikající bublinky plynu vytváří mrak v oblasti prohřívané tkáně, který je zřetelně echogenní a my jeho pomocí můžeme orientačně pozorovat zdárné překrytí zvoleného okrsku destruované tkáně. Při nejistotě zacílení či překrytí zvláště u větších ložisek či tvarově atypických ložisek volíme raději ještě jedno či více opakování ablace se zavedením sondy do oblasti, která se nám zdála být mimo vlastní pole destrukce. Asi 80% místních recidiv vzniká u tumorů, které jsou větší nežli 4cm. Naopak u tumorů resp. metastáz do 3cm je pravděpodobnost nonablace poměrně nízká. U tumorů do 3 cm lze dosáhnout místní kontroly tumoru asi v 82%, zatímco u tumorů větších než 3cm dosahujeme lokální kontroly jen asi v 58%/7/. Kompletní ablace je stejně jako čistý resekcí okraj u jaterních resekcí, důležitým prognostickým faktorem pro dlouhodobé přežití nemocných. /<sup>^</sup>./ Zvláštní komplikací je rozsev metastáz punkčním kanálem při transkutánním přístupu, který se vyskytuje v 0-12,5% případů. Po důkladné koagulaci kanálu při extrakci RFA sondy z parenchymu a neprovádění perkutánní RFA o povrchově ležících tumorů se dá toto riziko snížit až na 0,3% případů. /9.,7tf./. U všech pacientů po RFA dochází k vzestupu hladin jaterních enzymů někdy 2-3x avšak jejich hladina se normalizuje do 1 týdne po

výkonu. Pokud u nemocných před vlastním výkonem byla zvýšená hladina nádorových markerů je jejich hladina po 1 měsíci v oblasti normálních hladin u 72% takto léčených nemocných. U pacientů, kterým jejich hladina nádorových markerů po výkonu neklesla, musíme předpokládat přítomnost dalších subklinických metastáz.

## **6. Experimentální hodnocení vlivu RFA na cévní stěnu a na stěnu žlučového.**

**Cíl:** Cílem výzkumu bylo prokázat bezpečné použití radiofrekvenční ablace při uložení maligního ložiska v blízkosti větvení žlučového a portální žíly. Řada tumorů právě v této lokalizaci není řešitelná chirurgickou resekci a není ani paliativně ošetřena pomocí RFA právě vzhledem k obavě z možného termického poškození hilových struktur s následným vznikem striktury žlučových cest a vznikem trombozy portální žíly. Práce by měla ozřejmit na zvířecím modelu stupeň poškození stěny těchto struktur při normálním průtoku krve portální žílou nebo při uzavření průtoku krve portálním řečištěm. Experimentální výzkum byl schválen etickou komisí Lékařské fakulty UK v Plzni a podporován grantem



IGA MZ NR7909-3/2004. Jako experimentální zvíře jsme použili prase domácí o hmotnosti přibližně 25-30kg.

**Metodika:** Skupina 12ti prasat byla rozdělena do 2 skupin po šesti jedincích./skupina A,B./Každý jedinec v každé skupině byl vystaven účinku působení RFA sondy zavedené do konstantní polohy do vzdálenosti do 1,5cm od lobámí větve portální žíly a žlučovodu pro pravý mediální lalok, po dobu 6 minut.

>>( . RFA jater v blízkosti větve portální žíly u prasete domácího -obr. příloha

Cévní zásobení a histologická struktura jaterního parenchymu je u prasete domácího velice podobná lidskému. Játra prasete mají 4 laloky levý laterální a mediální lalok a pravý laterální a mediální lalok a lobus caudatus, který se nachází mediálně od pravého laterálního laloku. Portální žíla se dělí na levou a pravou větev , někdy na 3 větve, v jaterním hilu. RFA sonda byla zaváděna za kontroly peroperačního ultrazvuku otevřenou cestou - střední laparotomií. První skupina , skupina A, byla vystavena působení RFA bez omezení průtoku krve portální žílou. Skupině B byla aplikována RFA za omezení průtoku jaterní žílou kompresí hepatoduodenálního ligamenta -Pringleho manévrem. Obě skupiny -A a B byly následně kontrolovány pomocí ultrazvuku s dopplerometrií, kdy vyšetření bylo zaměřeno na velikost nekrózy, šíři žlučových cest a změření

rychlosti průtoku krve portální žilou či na přítomnost trombozy, a hodnoty byly porovnány s vyšetřením předoperačním resp. peroperačním před vlastní RFA. První kontrolní vyšetření bylo provedeno bezprostředně po ukončení RFA a následně za 2 dny, za 7 dnů a za 14 dní po operaci. Ve stejných intervalech byly nabírány a měřeny hodnoty bilirubinu, alkalické fosfatázy, glutamyltransferázy a hodnot jaterních enzymů ALT a AST a byly porovnávány s hladinami naměřenými předoperačně z periferní krve. 14. den byla prasata usmrcena a bylo provedeno histologické vyšetření jaterního hilu zaměřené na stupeň poškození stěny žlučovodu a na stupeň poškození stěny portální žíly. K zajištění anestezie byla kanylována periferní žíla a po odběru předoperačních vzorků krve byl proveden úvod do anestezie podáním 6-10mg/kg Pentobarbitalu a 10-20mg/kg Ketaminu. Zvíře bylo orotracheálně intubováno a mechanicky ventilováno.

Intubace prasete-obr. příloha

. Monitorace zvířete při experimentální práci-obr. příloha

Anestezie byla udržována kontinuální infúzí Pentobarbitalu v dávce 6-10mg/kg, k relaxaci budeme podávat Alloferin v dávce 10-15mg/hod. Byl připojen kontinuální EKG záznam a během chirurgické preparace byl použit oxid dusný. Analgezie byla zajištěna podáváním bolusu Bupremorphinu v dávce 0,3mg bolusově. Každému zvířeti byla zaveden port katetr do centrálního

krvního řečiště z ohledem k nutnosti následných odběrů krve a opakovaných sedací zvířete k ultrazvukovému vyšetření. Vzorky periferní krve byly zkoumány v biochemické laboratoři Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky Fakultní nemocnice v Plzni a histologické vyšetření bylo provedeno v Šiklově patologicko-anatomickém ústavu FN Plzeň. Histologicky byl posuzován stupeň poškození žilní stěny a stěny žlučovodu. V cévní stěně byl sledována stavba elastických vláken a množství zmnožených fibroblastů, eventuálně počínající jizvení. Dále byla posouzena stavba endotelu. Ve stěně žlučovodu bylo posuzováno množství a eventuláně změny množství vaziva, respektive fibroblastů oproti kontrolním vzorkům. Rovněž byla sledována epiteliální výstelka a její eventuální změny.

### **Výsledky:**

Ultrazvukové nálezy:

Ve skupině a to tzn. u skupiny selat jimž byla provedena RFA oblasti hilu při odstupu portální větve pro mediální pravý lalok bez omezení toku portální žilou bylo zaznamenáno jedno peroperační úmrtí a jedno zvíře zemřelo 72 hodin po výkonu. Při ultrazvukovém předoperačním vyšetření nebyla diagnostikována porucha průtoku portální žilou a byl potvrzen normální vzhled jaterního parenchymu u všech jedinců. Po provedení RFA při kontrolním peroperačním vyšetření bylo u všech jedinců viditelné ložisko vzniklé působením RF sondy s průměrnou velikostí průměru ložiska 2,56 cm /2,38 - 2,88cm/. U všech jedinců byl patrný volný nezpomalený průtok /18,5cm/s/portální žilou - kmenem i

portálními větvemi do velikosti 4mm v kontaktu se vzniklou nekrózou. V několika vedlejších větvích porty s průměrem do 4mm, které těsně naléhaly na nekrózu, jsme u 2 jedinců zaznamenali vznik koagula a následně i trombu. Stejný obraz jsme našli při kontrolním USG vyšetření po 7 a 14 dnech, kromě nálezu trombozy ve vedlejších větvích portální žíly. Po týdnu došlo k mírnému nárůstu velikosti průměru nekrózy a to v průměru o 0,4cm, které však již při kontrolním vyšetření po 14dnech nebylo zaznamenáno.

Ve skupině B, u skupiny zvířat, jimž v průběhu RFA ve stejné lokalizaci byl uzavřen průtok portální žilou kompresí hepatoduodenálního ligamenta-Pringleho manévrem, byl předoperačně resp. peroperačně ultrazvukem také zjištěn normální nález na jaterním parenchymu i volný průtok portálním řečištěm. Do stejné lokalizace byla po identickou dobu provedena shodnou sondou RFA jaterního parenchymu, kdy před vlastní RFA byl proveden Pringleho manévr. Po vlastní ablaci byla při ultrazvukovém peroperačním vyšetření zjištěna velikost ložiska nekrózy 3,3cm / 2,52- 3,48cm/. Průtok kmenem portální žíly, byl bez omezení, v jednom případě byl zaznamenáno koagulum v hlavní větvi pro pravý mediální lalok a další koagula byla zaznamenána u 5ti jedinců i v portálních větvích větších nežli 4mm. 2 jedinci zemřeli první pooperační den na oběhové komplikace nesouvisející s vlastní RFA.

Při následných ultrazvukových kontrolách u zbylých jedinců, nedošlo ke zvětšení ložisek a po celou dobu byl volný průtok portální žilou včetně větví pro ablovaný lalok, včetně zvířete u kterého bylo pooperačně diagnostikováno

koagulum v této větvi. U dvou zvířat však byl v nekróze objeven plyn a známky jaterního abscesu. Pomocí ultrazvukového vyšetření nebylo možné, ani u jedné skupiny, případné pooperační změny ve smyslu eventuálních stenóz ,popsat.

.».( )hi Sonografické kontroly zvířat po RFA-obr. příloha

Laboratorní nálezy:

Krevní vzorky byly odebírány po zavedení centrálního žilního katetru přes vena subklavia z centrálního žilního řečiště. Heparinová zátka, ponechaná v centrálním žilním katetru byla před vlastním odběrem odstraněna. Odběr č.1 byl proveden před vlastním započítím RFA, odběr č.2 byl odebrán ihned po ukončení vlastní 6ti minutové RFA, odběr č.3 druhý den po operaci, odběr č.4 týden po operaci a odběr č.5 byl proveden 14dní po operačním zákroku před vlastním usmrcením laboratorních zvířat.

Histologické nálezy:

U skupiny A popisuje patolog na přehledném zvětšení nevelkou nekrózu se stínovitě zachovanými obrysy hepatocytů. Okraj nekrotického ložiska je s výraznou zánětlivou celulizací. V okolním parenchymu nejsou výrazné změny hepatocytů, v periportálních polích je lehce zvýšená lymfocytární

celulizace. Stěna větších žlučovodů probíhajících společně s větví portální žíly v blízkosti nekrózy nevykazuje známky poškození.

U) u.b.c.( )br Histologické nálezy po RFA u prasete domácího při normálním průtoku portální žilou.-obr. příloha

U skupiny B nachází patolog v centru ablovaného ložiska zcela nekrotický jaterní parenchymu. Okraj ložiska je s reaktivními změnami, fibrózou a zánětlivou infiltrací. Jaterní parenchym v těsném okolí vykazuje výraznou vakuolizaci cytoplasmy hepatocytů. Vidět jsou cévy s neutrofilními leukocyty. Stěna žlučovodu je na několika řezech zachycena též neutrofilní infiltrací a jasnými známkami poškození stěny.

Histologické nálezy po RFA s uzavřením portální žíly u prasete -  
obr. příloha

**Závěr:** Z předchozích našich zjištění tedy vyplývá, že při RFA průtok krve žilou, a to jak jaterní tak i portální ,do velikosti 4mm chrání tuto žílu před poškozením i v těsné blízkosti, resp. na hranici destrukce před tepelným poškozením s následnou trombózou. Vyřazení žíly z proudu krve však znamená poškození cévy i větších průměrů. Samotný volný průtok v žíle neznamena ochranu okolních struktur jako např. žlučovodů. Při zachovaném průtoku krve je tedy

nutno u žil , které jsou větší nežli 4mm počítat s pravděpodobností zachování vitální tkáně v jejich těsné blízkosti, jinými slovy je nutné počítat v této lokalizaci se vznikem nonablace.

## **7.Diskuze.**

Kurativní resekci jater s metastatickým postižením lze provést jen u malého počtu - 10 až 25% nemocných s jaterním postižením. Jen o něco lepší je situace u primárního hepatocelulárního karcinomu. Ve snaze zlepšit prognózu nemocných, u kterých nelze radikální operační výkon provést, dochází k rozvoji destrukčních metod, které v přísných indikacích jsou jednoznačně přínosem pro nemocné s jaterními metastázami a to jak metastázami kolorektálního karcinomu , tak i s metastázami karcinomu prsu, neuroendokrinních tumorů i jiných tumorů a samozřejmě i pro nemocné s primárními jaterními tumory. Našim podmínkám nejvíce vyhovuje použití RFA, která se nám jeví jako bezpečná a relativně spolehlivá metoda lokální destrukce jaterních nádorů, která prodlužuje přežití nemocných s metastázami KRCa. Nejdelší dobu přežití po RFA mají nemocní s hepatocelulárním karcinomem, kde je doba přežití signifikantně vyšší než u nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu. Mortalita nemocných po RFA je velice nízká a v případě transkutánního použití je téměř nulová, vzhledem k minimální operační zátěži nemocného. Morbidita nemocných po RFA je také nízká a klesá s počtem

provedených výkonů. Nejčastější komplikací je nonablace ložiska, která je vždy parciální a je nejčastější u transkutánně prováděných výkonů tj. v 10-20%, u laparoskopicky asistovaných RFA je méně častá a nejméně častá je u otevřeně provedených ablací, tj. ve 2-3%.

V příloze (b) Ložisko nekrózy po RFA po 1 roce-obr. příloha

Určujícím faktorem pro výskyt nonablace je schopnost přesného zacílení oblasti, kterou jsme se rozhodli destruovat. Možnost nonablace zároveň stoupá u ložisek, která jsou větší než 3cm. Přes 80% místních recidiv zaznamenáváme u tumorů větších než 4cm a recidiva vzniká vždy z okrajů nekrózy. Nonablaci prokážeme pomocí dynamického dvoj fázového CT skenu, které provádíme v pravidelných intervalech společně s monitorací onkomarkerů. Při lokální recidivě se na CT objeví enhancující okraj ošetřeného ložiska. K vývoji nových metastáz v jaterním parenchymu dochází zhruba u jedné třetiny nemocných ošetřených pomocí RFA. /34./ Horší prognózu po RFA mají tedy nemocní s tumorem větším než 3cm, s větším počtem jaterních ložisek a nemocní s ložiskem, které je nutné opakovaně ošetřovat pomocí RFA. Fatální komplikace jako poranění okolních orgánů nejsou naštěstí časté a ostatní komplikace RFA jsou většinou nevýznamné a řada z nich spontánně, bez léčby ustoupí.

Experimentálně jsme prokázali, že protektivní efekt krevního proudu na cévní stěnu, nemá vliv na okolní, blízké struktury-žlučovody které mohou být při



aplikaci RFA do oblasti porty hepatitis poškozeny. Použití RFA jako součást resekčního výkonu či výkonu víceetapového zároveň rozšiřuje možnosti provedení kurativních výkonů. V těchto případech se však musí jednat o solitární ložisko, většinou druhostranné ložisko ke straně resekce, do 2 cm, které není uloženo v blízkosti větších cévních svazků a které lze bezpečně zacílit.

3. Ohl. Volba nesprávné přístupové cesty k jaternímu tumoru.- obr. příloha

Některá pracoviště [35.] využívají transkutánní RFA před velkými jaterními resekčními k přípravě levého jaterního laloku, při jeho postižení, společně s embolizací pravé větve portální žíly-PVE v jedné době. Pomocí RFA se zabránilo růstu ložiska či ložisek v hypertrofované oblasti jater, a při následném chirurgickém výkonu dojde společně s odstraněním atrofovaného jaterního laloku k jejich odstranění. Zlepšení výsledků použití destruktivních metod u metastáz kolorektálního karcinomu lze dosáhnout následnou léčbou onkologickou ať již lokoregionální či systémovou. Výhodou RFA je, zvláště u transkutánních a laparoskopických výkonů, selektivní poškození s minimální zátěží pro nemocného, minimální morbidita a mortalita a možnost včasného zahájení chemoterapie či jen její minimální přerušování. Doba tříletého přežití u nemocných po RFA ve srovnání se skupinou nemocných po jaterních resekcích je nižší, avšak morbidita a mortalita jsou také u těchto nemocných výrazně nižší. Lze tedy konstatovat, že RFA u nemocných s neresekabilními či

inoperabilními jaterními metastázami přináší ,tato relativně bezpečná metoda, prodloužení doby přežití a možnost lokální kontroly nádoru.Nesmíme zapomenout, že radiofrekvenční ablace je jednou z více léčebných modalit při léčbě primárních i sekundárních jaterních tumorů. Pracoviště , která ji budou používat ,by však měla disponovat jak možností provedení radikálních resekcí zákroků tak i možností následné onkologické léčby těchto pacientů, včetně možnosti dispenzarizace a následných a opakovaných výkonů.Dosud zatím platí, že nejlepších dlouhodobých výsledků u jaterních metastáz lze dosáhnout pouze resekcí výkonem a to výkonem radikálním tj. s okrajem RO, kdy hranice nádoru je minimálně 10mm vzdálená od resekcí linie.Stejně jako v chirurgii jater, se i při provádění RFA ukazuje, že nejlepších výsledků lze dosáhnout při vytvoření dobře spolupracujícího týmu rentgenologa, onkologa,hepatologa a chirurga.

Kromě jaterního parenchymu byla použita a je používána RFA i v jiných lokalizacích a to např. u tumorů ledvin, mamy,štítné žlázy, kostí,u metastáz plicních a při tumorech měkkých tkání. Použití RFA mimo oblast jaterního parenchymu však nedoznalo zatím širšího uplatnění a je spíše ve stadiu klinického experimentu.

## **8.Literatura:**

1. *Sugaira N., Tanaka K, OhtoM.: Treatment of small hepatocellular carcinoma by percutaneous inection of ethanol into tumor with real-time ultrasoud monitoring. Acta Hepatol Jpn 1983,24,920*
2. *Cryoablation, Percutaneous Alcohol Injection and Radiofrequency ablation for Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases., A.E.Siperstein, World J.Surg 25,693-696,2001*
3. *K.K.C.Ng, C.M.Lam, R. T.P.Poon, T. WH.Shek, S. T.Fan, J. Wong, Delayed portal vein after experimental radiofrequency abiation near the main portál vein, British Journal of Surgery, 2004,91,632-639*
4. *Percutaneous ablation of liver tumors, K.G. Tranberg, Best Practice and Research, Clinical Gastroenterology\Voí 18, No. 1, 125-145, 2004*
5. *Chirurgie jater, Skalický T., Treska V., Snajdauf J, Maxdorf 2004*
6. *Wood TF., Rose DM, Chung Met al, Radiofrequency ablation of 231 unresecable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. Anna/s of Surgical Oncology 2000,7,593-600.*
7. *Chan R.P, et al., Radiofrequency ablation of malignant hepatic neoplasms, Gastrointestinal Radiology, Vol. 53, No5, 272-278, 2002*
8. *Curley S.A, Izzo F., Radiofrequency ablation of primary and metatstatic hepatic malignancies, Int J Clin Oncol ,2002,72-81*

9. K.G. Tranberg, B Percutaneous ablation of liver tumors, *Practice and Research, Clinical Gastroenterology*, Vol 18, No.1, 125-145, 2004
10. . Azoulay D., Johanu M., Raccuia J.S. et al Protected double needle biopsy technique for hepatic tumors. *Journal of American College of Surgeons*, 1996, 183, 160-163/
11. H.B. El - Serag, A. C. Mason: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 340, 1999, 745-750
12. J.A. Marrero, A. Banegura, S. Fu et al: Smoking, obesity and alcohol are important risk factors in American patients with hepatocellular carcinoma: a case control study. *Hepatology* 38, 2003, 278A
13. N.J. Lygidakis, S. Gurusharan, E. Bardaxoglou et al: New frontiers in the management of advanced hepatocellular carcinoma. „A new look to an old problem". *Hepato-Gastroenterology* 51, 2004, 62-67
14. L.H. Blumgart, Y. Fong: *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. W.B. Saunders, London 2000, 1423-1451
15. R.J. Bleicher, D. Allegra, D. T. Nora et al: Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors. Lessons learned. *Annals of Surgical Oncology* 10, 2003, 52-58
16. F. Kockerling, S.I. Schwartz: *Liver Surgery*. J.A. Barth, Heidelberg J 79-188

17.P.R.Romano, O. V.Nikolaeva, L.Steel et al: GP 73, a resident Golgi membrane protein appears in sera of patients with viral liver disease and hepatocellular cancer. *Hepatology* 38, 2003, 768 A

18.S.Rossi, F.Fornari, I. Buscarini: Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocauteriy for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Interv Radiol* 8,1993, 97-103

19.S.Rossi, F. Garbagnati, R.Lencioni et al.: Percutaneous rediofrequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 217, 2000, 119-126

20.D.Gasparini, M.Sponza, A.Mario et al: Combined treatment, TACE and RF ablation, in HCC: preliminaraiy results. *Radiol Med* 104, 2002, 412-420

21.R.J.Fontana, H.Hamidullah, H.Nghiem et al: Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation. *Liver Transpl.* 8,2002, 1165-1174

22.S.A.Curley, F.Izzo, P.Delrio et al.: Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 230,1999, 1-8

23.T. Livraghi, F. Meloni,S.N. Goldberg et al.: Hepatocellular carcinoma: rediofrequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 214, 2000, 761-768

24.S.Rossi, M. Di Stasi, E.Buscarini et al.: Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of liver cancer. *AJR* 167,1996,759-768

25. O. Kainuma, T. Asano, H. Aoyama et al.: Recurrent hepatocellular carcinoma successfully treated with radiofrequency thermal ablation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6, 1999, 190-194
26. D.A. Iannitti, D.E. Dupuy, W. IV. Mayo-Smith et al: Hepatic radiofrequency ablation. *Arch Surg* 137, 2002, 422-427
27. T. de Baere, O. Risse, V. Kuocho et al: Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR* 181, 2003, 695-700
28. B.K. Jang, K.M. Kwon, IV. J. Chung et al.: Efficacy of hepatic arterial infusion therapy for advanced hepatocellular carcinoma using 5-fluorouracil and cisplatin. *Korean J Hepatol* 10, 2004, 271-278
29. Y. C. Lai, C. Y. Shih, C.M. Jeng et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol* 9, 2003, 2666-2670
30. T. Yamasaki, F. Kurokawa, H. Shirashashi: Novel arterial infusion chemotherapy using cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 23, 2002, 7-17
31. J.R. Leyendecker, G.D. Dodd: Minimally Invasive Techniques for the Treatment of Liver Tumors. *Semin Liver Disease* 21, 2:283-291, 2001
32. Ahlman H., Westeberg G, Wangberg B. Nilsson O., Tylen U, Schersten T., Tiselius LE. Treatment of liver metastases of Carcinoid tumors. *World J Surg.* 1996,;20:196-202

33. Carlini M., Lonardo MT., Carboni F., Petric M, Vitucci C, Santoro V., Lepiane P, Ettore GM, Scmtoro E., *Liver Metastases of Breast Cancer. Results of Surgical resection. Hepato-gastroenterology* 2002;49.1597-1601

34. Parikh A., Curley S.A, Fornage B., Ellis L.M., *Radiofrequency ablation of hepatic metastases, Seminars in oncology, Number 2, Volume 29, 2002*

35. D.Elias, R.Santoro J-F Ouellet, L.Osmak, T de Baere, A.Roche.: *Simultaneous Percutaneous Right Portal Vein Embolization and Left Liver Radiofrequency Ablation Prior to a Major Hepatic Resection for Bilobar Colorectal Metastases, Hepato-Gastroenterology*, Volume 51, 1788-1791, 2004

36. Takahiro Yamasaki, Teruaki Kimura, Fumie Kurokawa, Kouji Aoyama, Tsuyoshi Ishikawa, Kunihiko Tajima, Yuichiro Yokoyama, Taro Takami, Kaoru Omori, Kotaro Kawaguchi, Masako Tsuchiya, Shuji Terai, Isao Sakaida and Kiwamu Okita.: *Percutaneous radiofrequency ablation with cooled electrodes combined with hepatic arterial balloon occlusion in hepatocellular carcinoma. Journal of Gastroenterology*, Volume 40, No 2, 171-178.

37. Jean C. Emond, Benjamin Samstein and John F. Renz.: *A Critical Evaluation of Hepatic Resection in Cirrhosis: Optimizing Patient Selection and Outcomes, World Journal of Surgery* Volume 29, Number 2, 2005, 124 - 130

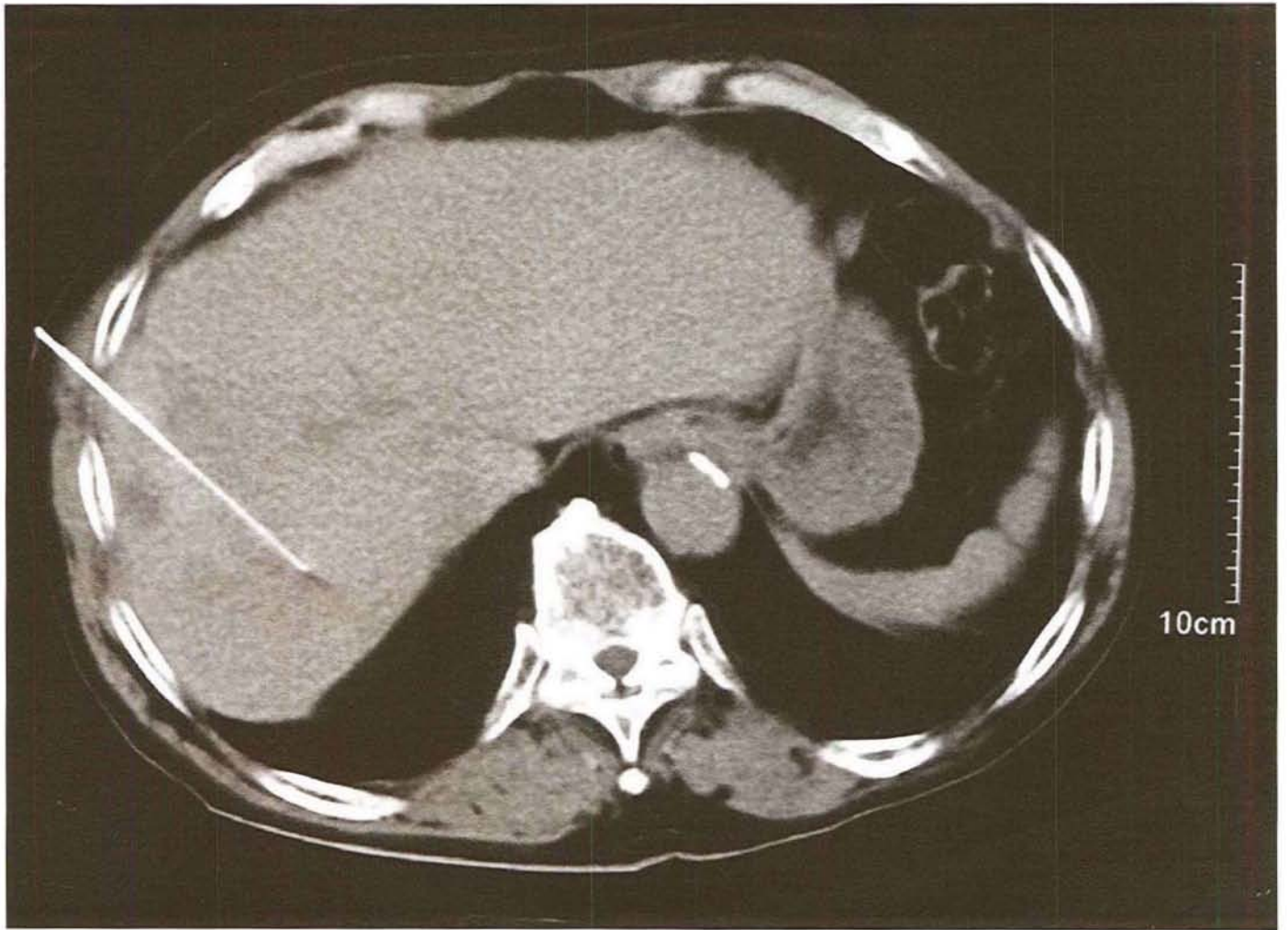
38. M. Birth, P. Hildebrand, G. Dahmen, A. Ziegler, D. C. Bröring, C. Hillert and H. P. Bruch.: *Present state of radio frequency ablation of liver tumors in Germany*, *Der Chirurg* 2004, Volume 75, No 4, 417-423

39. Jeong Min Lee, Se Hyung Kim, Joon Koo Han, Kyu Li Sohn and Byung Ihn Choi.: *Ex Vivo Experiment of Saline-Enhanced Hepatic Bipolar Radiofrequency Ablation with a Perfused Needle Electrode: Comparison with Conventional Monopolar and Simultaneous Monopolar Modes*, *CardioVascular and Interventional Radiology*, 2005, Vol. 28, No 3., 338-345.

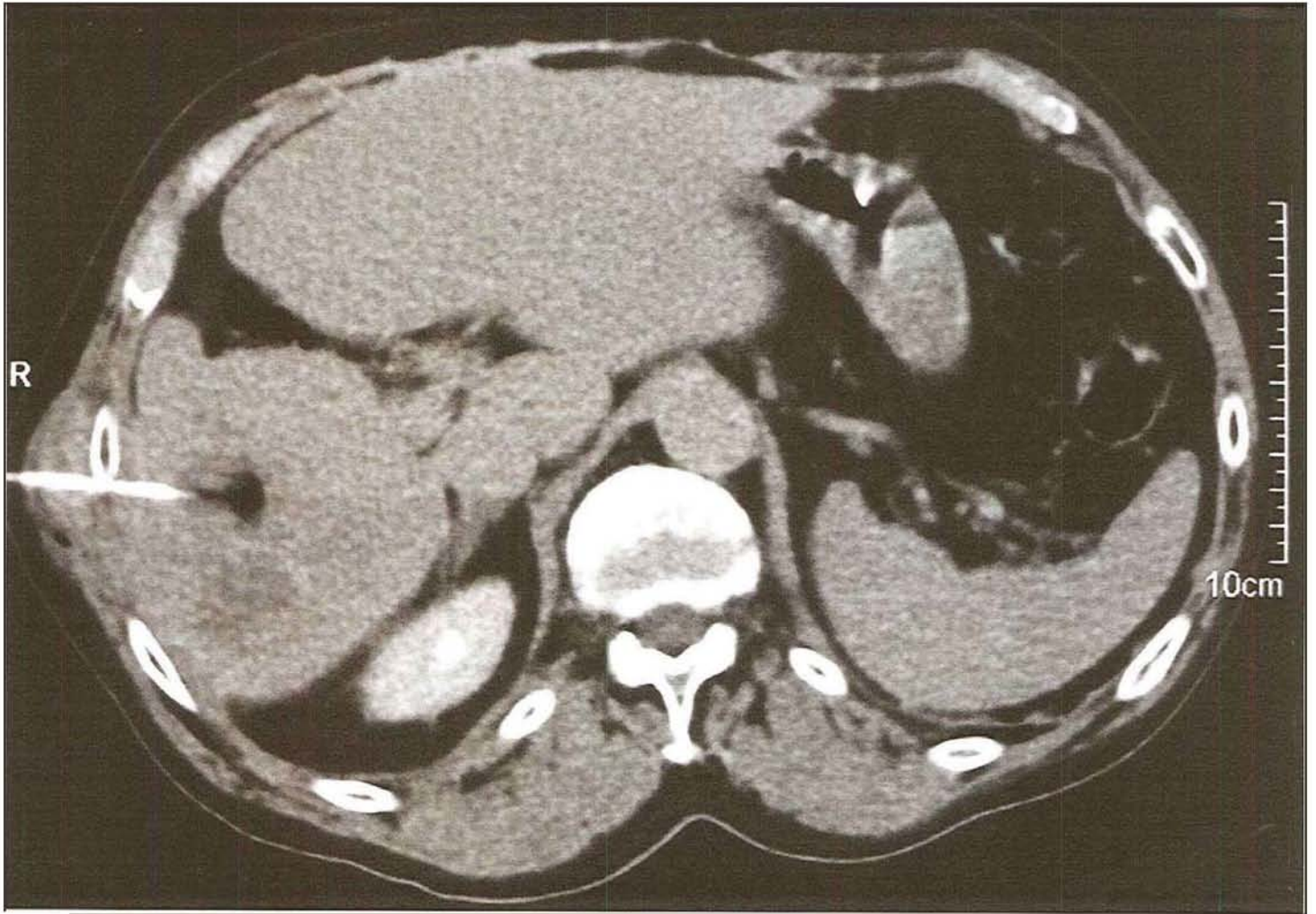
40. Y. Ni, S. Mu Her, Y. Miao, L. Michel and G. Marchal: *A review of the general aspects of radiofrequency ablation.*, *Abdominal Imaging*, 2005, Vol. 30, No 4., 381-400.



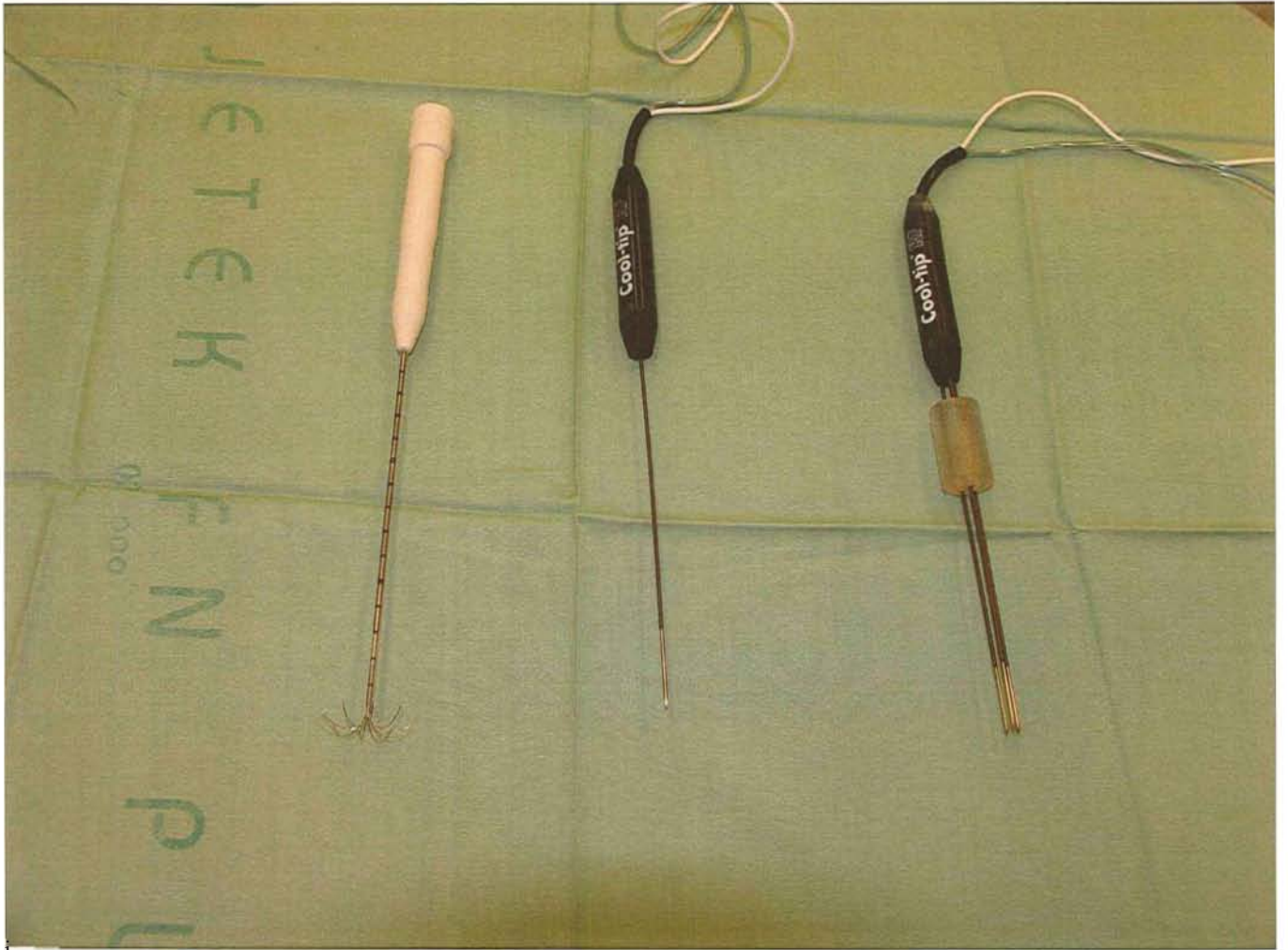
## **Obrazová příloha**



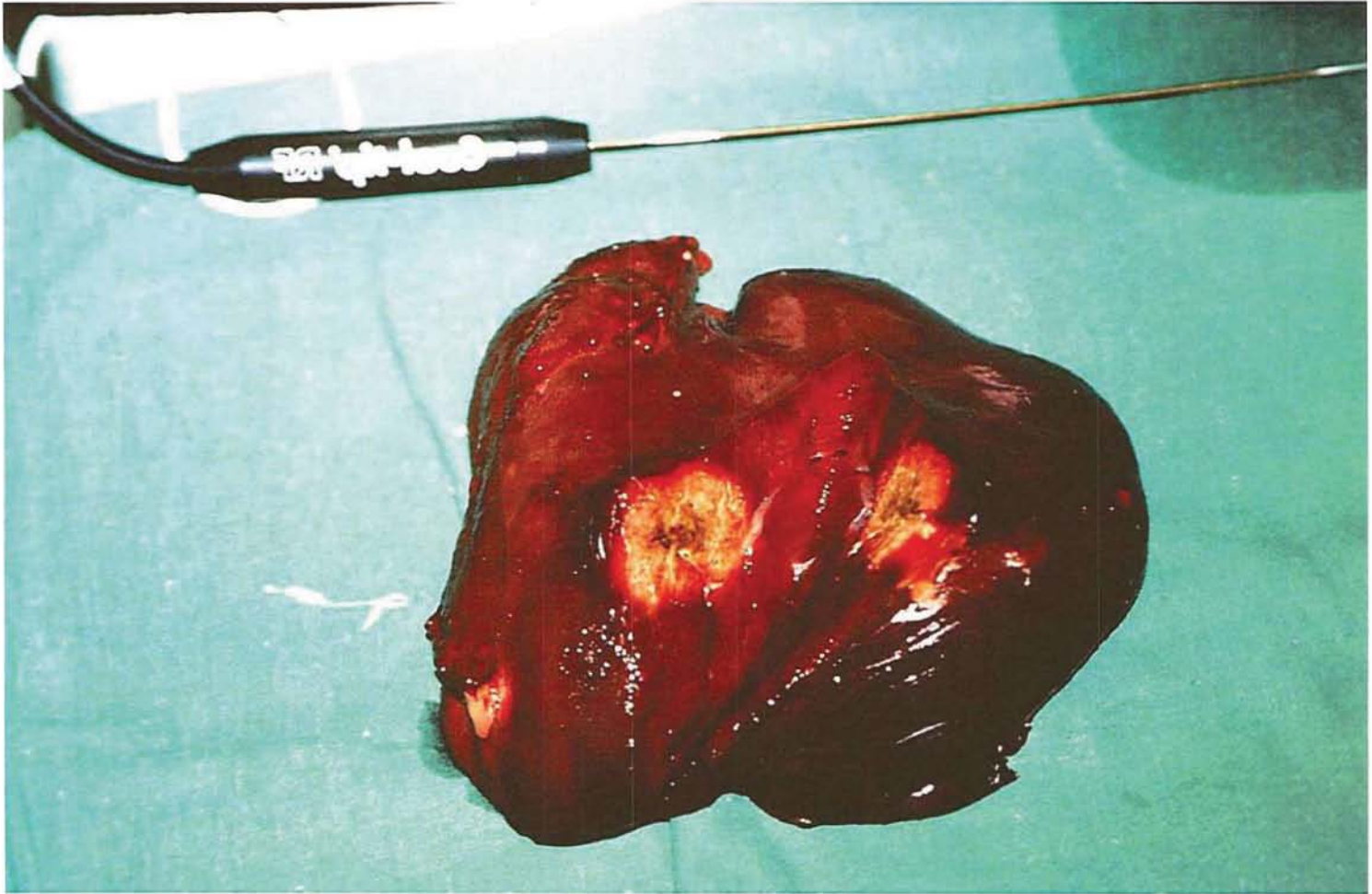
Obr. 1a.



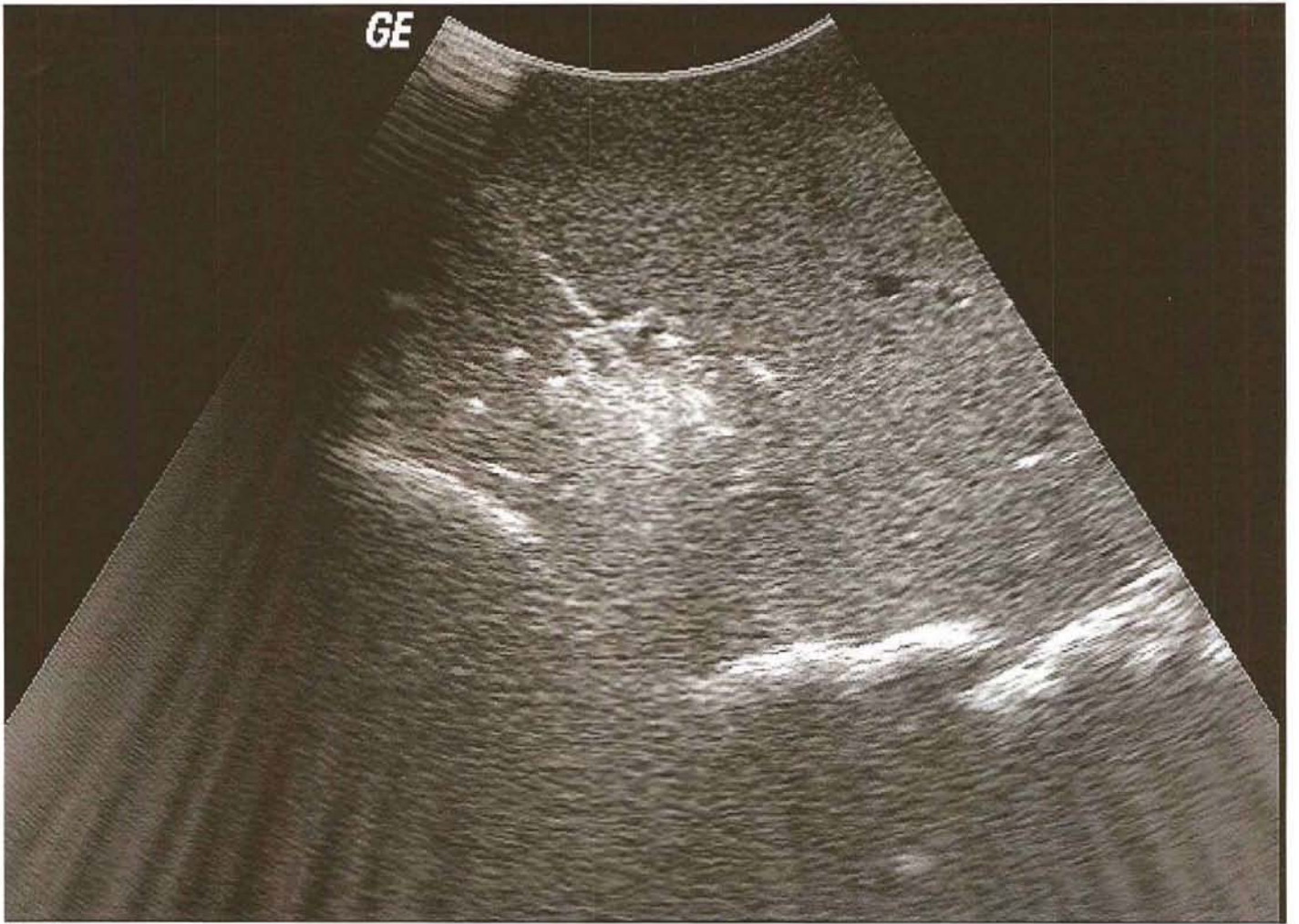
Obr. b



Obr. 2



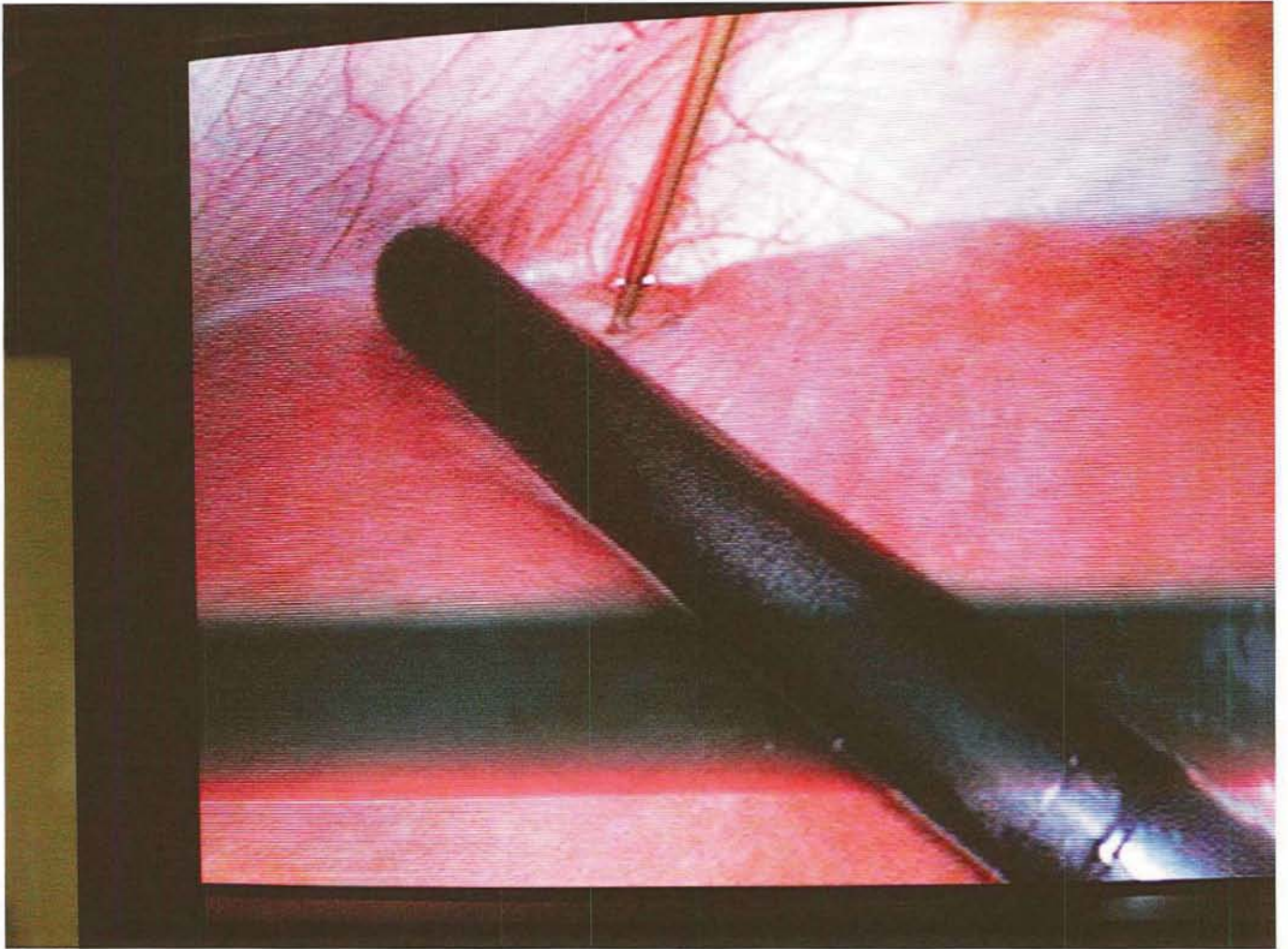
Obr. 3



Obr. 4

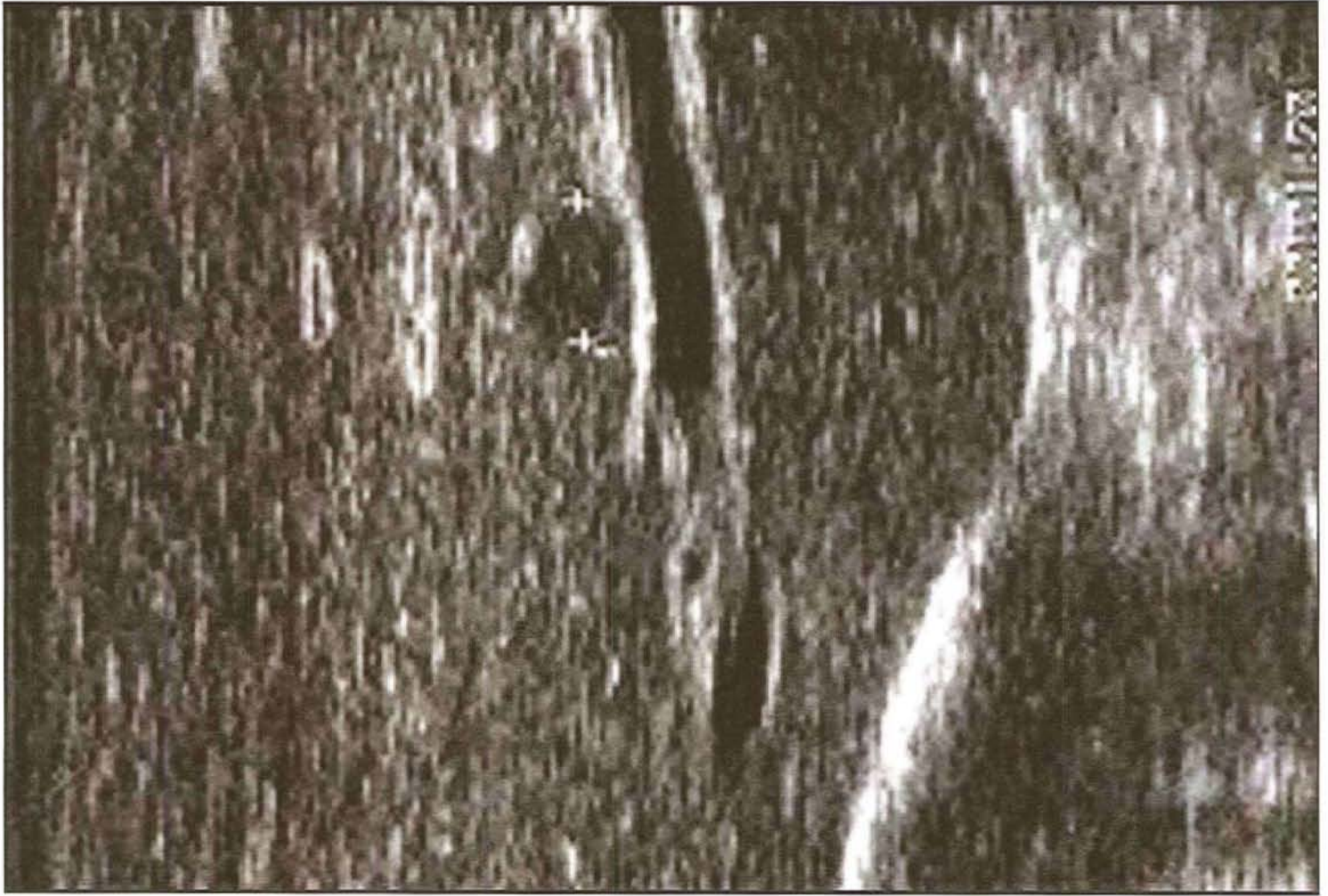


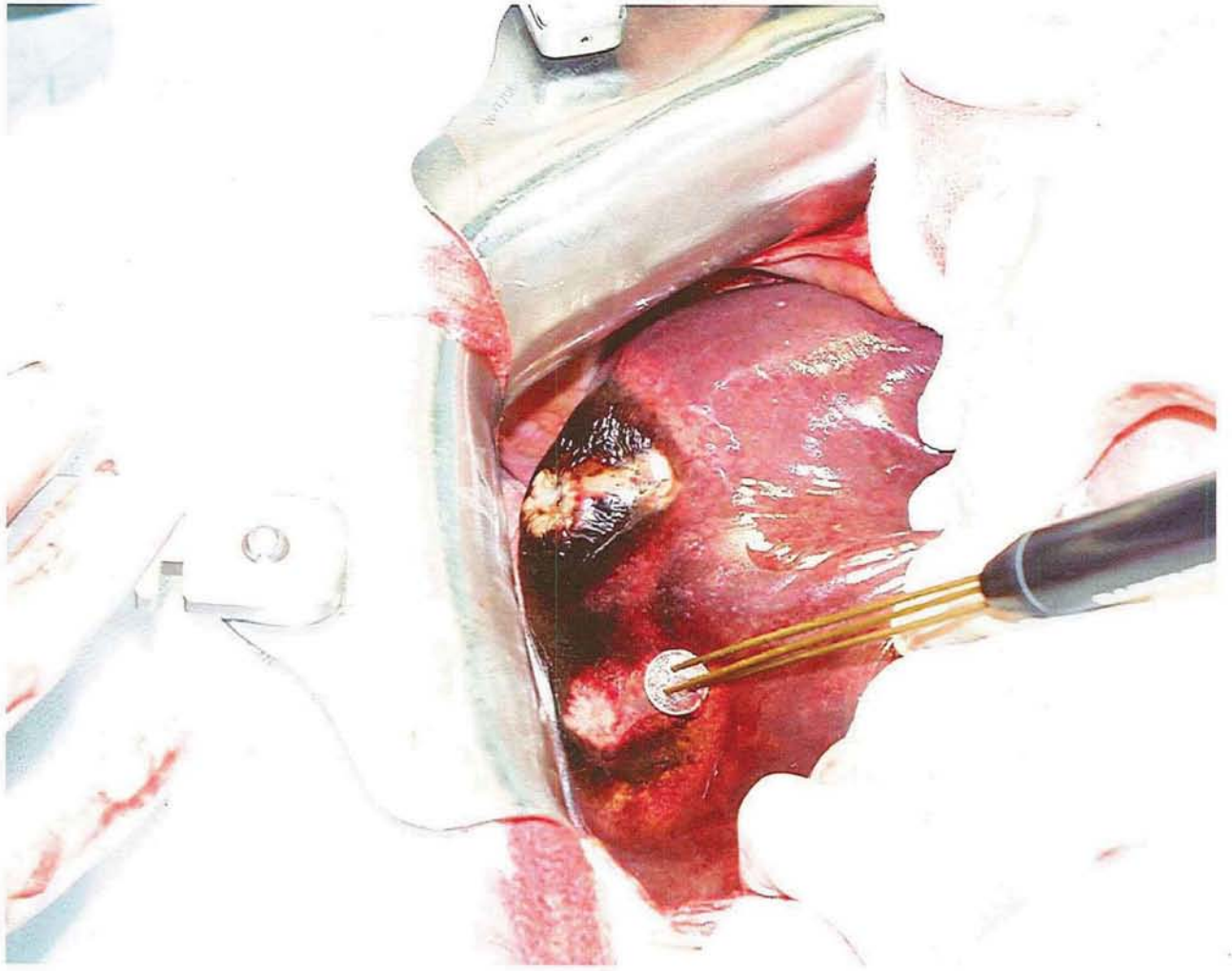
Obr.

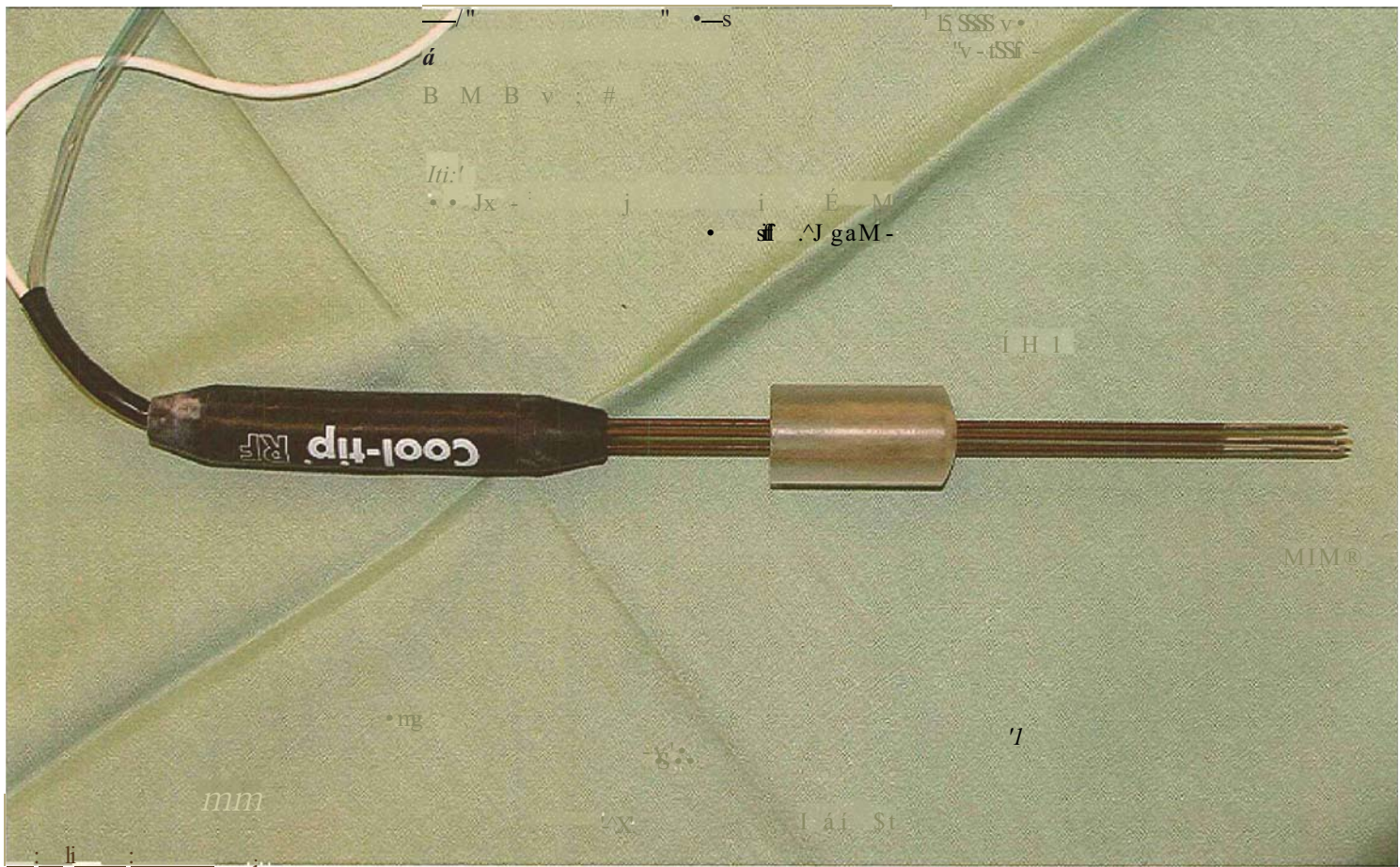


Obr. 5b





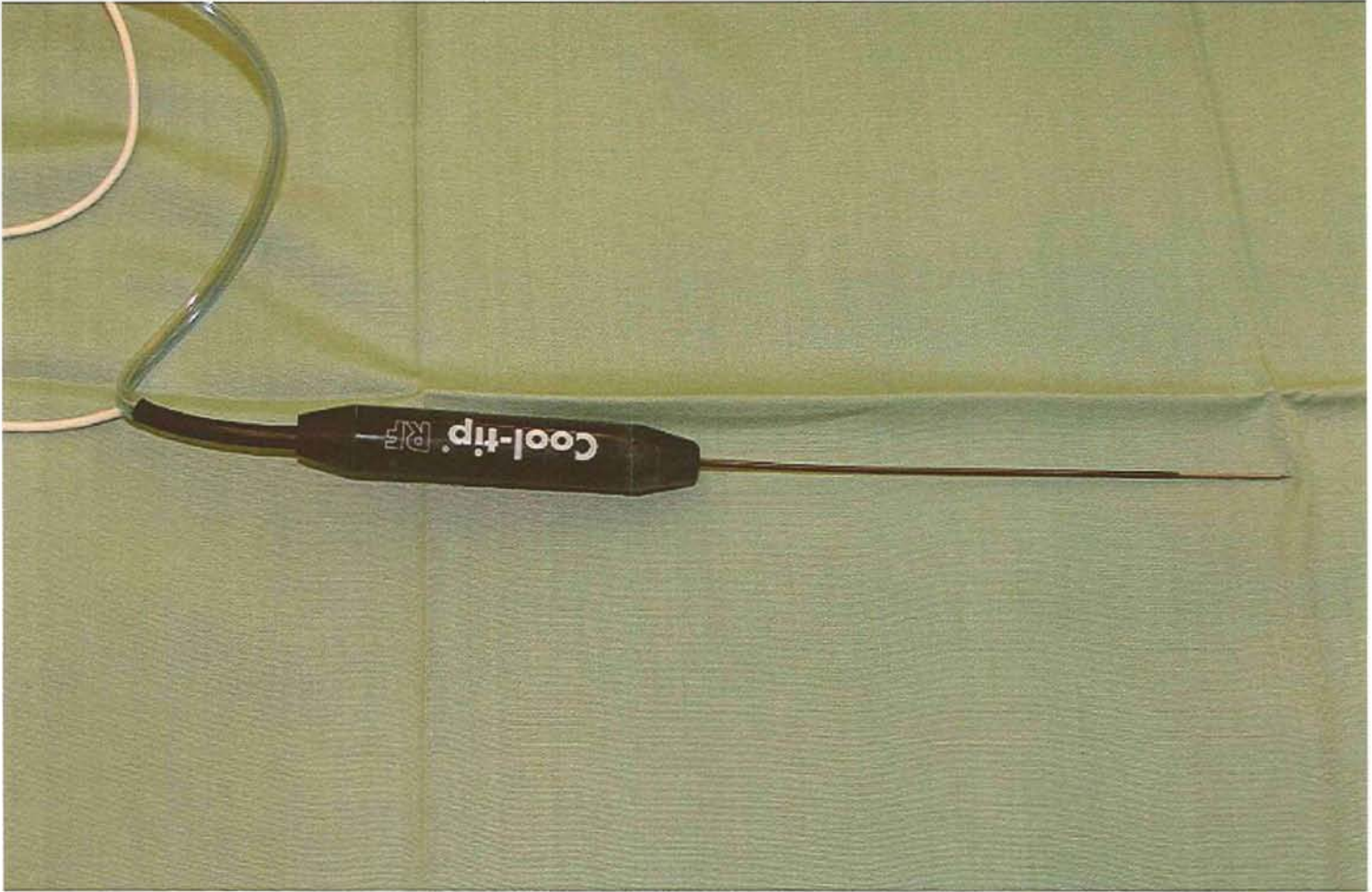




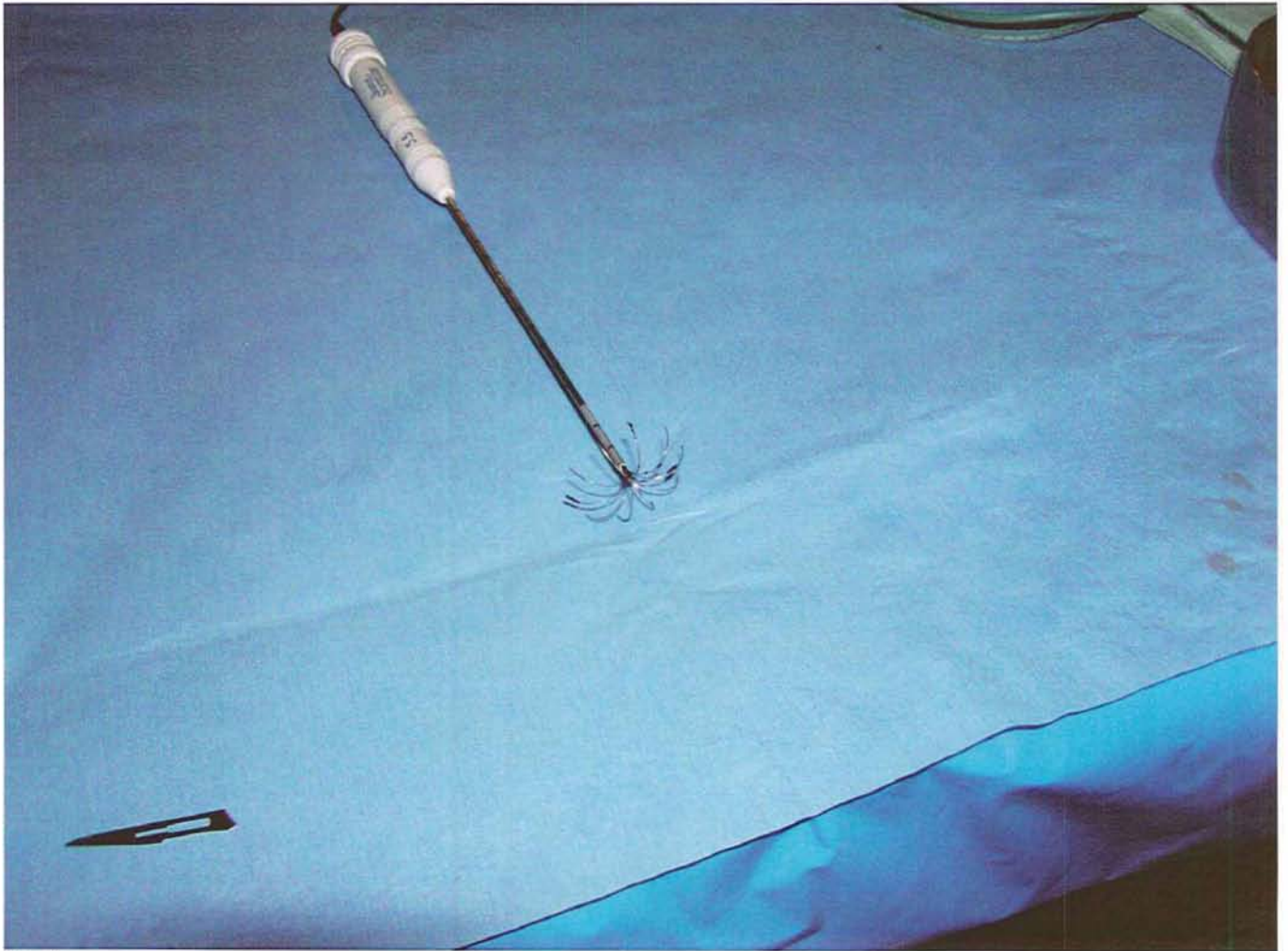
Obr.



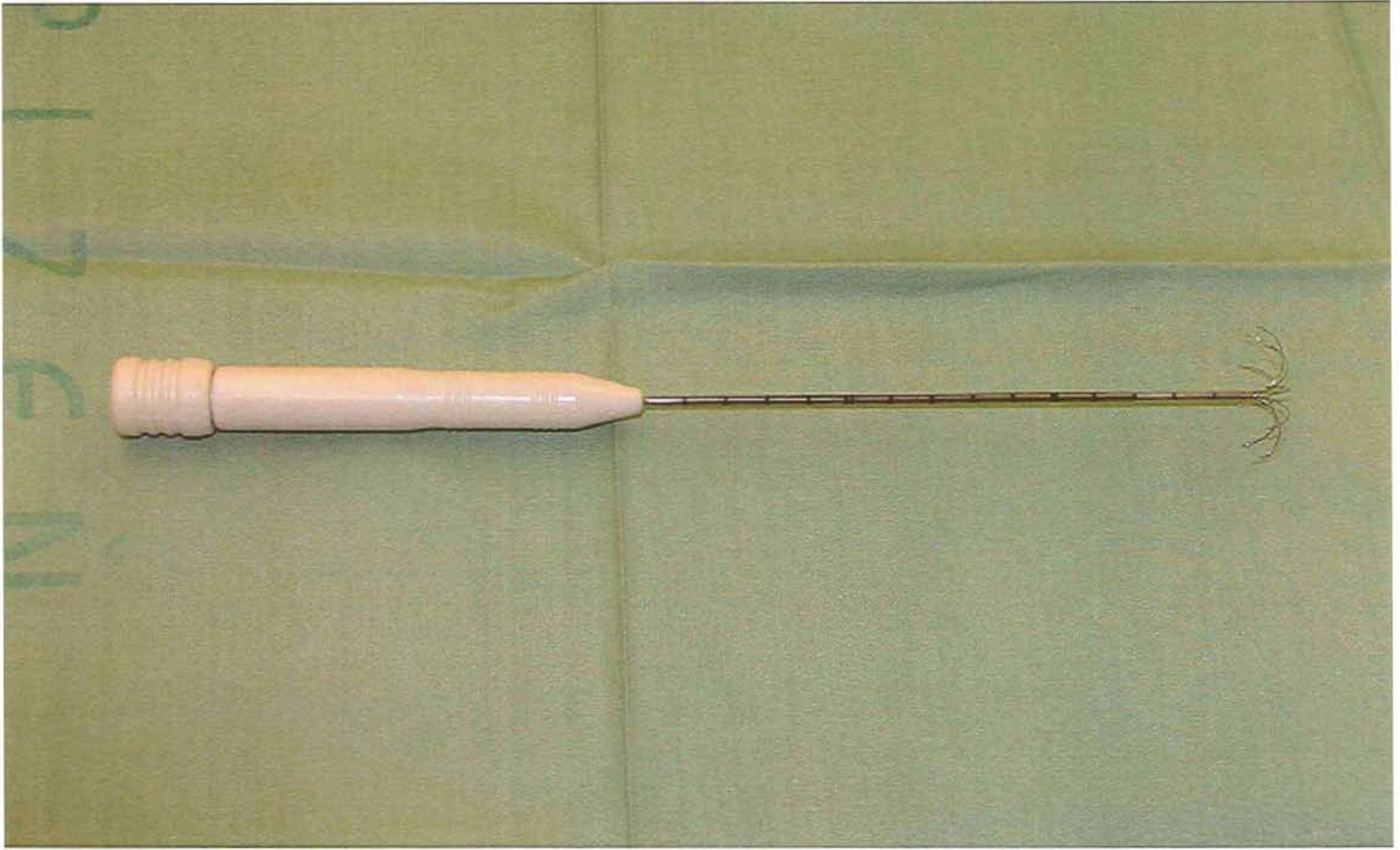
Obr. 8



Obr.



Obr. 9

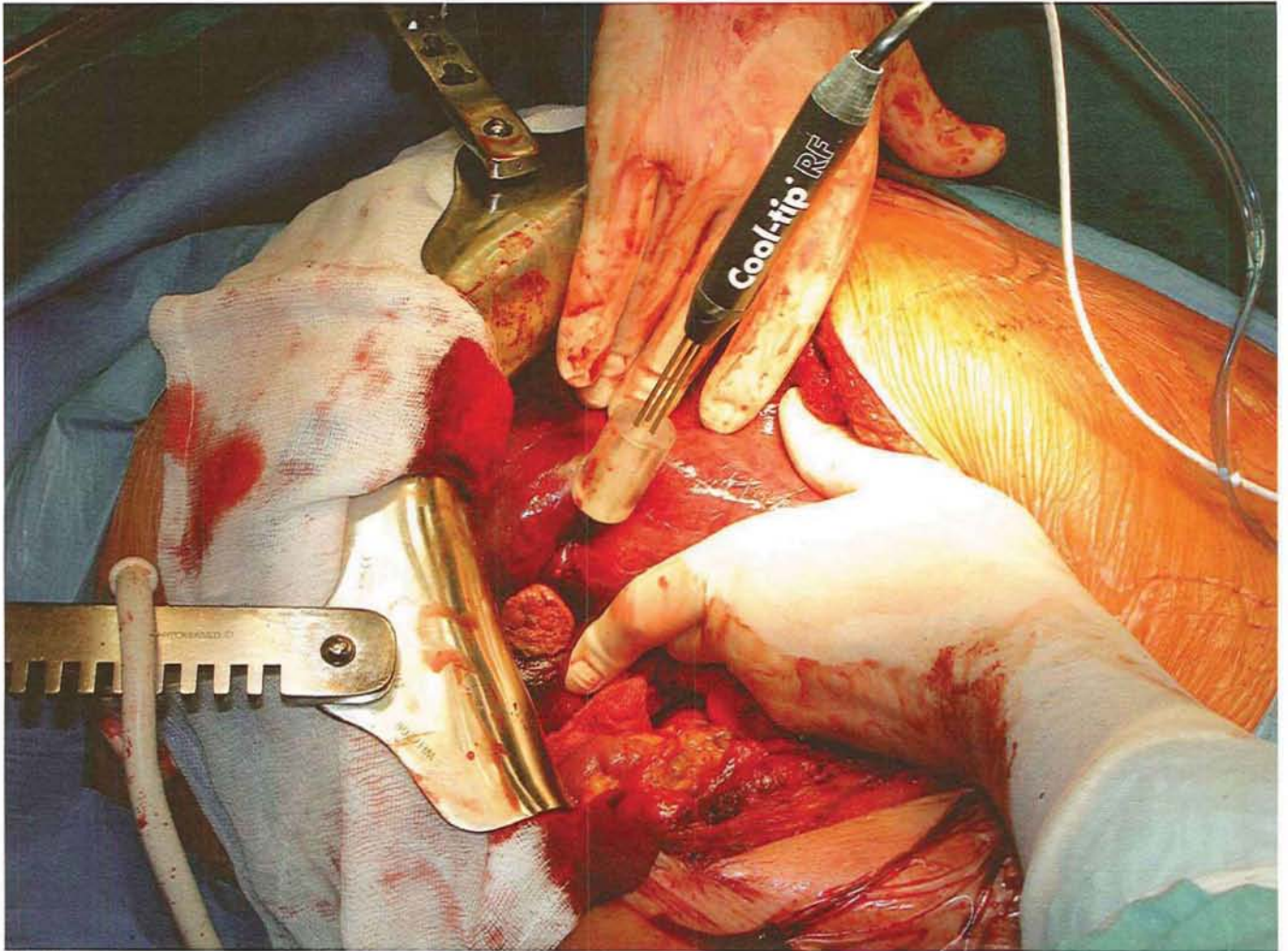


Obr.

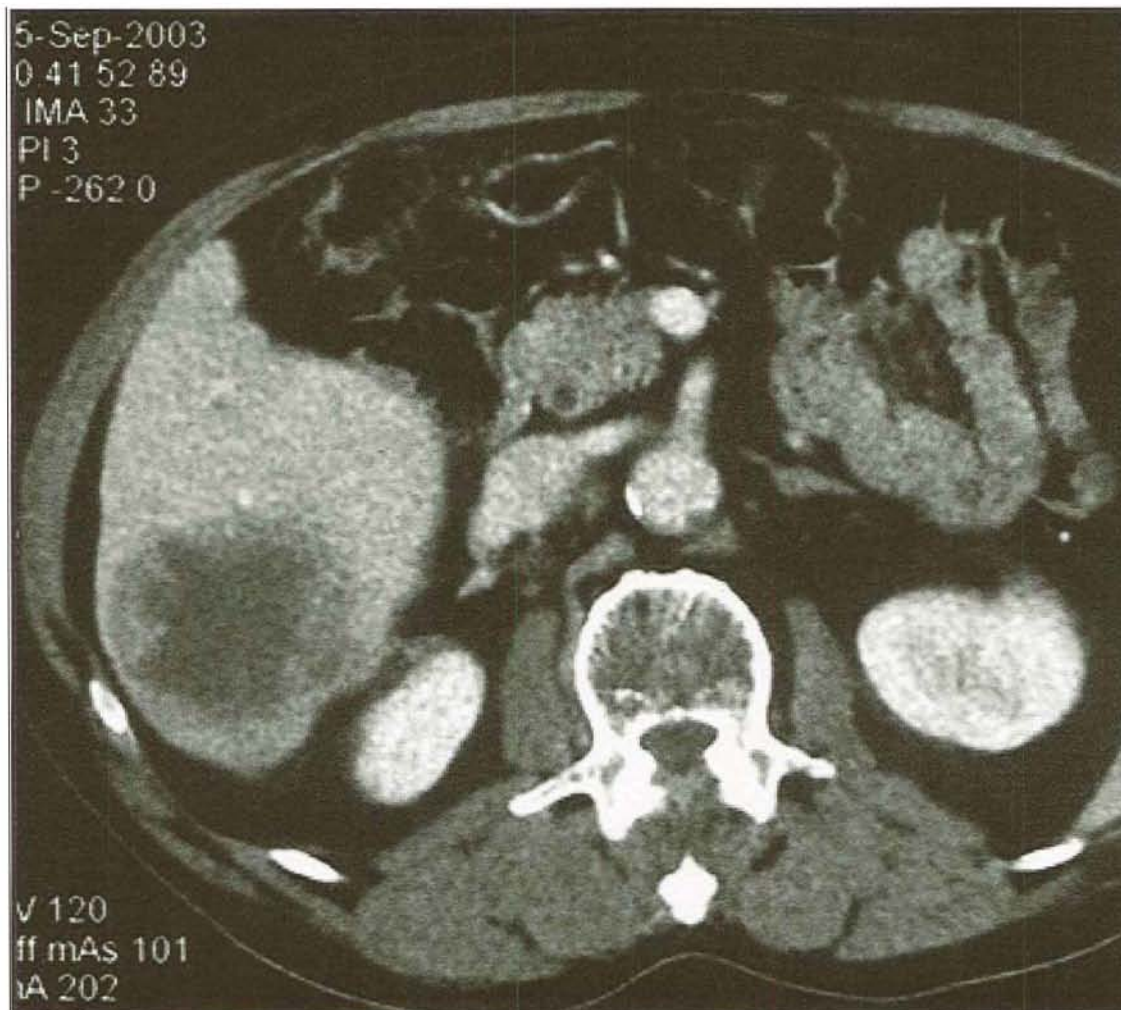


Obr. 9b





Obr. 10



5-Sep-2003  
0 41 52 89  
IMA 33  
PI 3  
P-262 0

V 120  
ff mAs 101  
iA 202

Obr. 11a



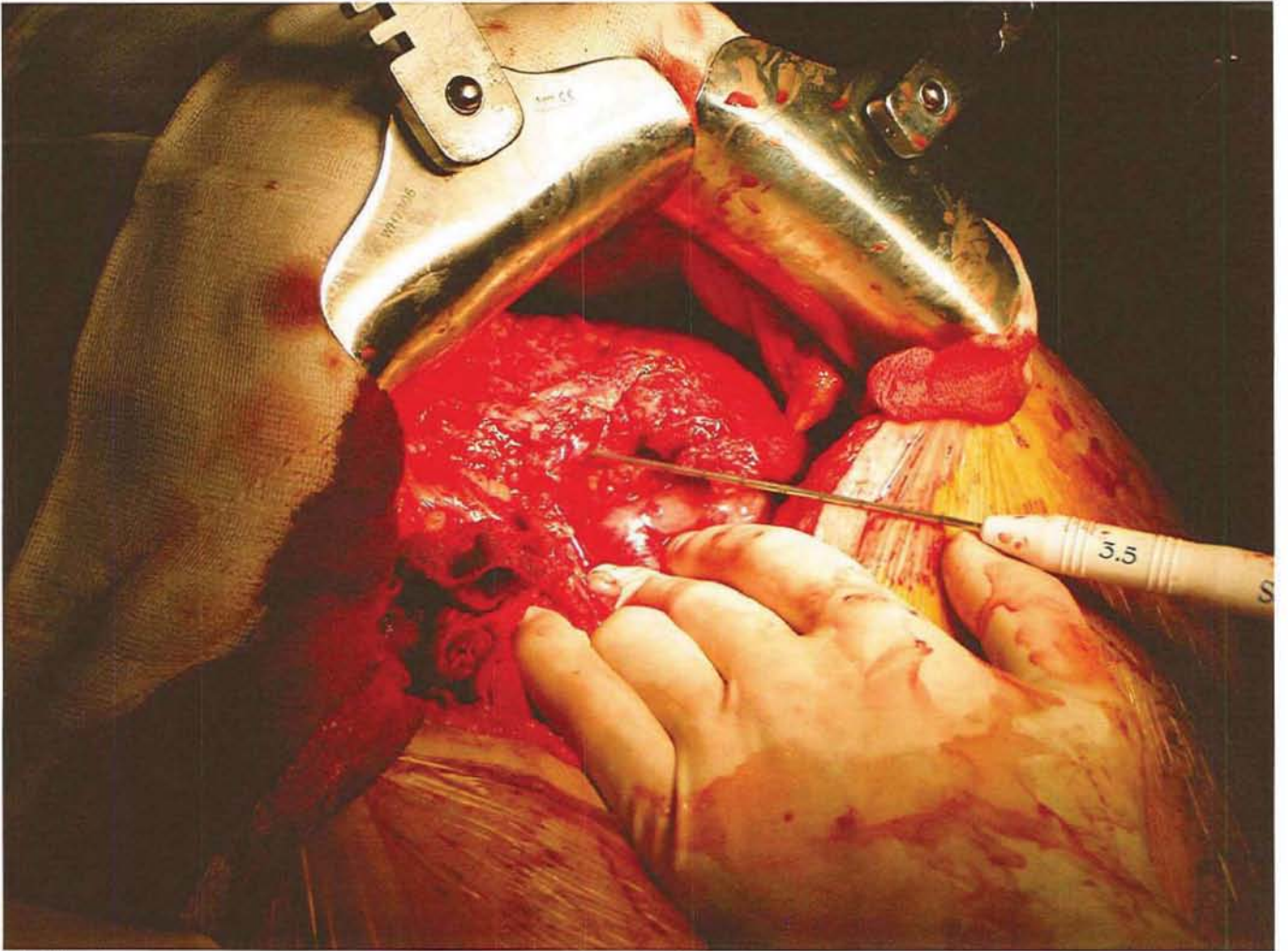
Obr. 11b



Obr. 12



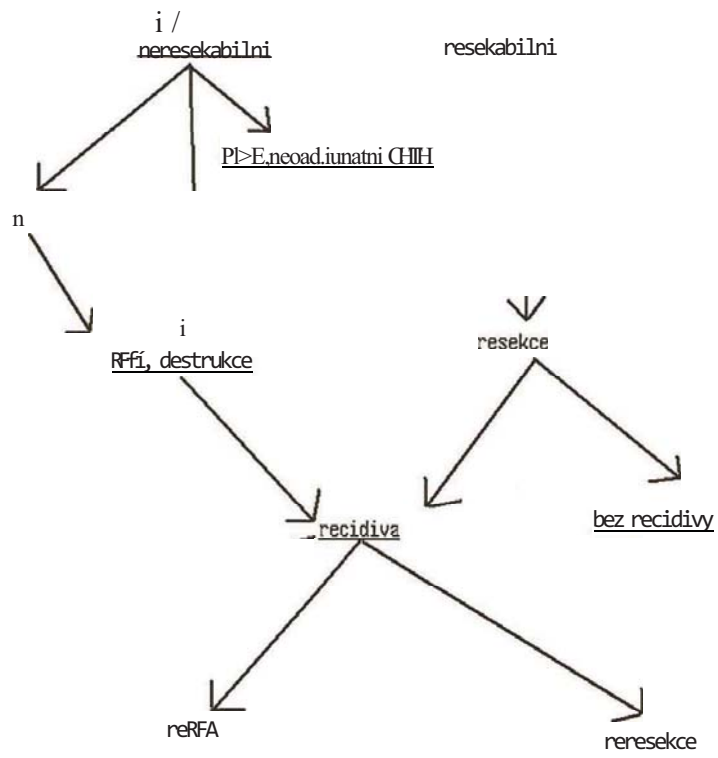
Obr. 13

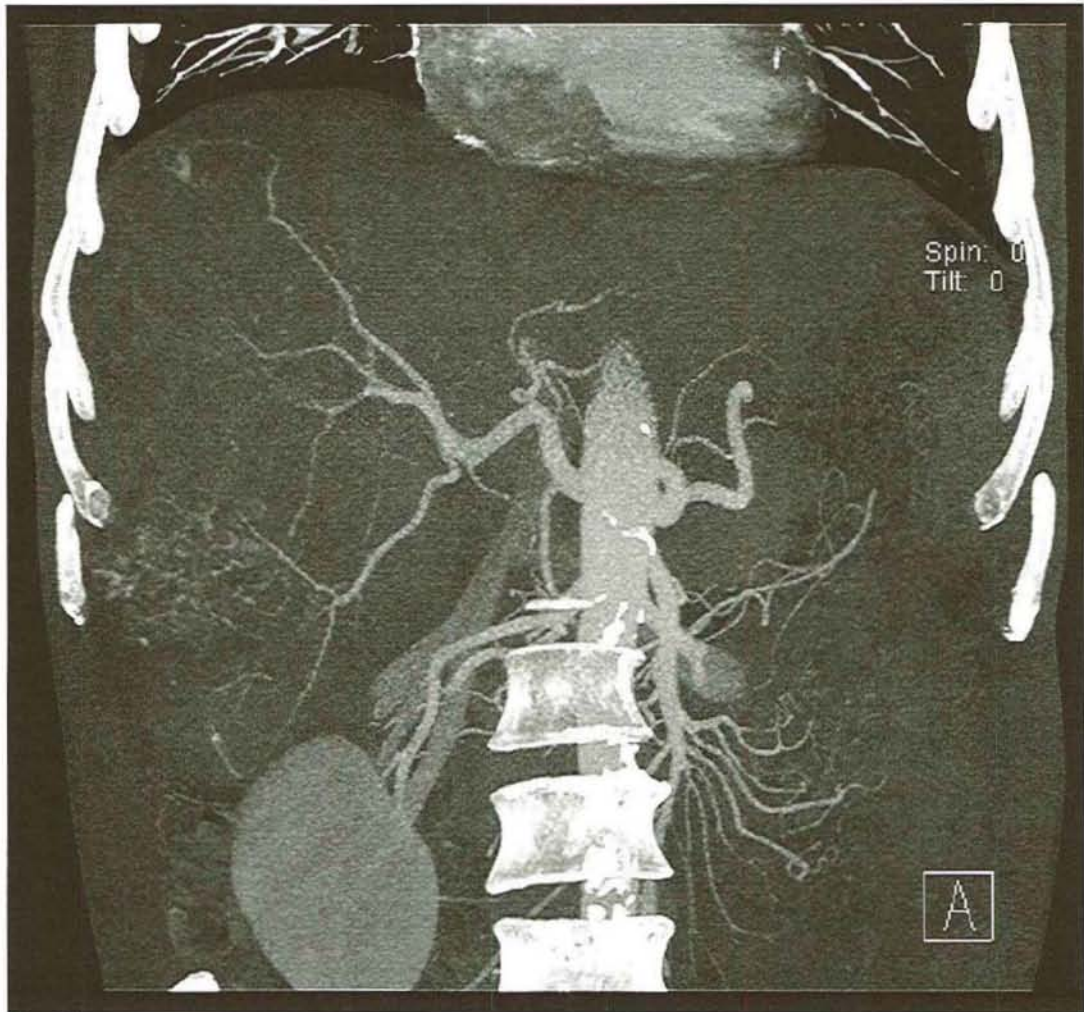


Obr. 14

Jaterni metastazy

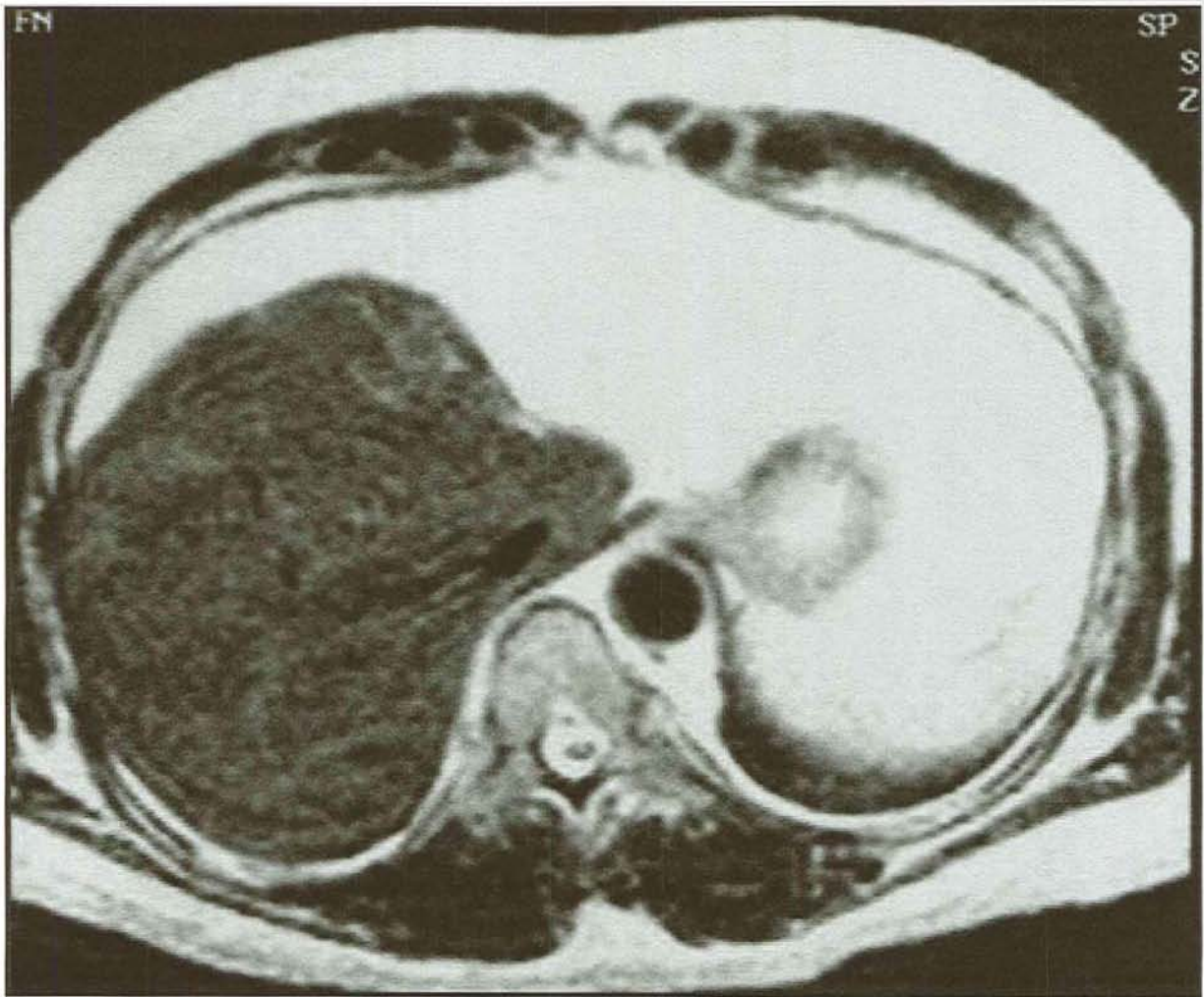
i  
predoper. vys.



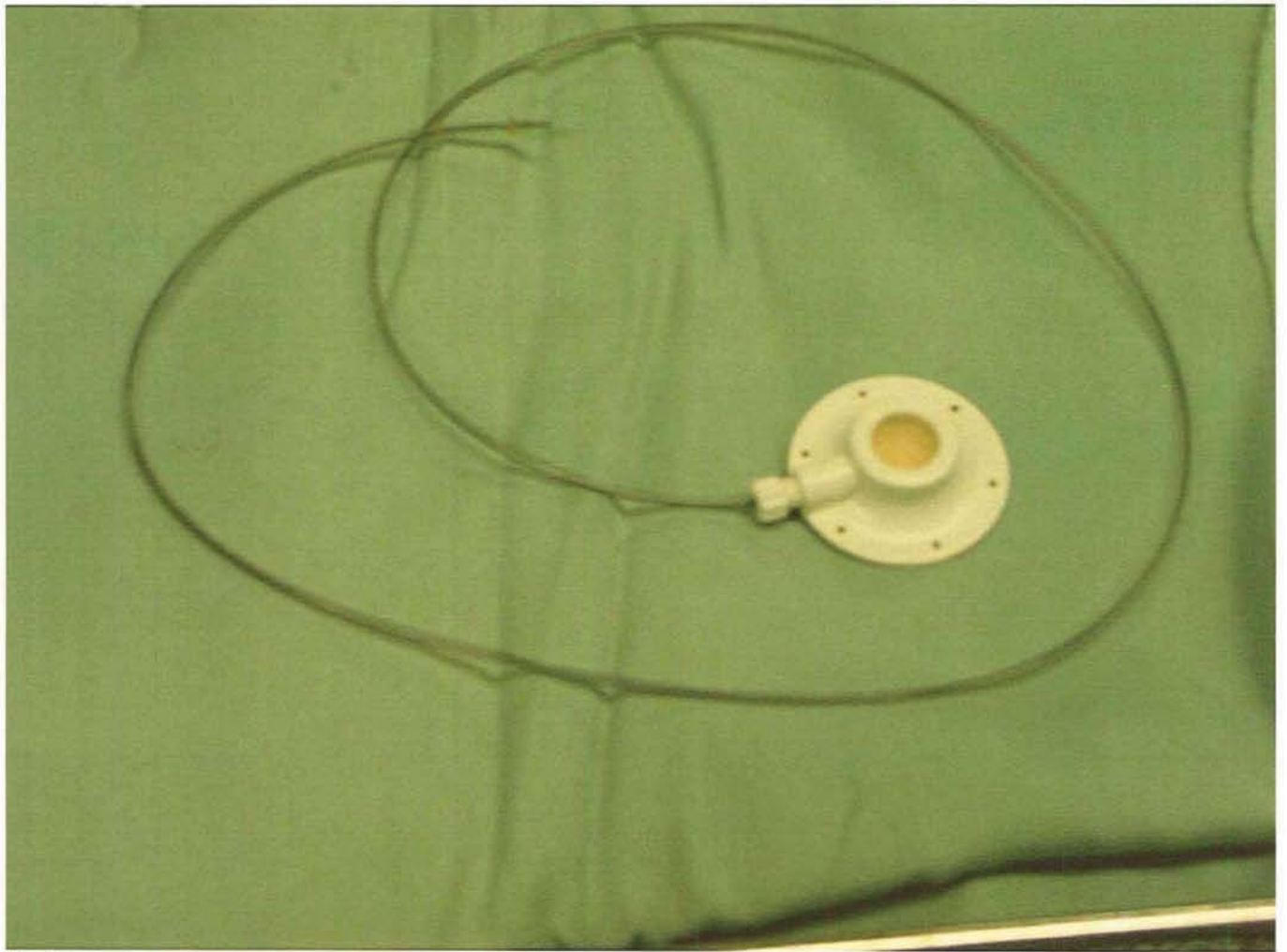


Obr. 16

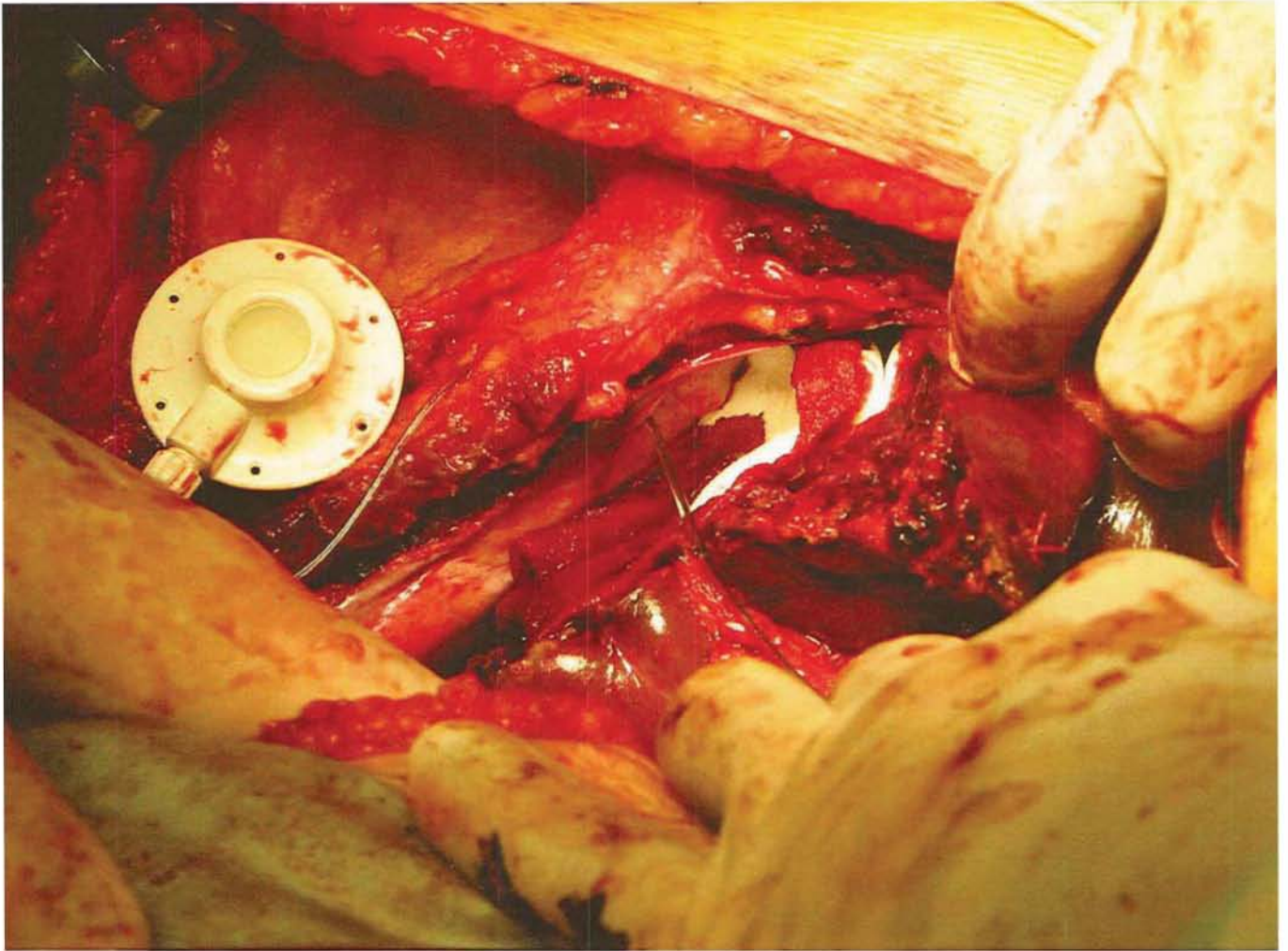




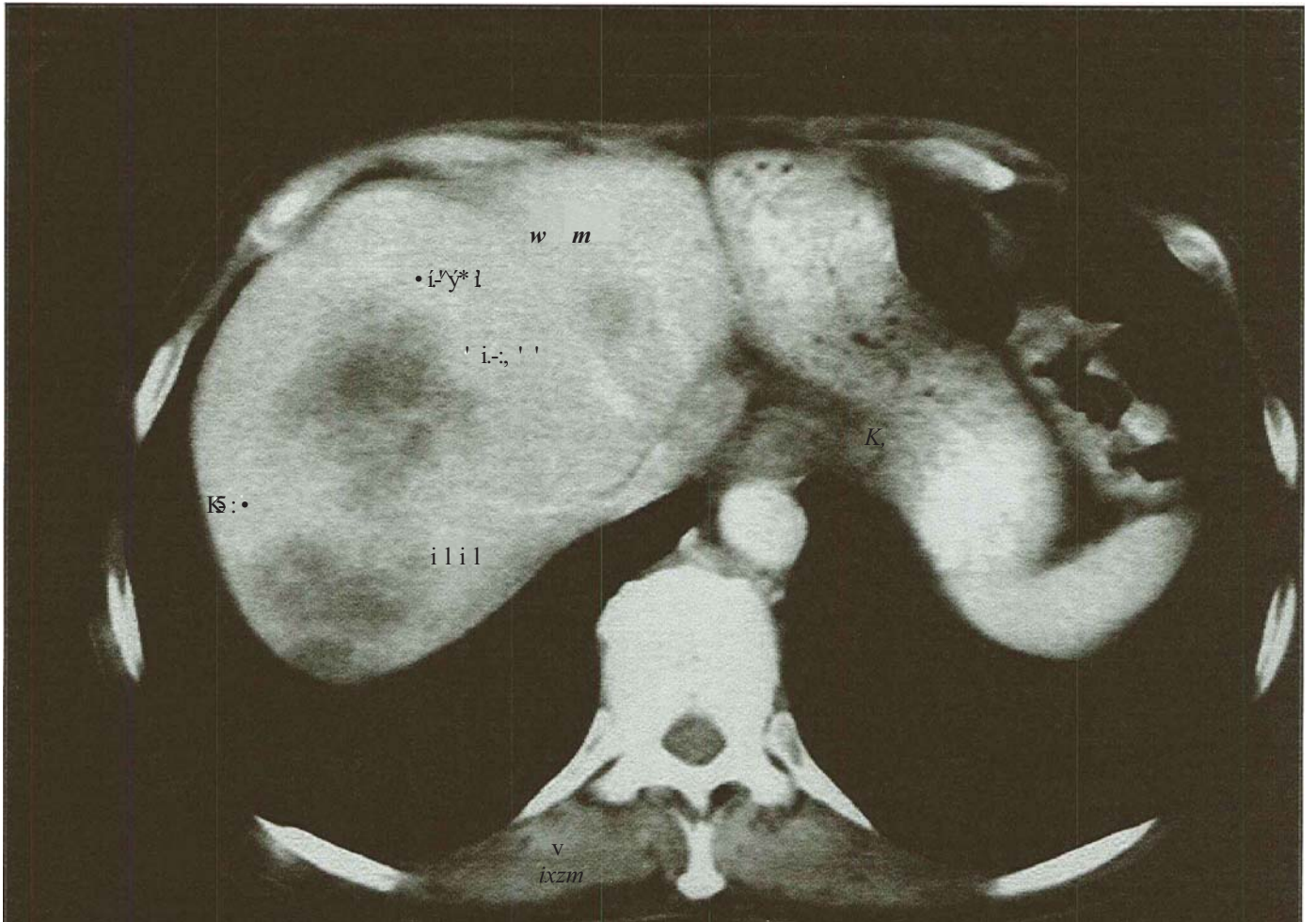
Obr. 17



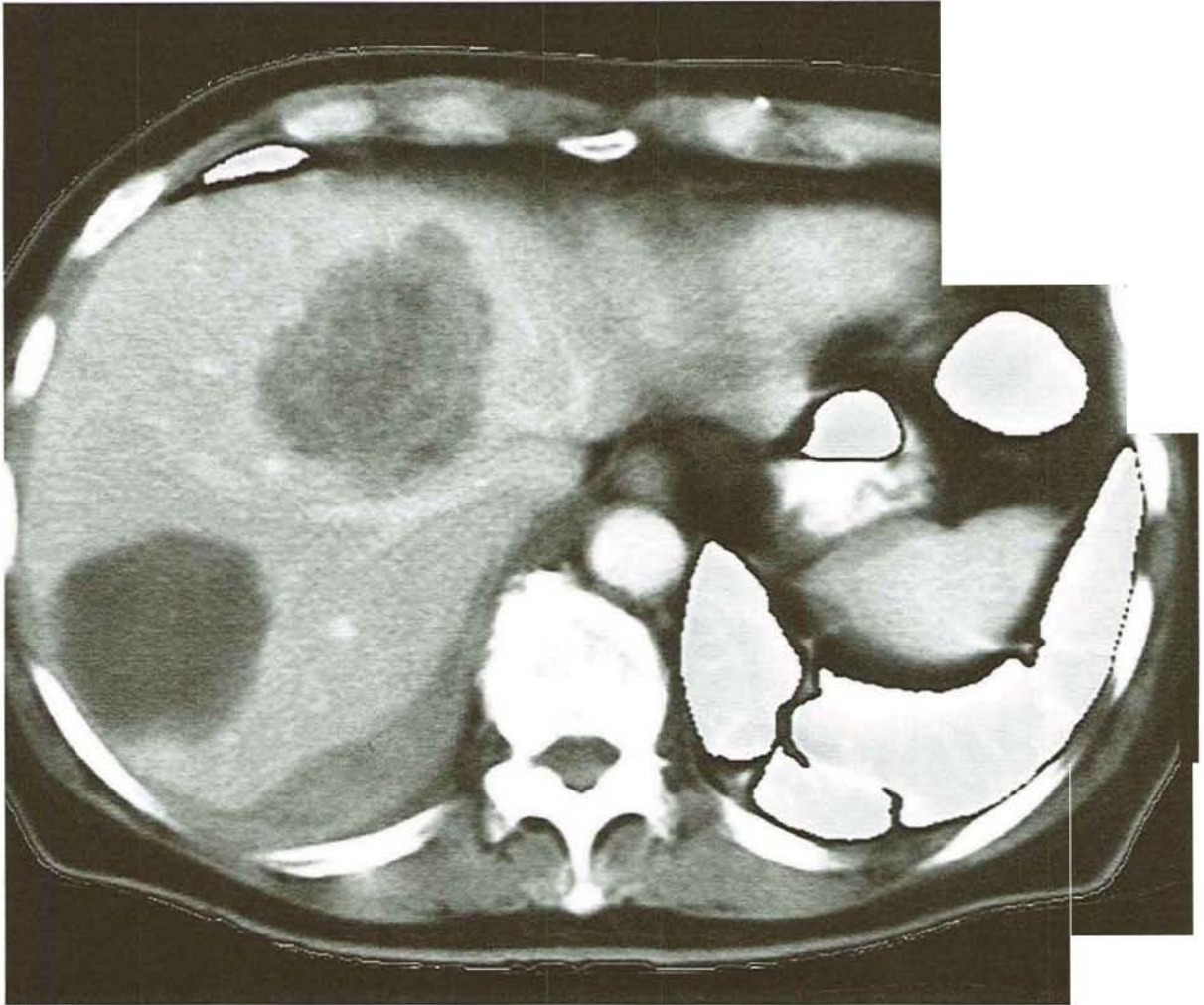
Obr. 18



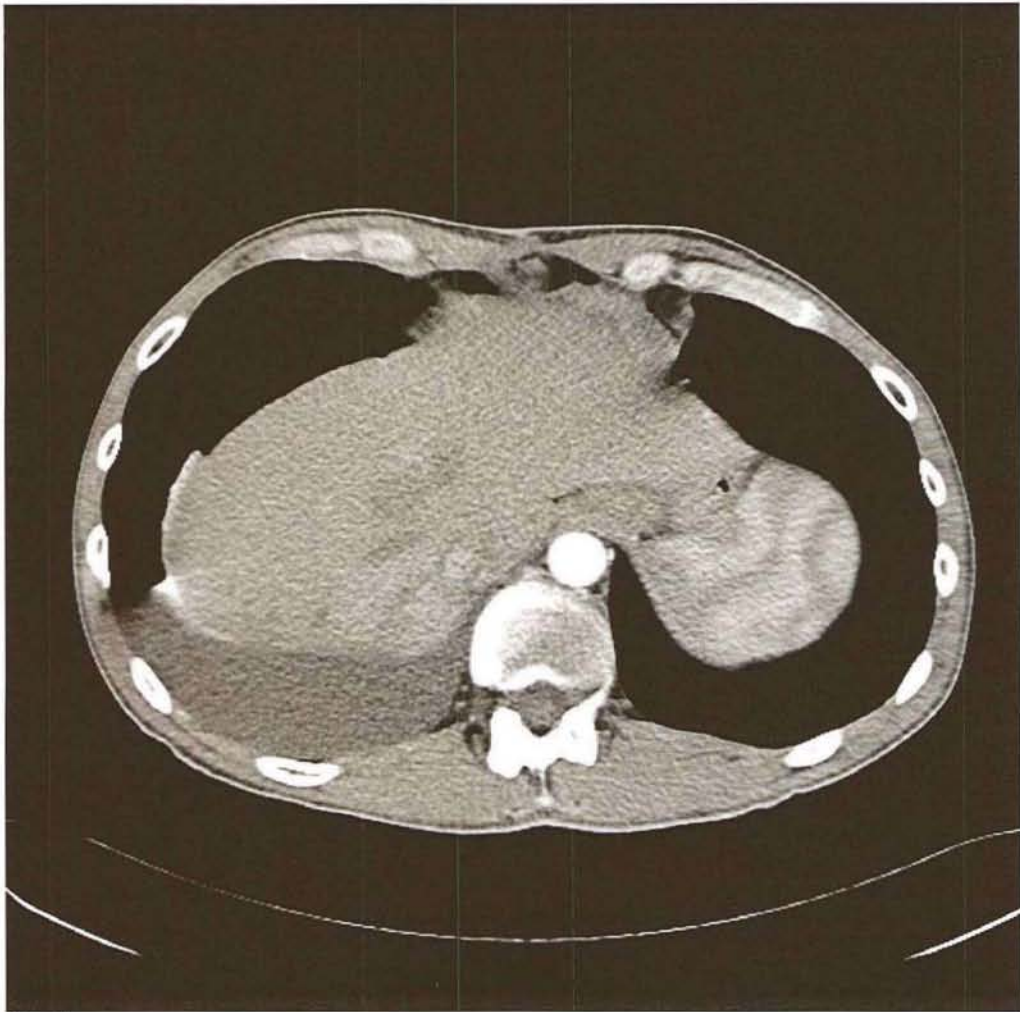
Obr.



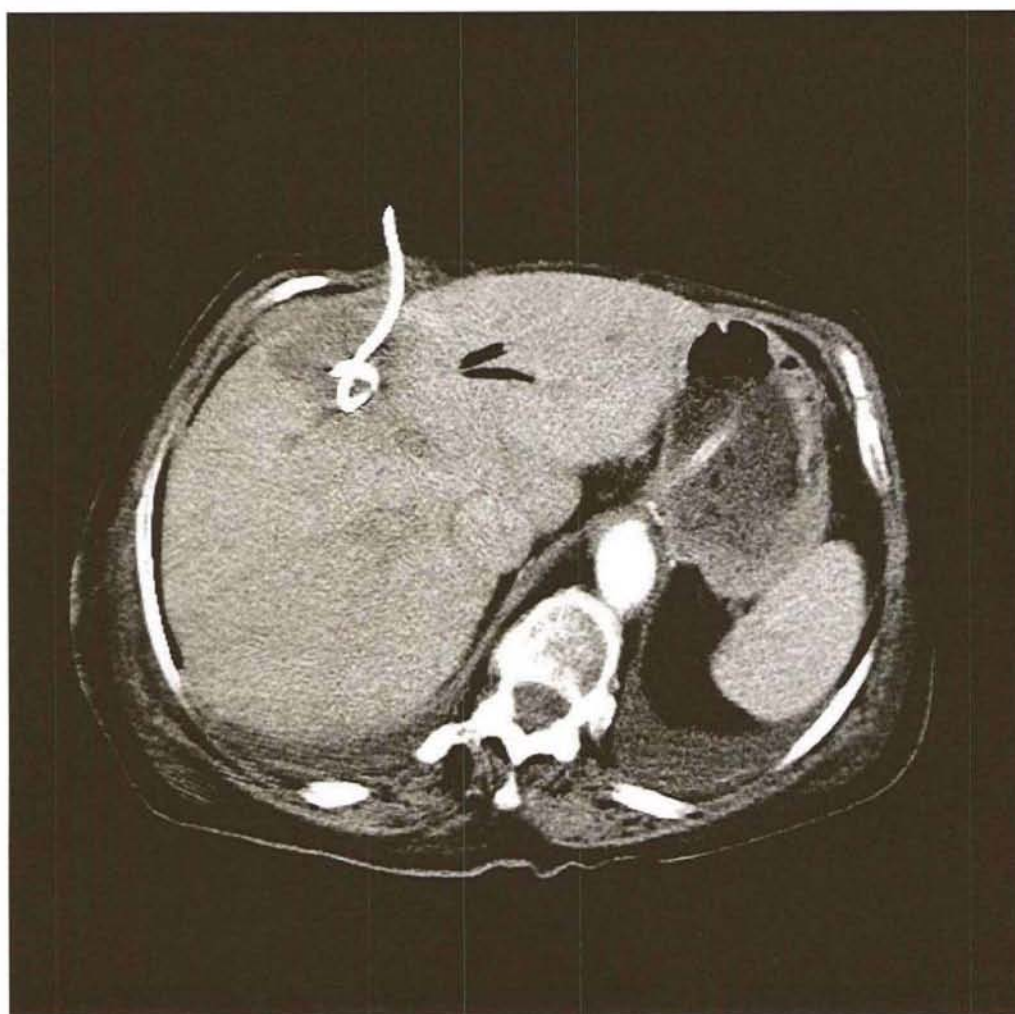
Obr. 0



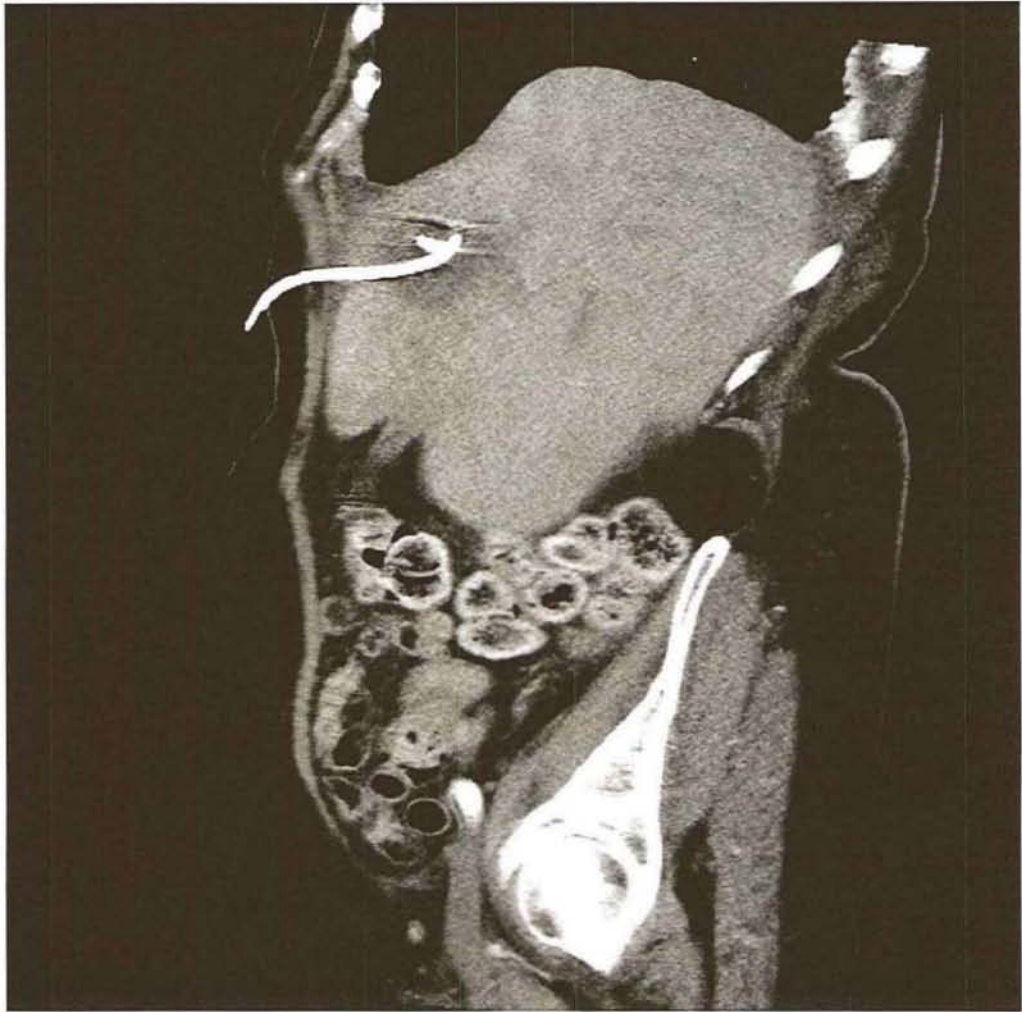
Obr. 21



Obr. 22

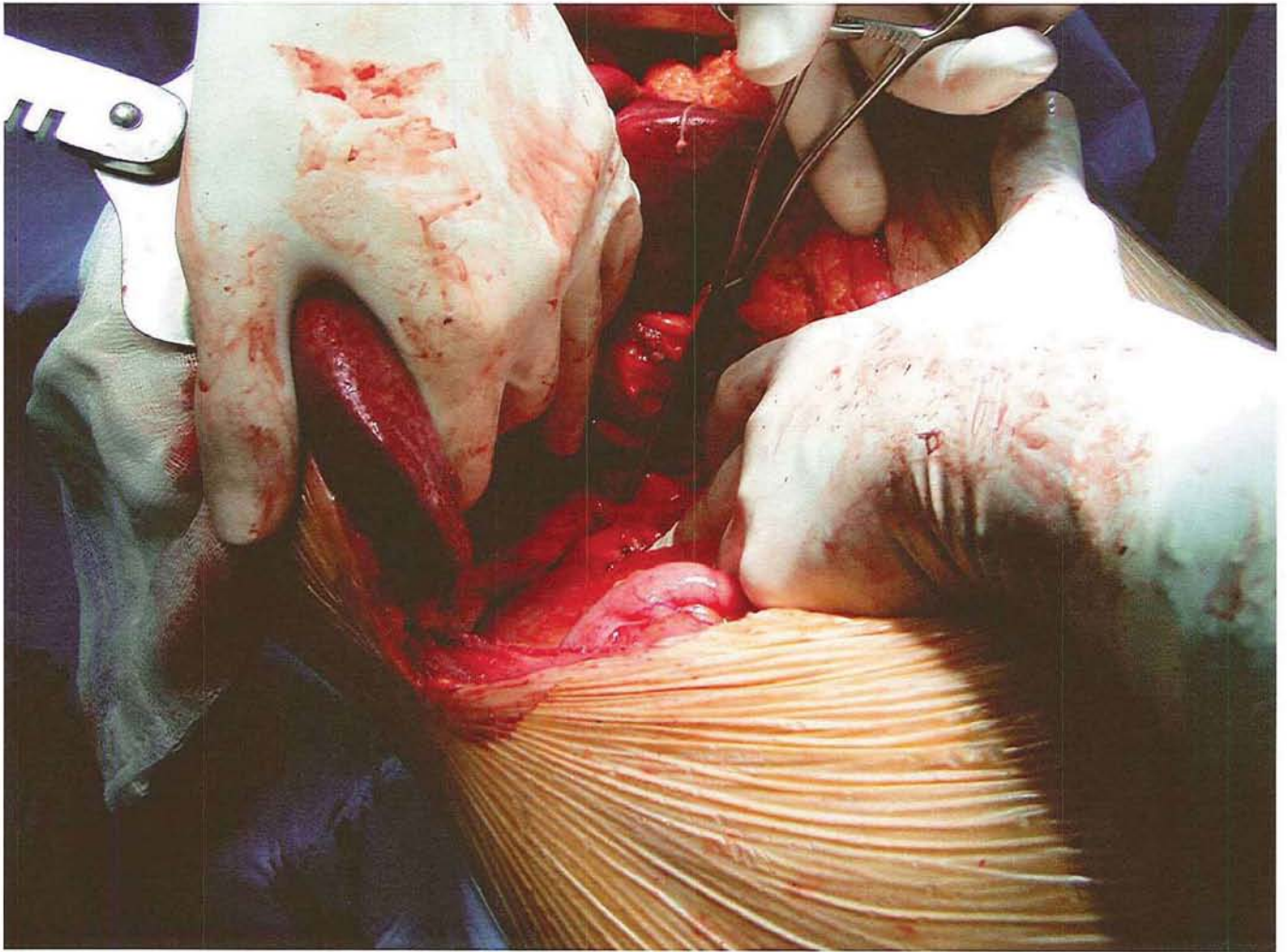


Obr. 23

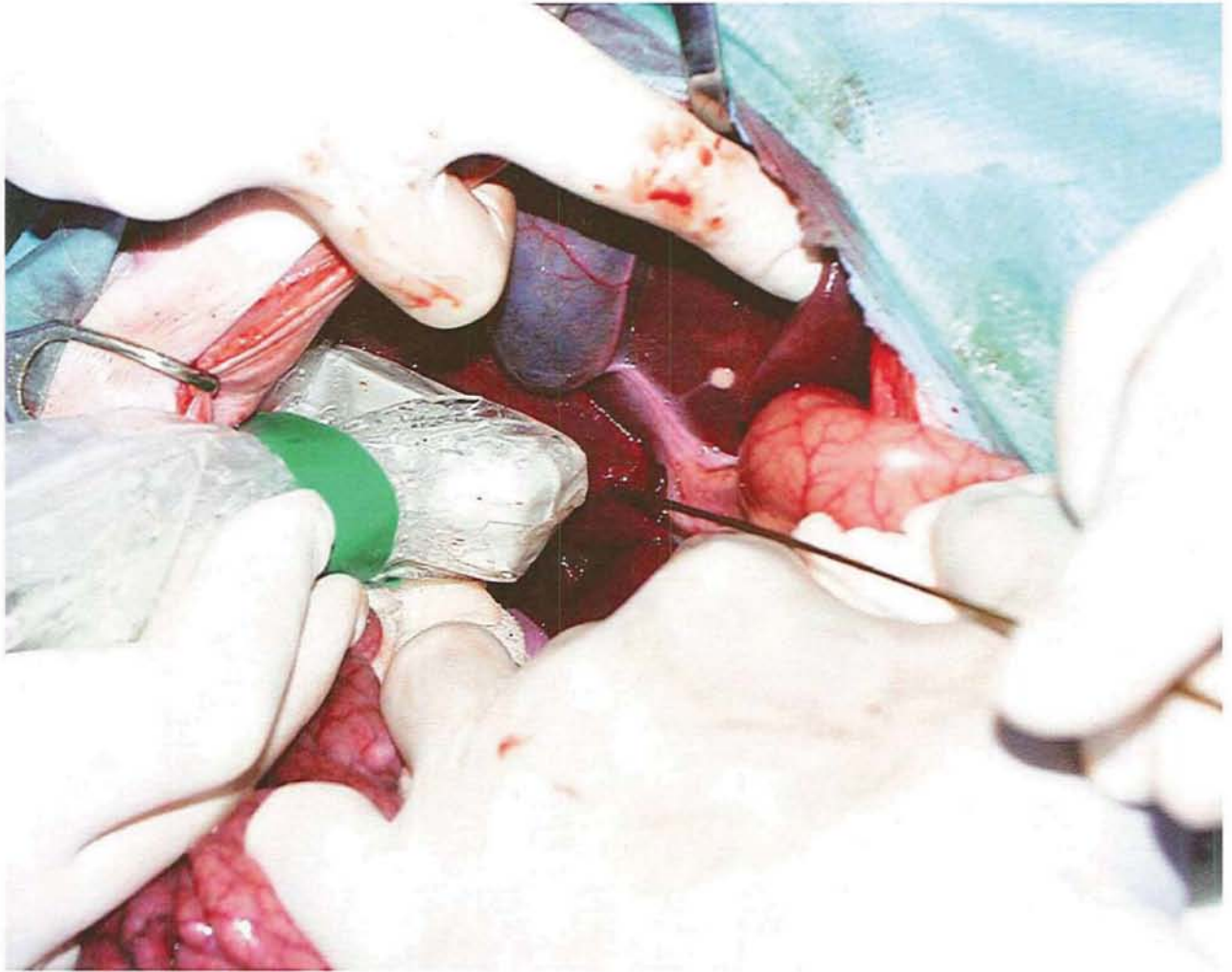


Obr. 24





Obr. 25



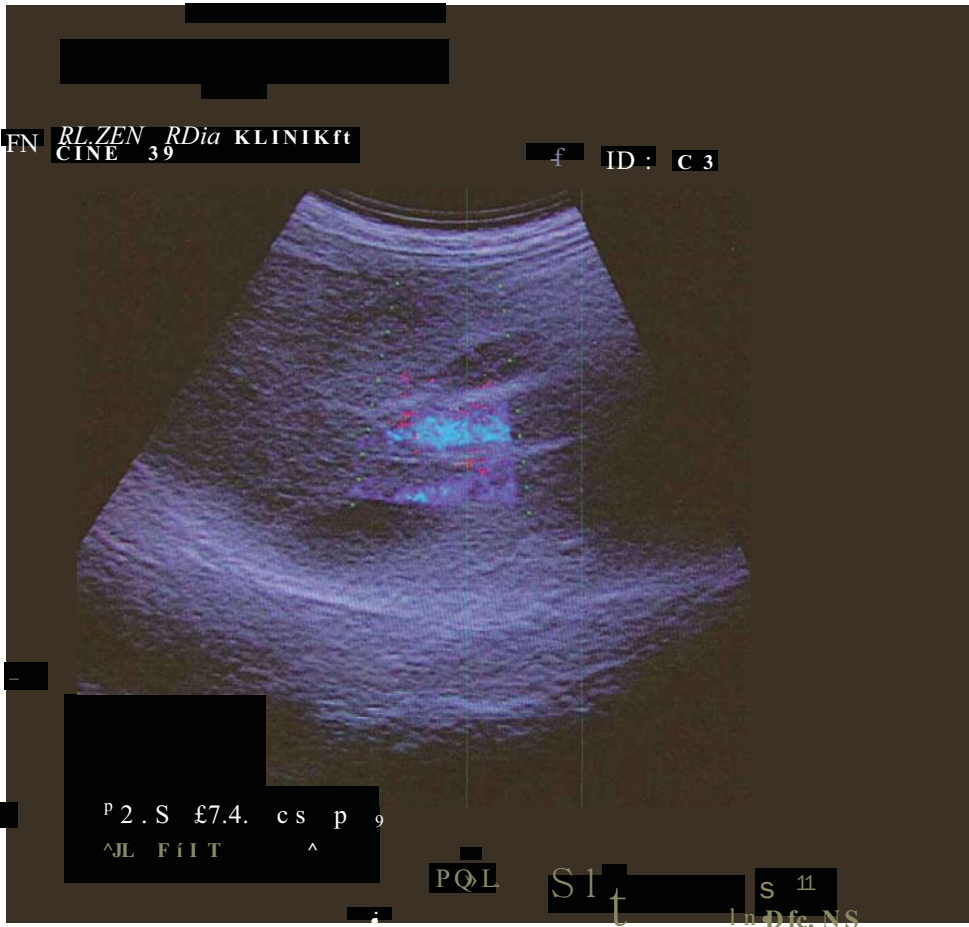
Obr. 26



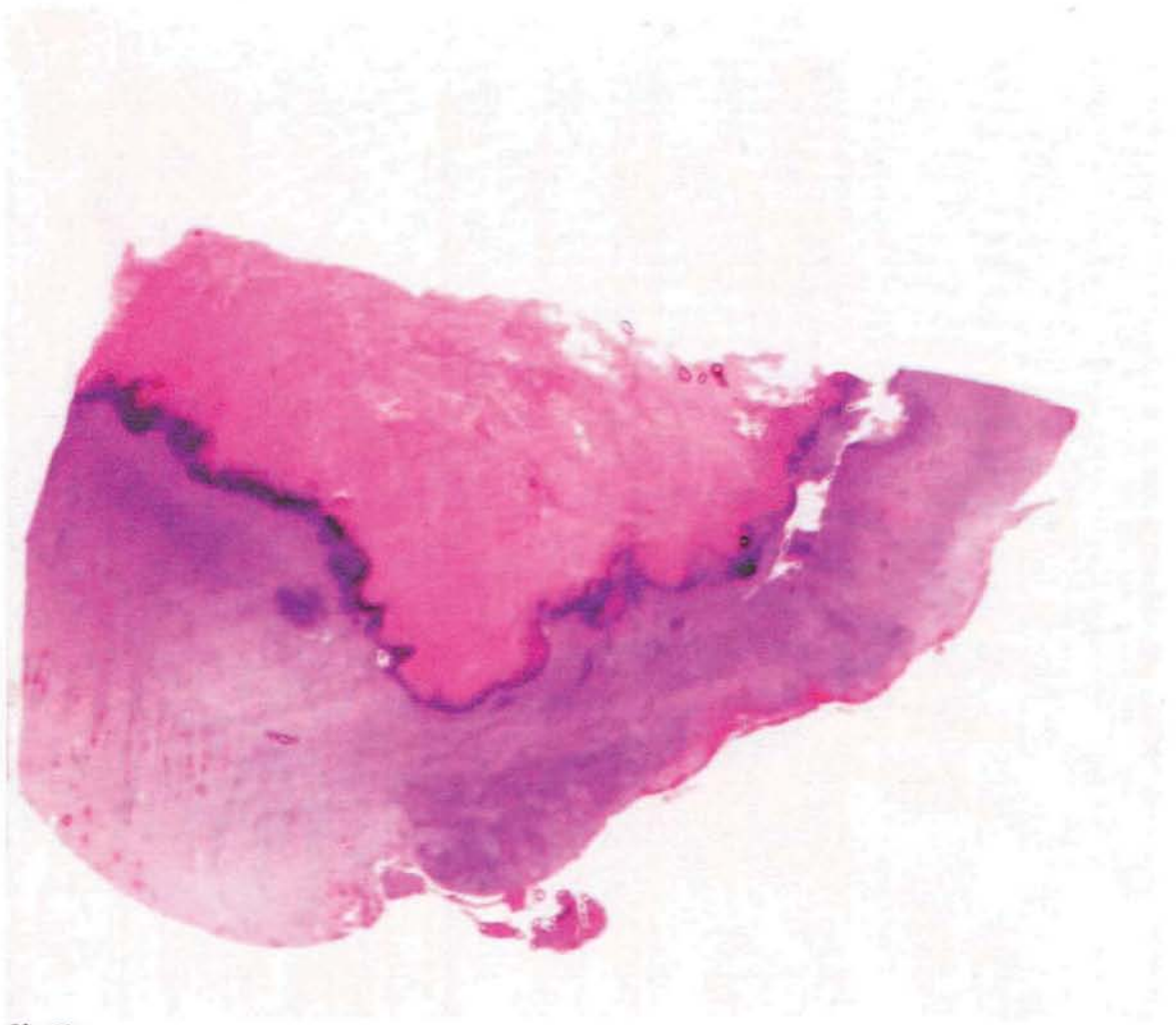
Obr. 27



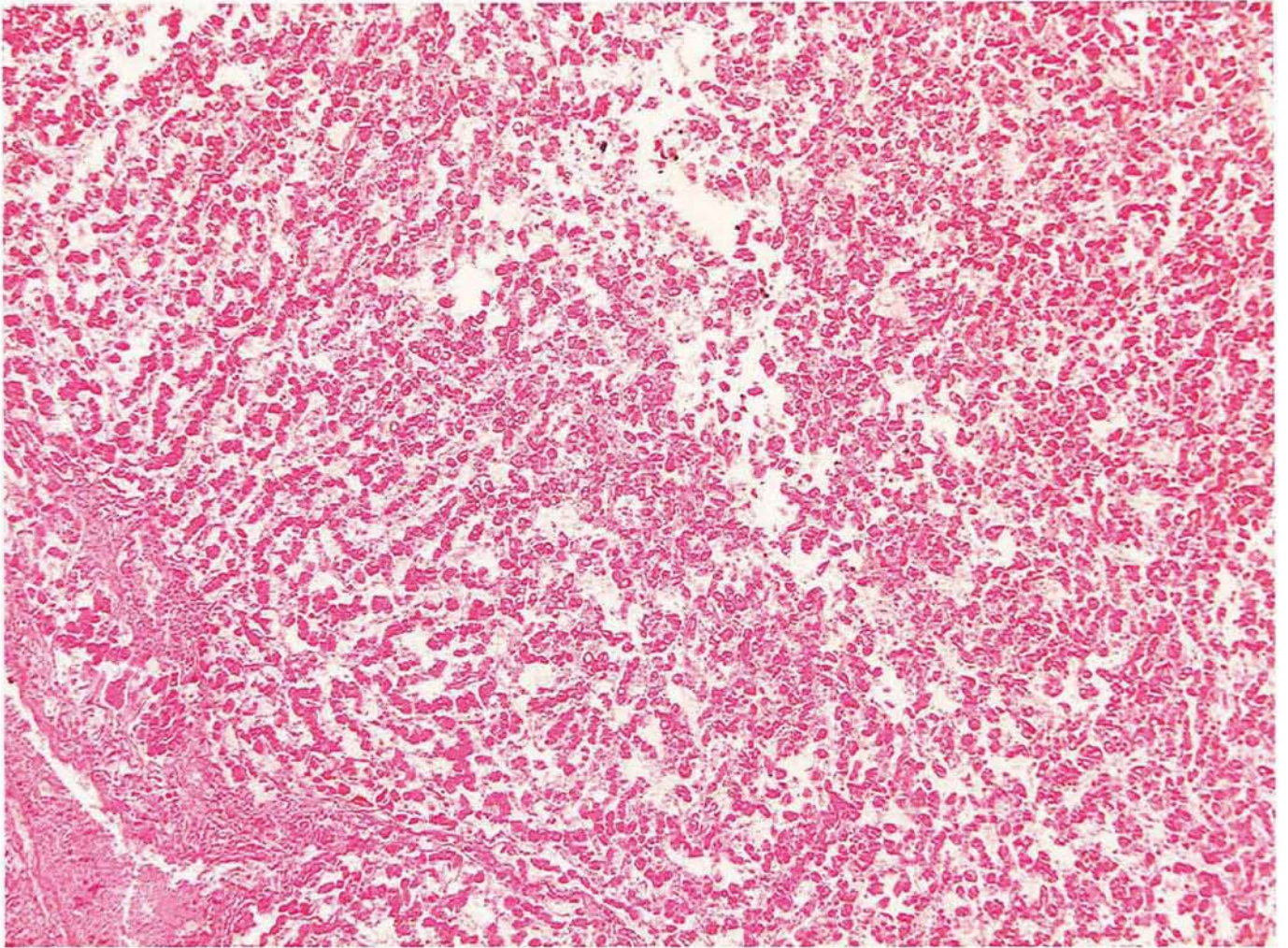
Obr. 28



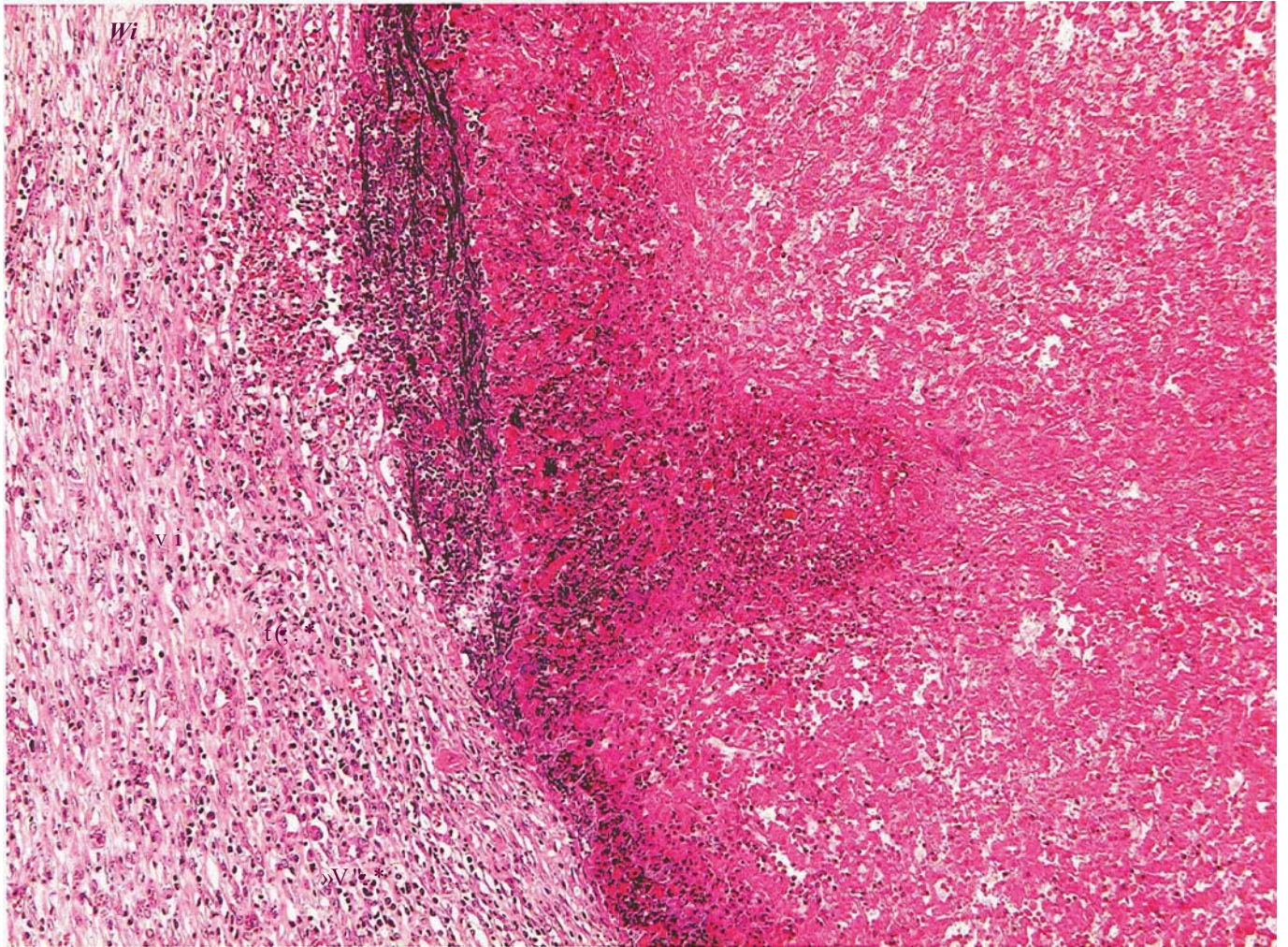
Obr.



Obr. 30a



Obr. 30b

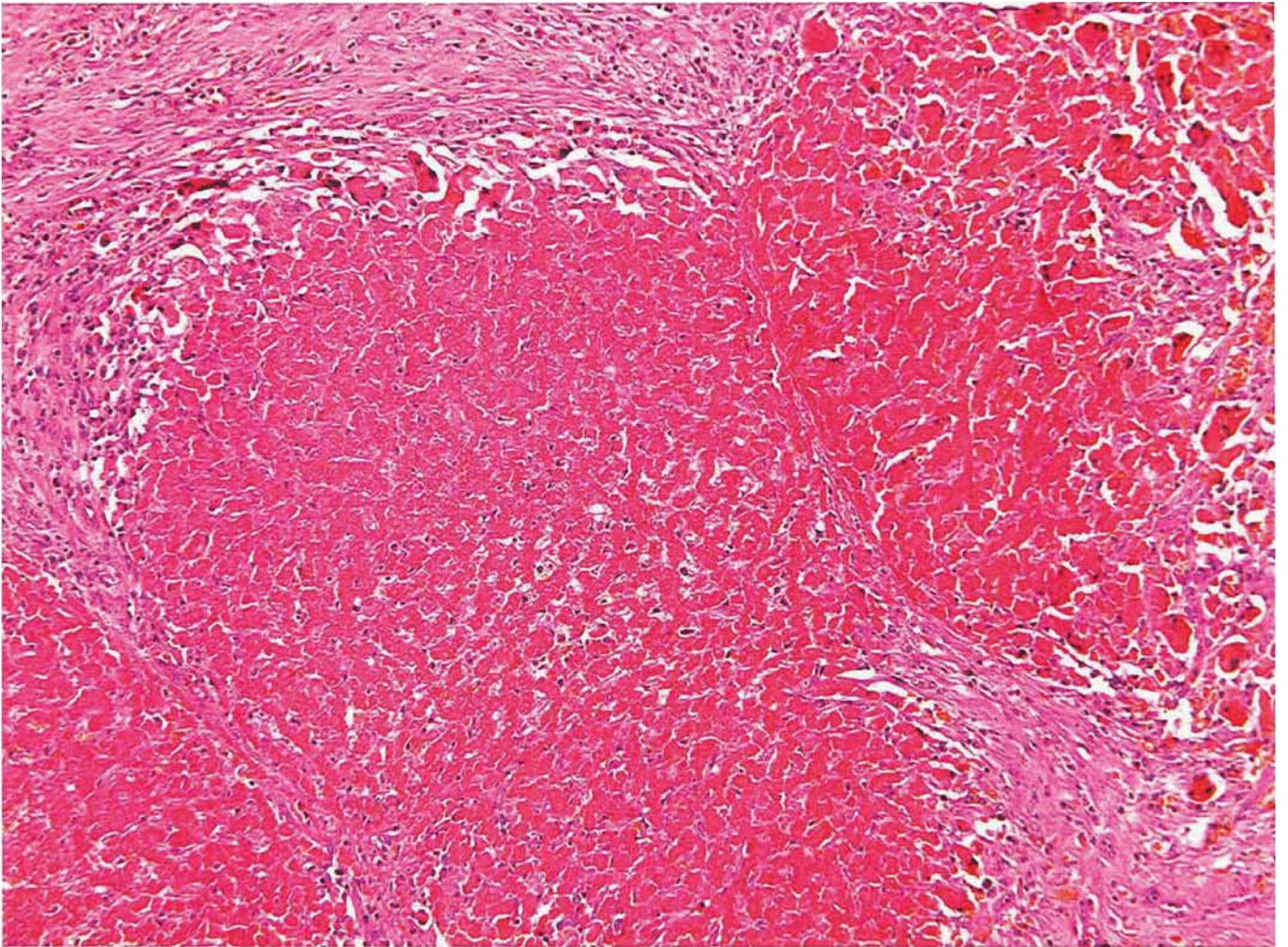


Obr. 30

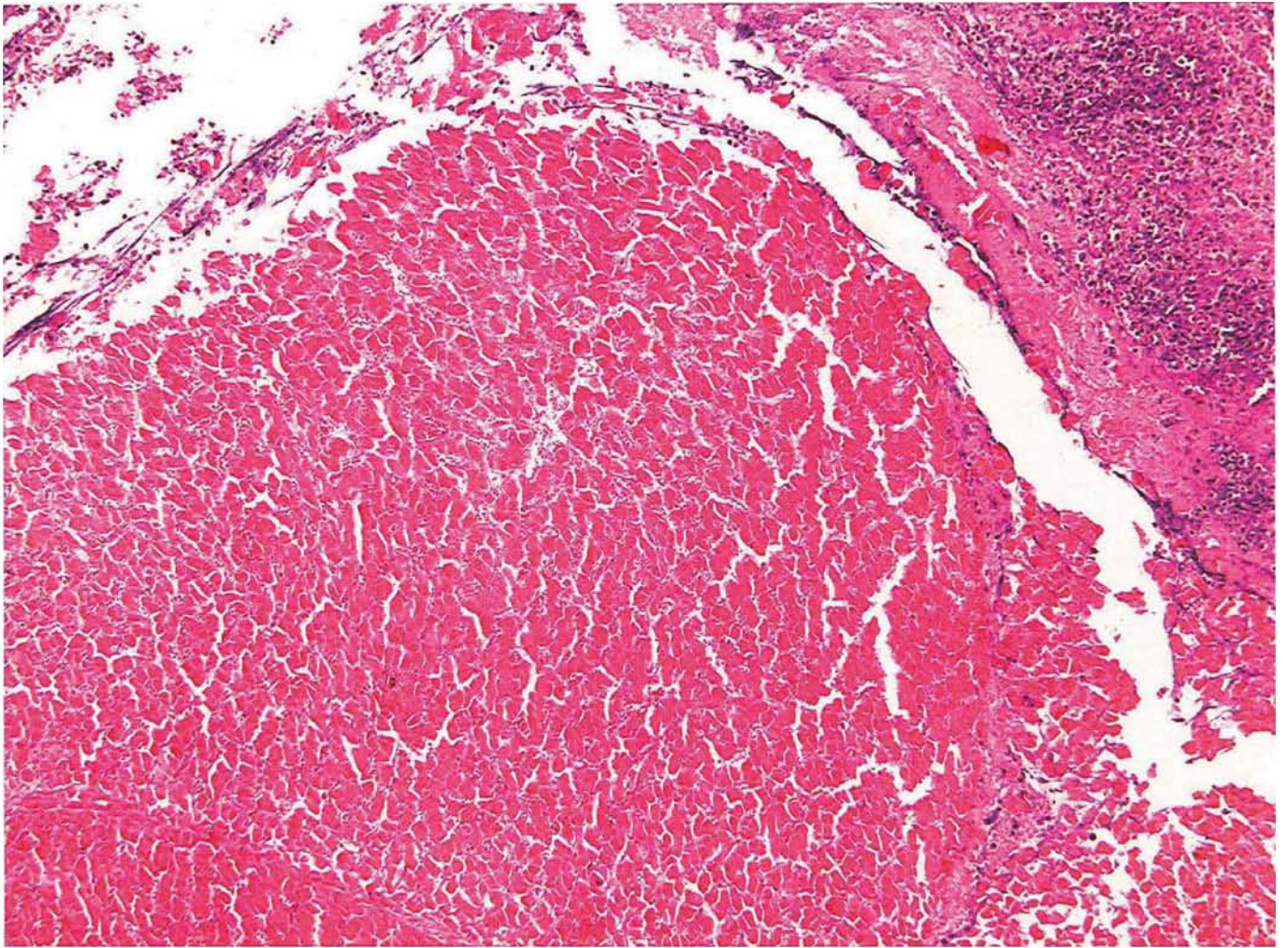




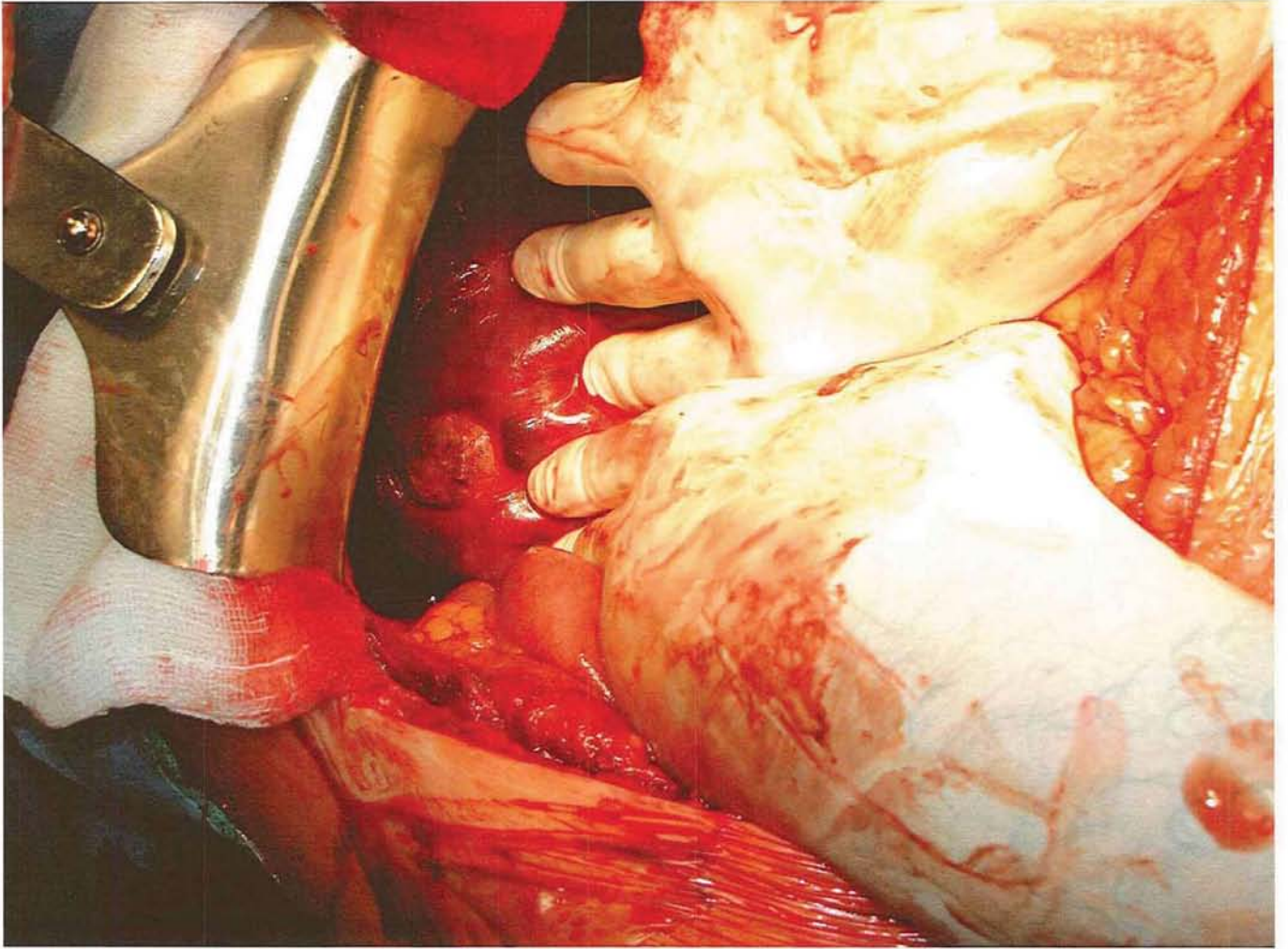
Obr. 31a



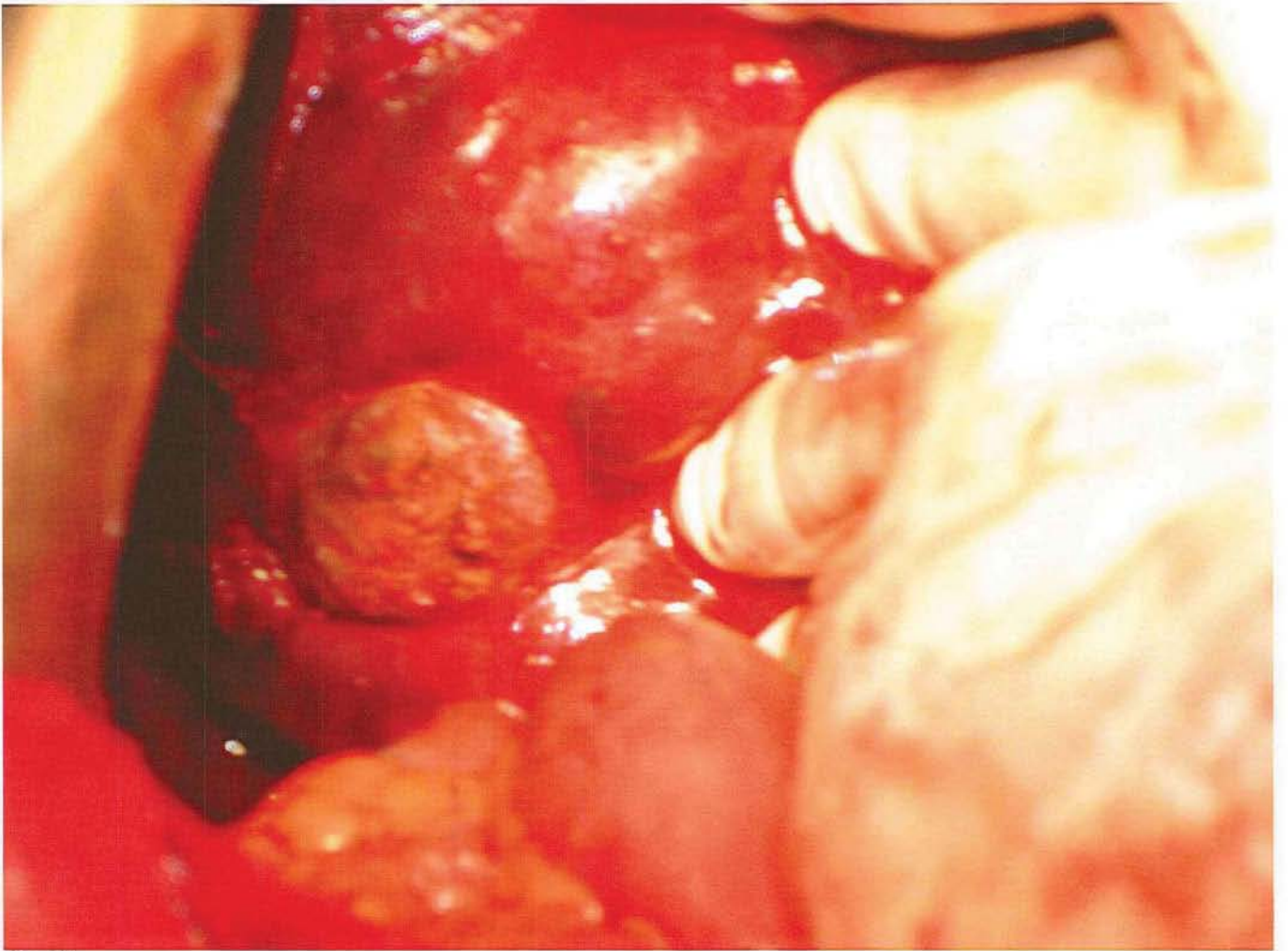
Obr. 3 b



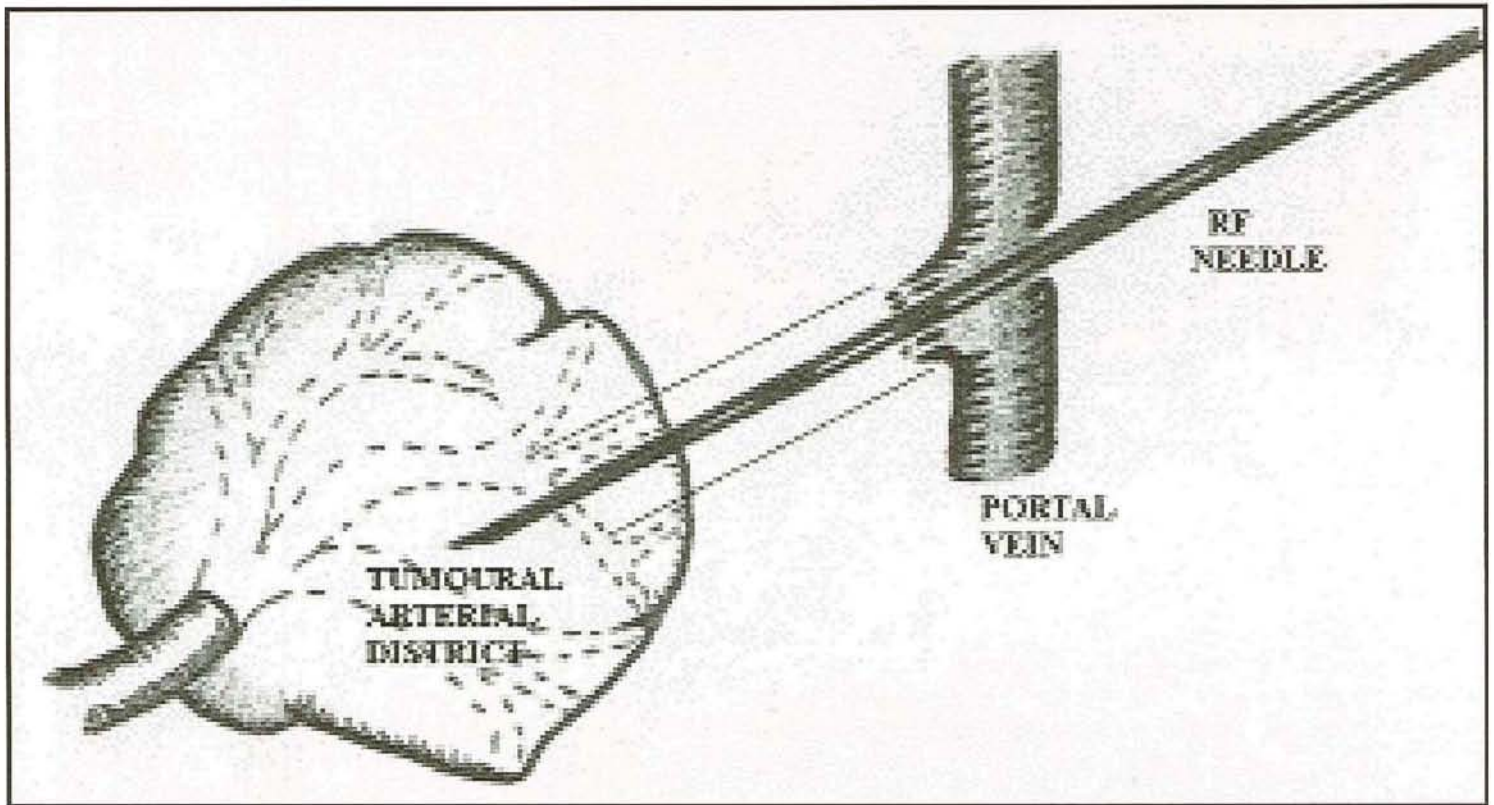
Obr. 3



Obr. 32a

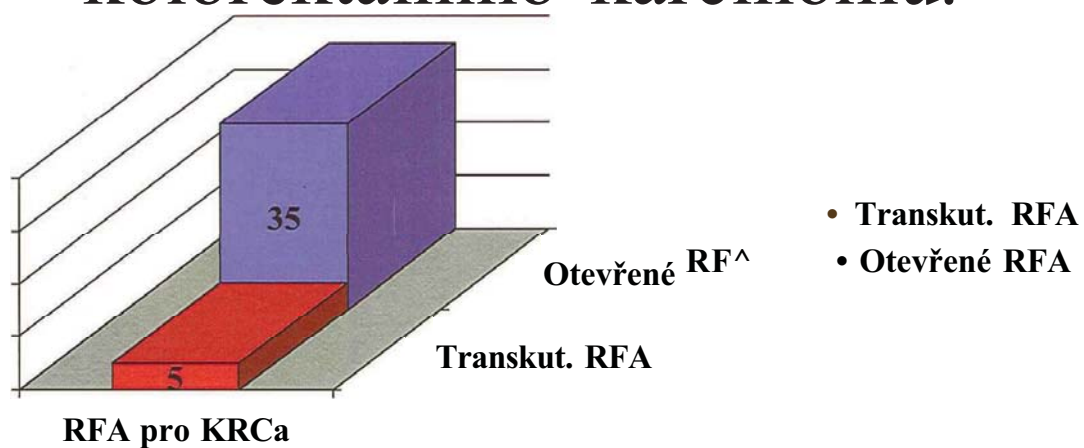


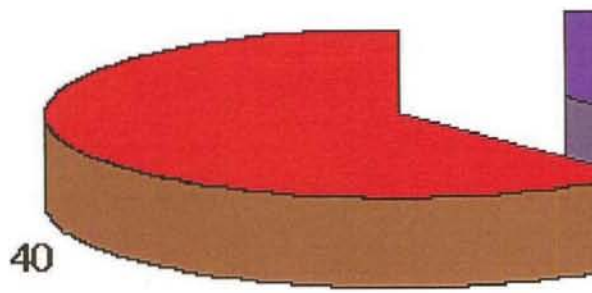
Obr. 32b



Obr. 3

# Graf počtu nemocných ošetřených otevřenou a transkutánní RFA pro metastázy kolorektálního karcinomu.





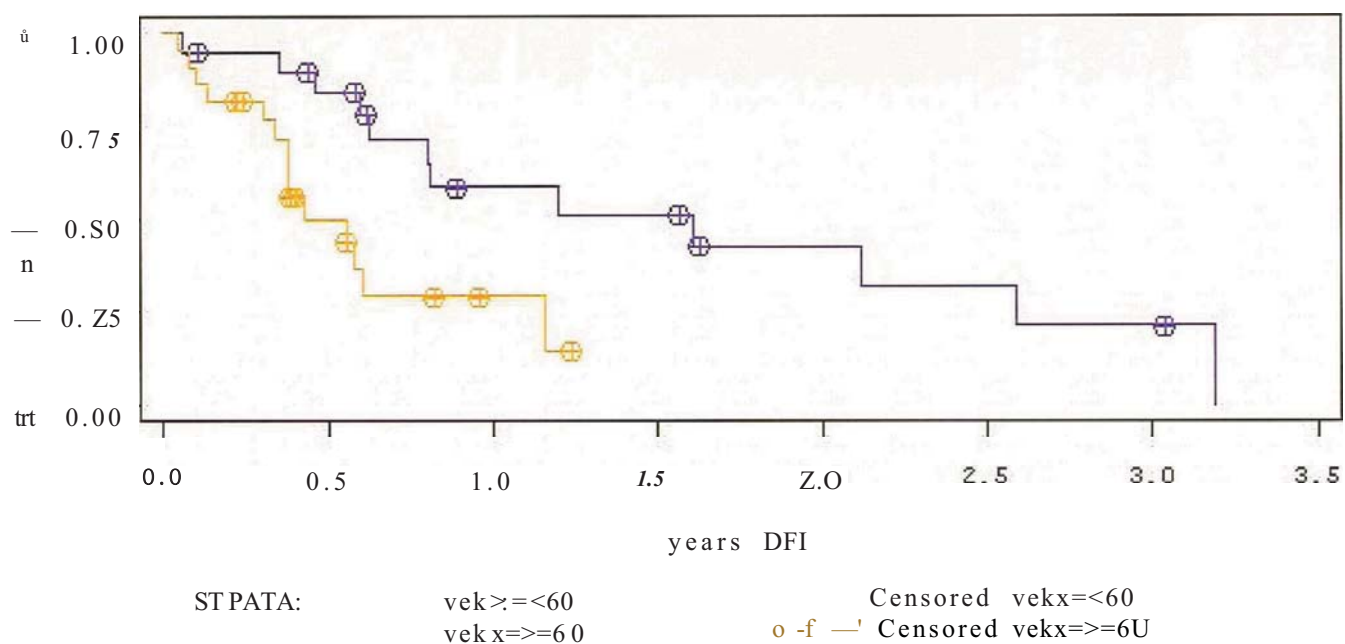
- Ne K R C a
- K R C a

Graf 2



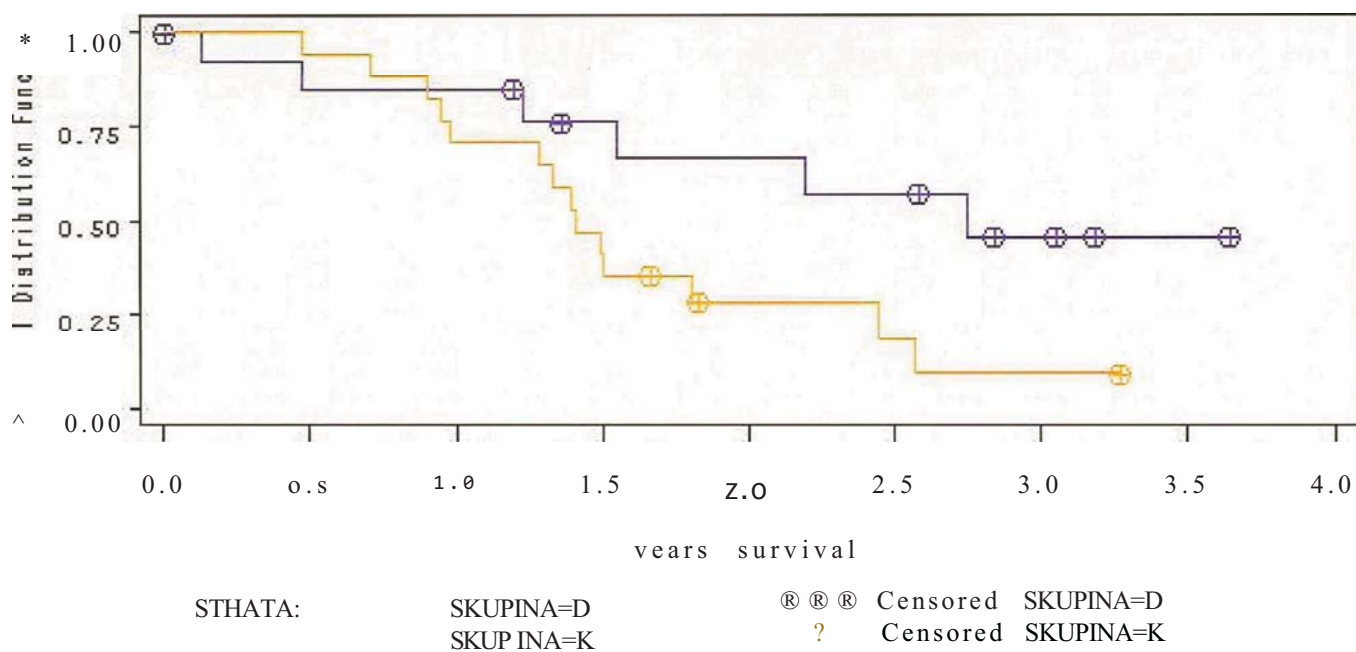


**Tab. Tabulka DFI intervalu po RFA pro skupinu nemocných do 60ti let a nad 60 let.**



Tabulka 3

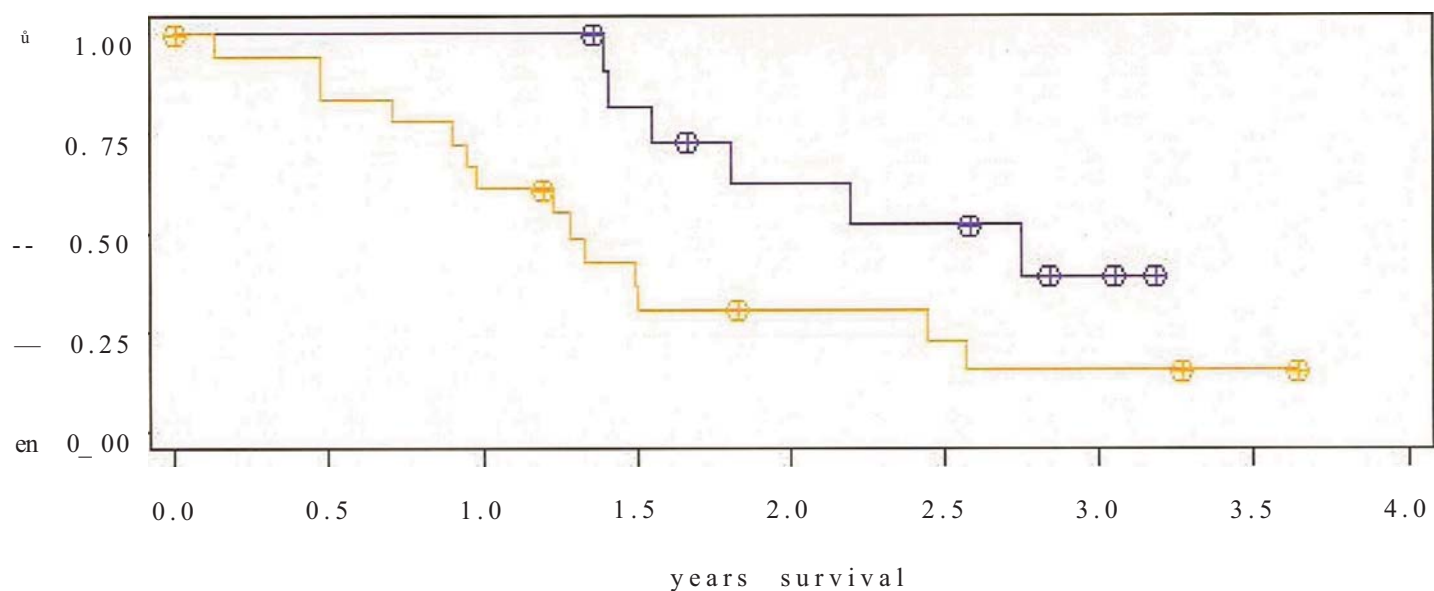
**Tab. Doba přežití pacientů po RFA metastáz kolorektálního karcinomu /skupina K/ a ostatních jaterních malignit, včetně HCC/skupina D/.**



Tabulka 4



## Tab.Doba přežití v závislosti na věku.

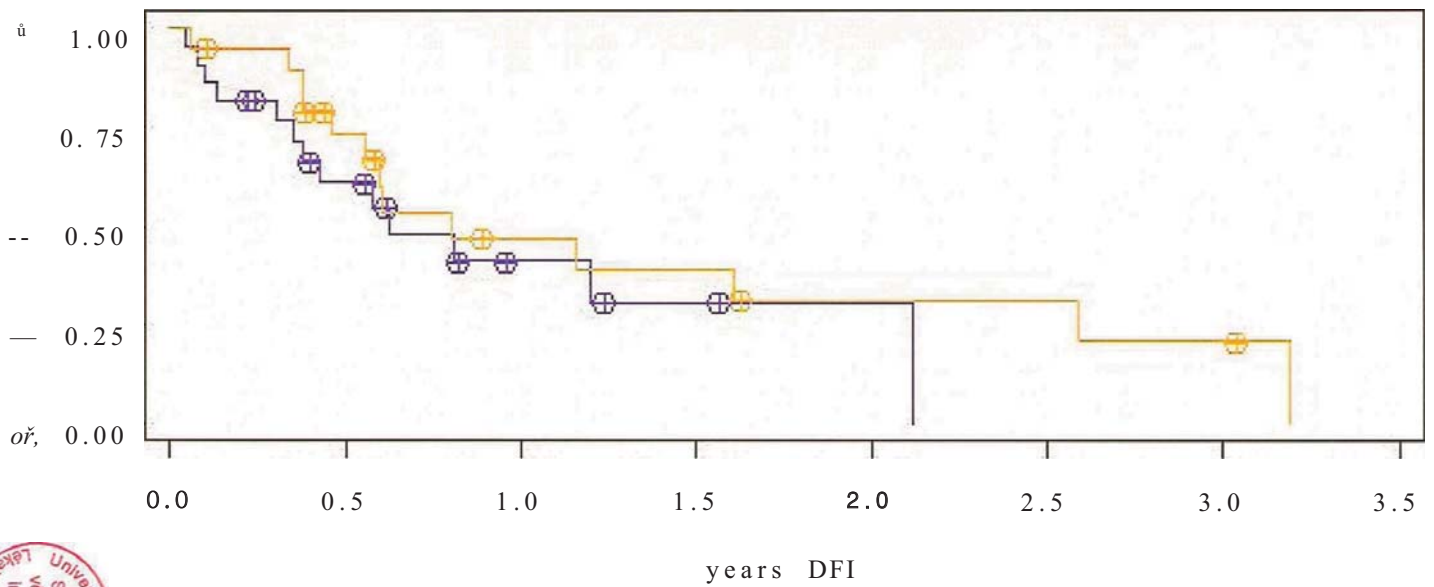


STPATA:

vekx=<60  
vek:•:=>=60

® ® ® Censored vekx=<60  
- ~ Censored vekx=>=60

**Tab. Tabulka DFI intervalu po RFA pro skupinu žen a mužů**



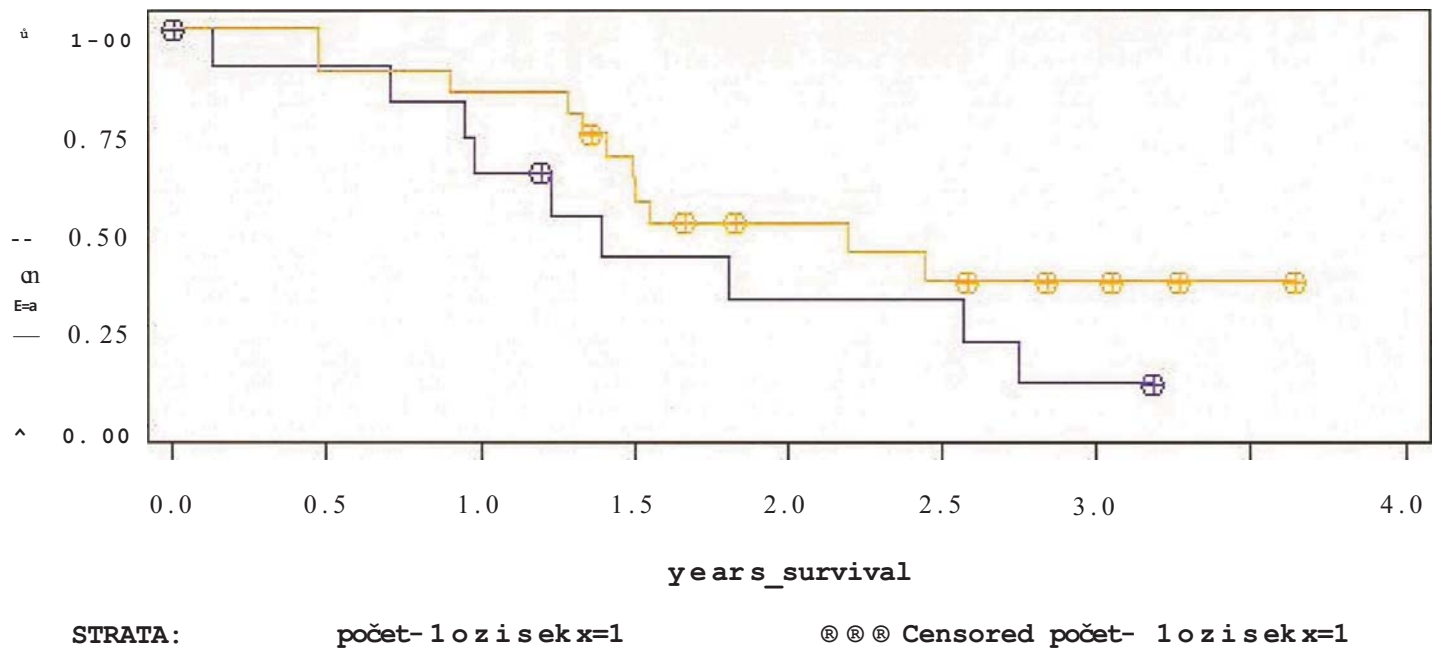
STRATA:

pohlavi=mus  
pohlavi=zena

⊗ ⊗ ⊗ Censored pohlavi=mus  
⊗ ⊗ Censored pohlavi=zena

Tabulka 7

## TathTabulka doby přežití v závislosti na počtu metastáz.



Tabulka 8

