

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XXXVII
2007
SUPPLEMENT 8**

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

Dariusz Zadrożny

**OCENA TERMOABLACJI PRĄDEM WYSOKIEJ
CZĘSTOTLIWOŚCI JAKO METODY LECZENIA
NIEOPERACYJNYCH PRZERZUTÓW RAKA
JELITA GRUBEGO DO WĄTROBY**

*Radiofrequency thermal ablation as a method of treatment for inoperable
colorectal liver metastases*

Rozprawa habilitacyjna

Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej
Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. Zbigniew Śledziński

Gdańsk 2007

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Akademii Medycznej w Gdańsku

REDAKTOR NACZELNY
PRESIDENT OF THE EDITORIAL BOARD
prof. dr Marek Grzybiak

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
Z-ca redaktora naczelnego – prof. dr Marek Latoszek
sekretarz redakcji – dr Włodzimierz Kuta,
prof. dr Andrzej Hellmann, prof. dr Józef Jordan, prof. AMG,
mgr Józefa de Laval, prof. dr Jerzy Łukasiak,
prof. dr Zbigniew Machaliński, prof. dr Stefan Raszeja

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@amg.gda.pl

Artykuły opublikowane w Annales AMG
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published In Annales AMG are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Akademia Medyczna w Gdańsku

Od Autora

Składam serdeczne podziękowania mojemu profesorowi – *Zbigniewowi Śledzińskiemu*, za życzliwą zachętę i opiekę podczas wykonywania niniejszej pracy.

Słowa podziękowania kieruję też do profesora *Michała Studniarka*, i kolegów: *Walentego Adamonisa*, *Tomasza Goryckiego* i *Marka Nowakowskiego*, bez których nie udałooby się wprowadzić termoablacji do praktyki klinicznej

Dziękuję też mojej Rodzinie za cierpliwość i słowa otuchy.
Im tę pracę poświęcam

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	11
1.1 Epidemiologia raka jelita grubego	11
1.2 Przerzuty raka jelita grubego do wątroby.....	13
1.3 Chirurgiczne leczenie nowotworów wątroby.....	14
1.3.1 Operacje resekcyjne	14
1.3.2 Transplantacja wątroby	16
1.4 Inne metody regionalnego leczenia nowotworów wątroby.....	17
1.4.1 Chemioterapia dotętnicza (Hepatic Artery Infusion - HAI)	17
1.4.2 Embolizacja i chemoembolizacja tętnicy wątrobowej	18
1.4.3 Przeszkórna alkoholizacja guza.....	19
1.4.4 Krioablacja	19
1.4.5 Termoablacja	20
1.4.6 Inne.....	26
1.5 Leczenie systemowe raka jelita grubego.....	26
1.5.1 Związki fluoropirymidynowe.....	27
1.5.2 Irinotekan	29
1.5.3 Oksaliplatyna.....	30
1.5.4 Cetuximab	31
1.5.5 Bewacizumab	31
1.5.6 Wpływ chemioterapii na wyniki leczenia zaawansowanego raka jelita grubego	32
2. CEL PRACY	33
3. MATERIAŁ I METODY	34
3.1 Materiał	34
3.2 Metody	36
3.2.1 Kwalifikacja do zabiegu.....	36
3.2.2 Aparatura do wykonywania zabiegów przezskórnej termoablacji guzów wątroby	37
3.2.3 Technika wykonywania zabiegu przezskórnej termoablacji guzów wątroby.....	38
3.3. Metody radiologiczne analizy przedoperacyjnej i pooperacyjnej oceny wyników leczenia.....	40
3.3.1 Ultrasonografia.....	40
3.3.2 Tomografia komputerowa	41
3.3.3 Tomografia rezonansu magnetycznego (MRI)	41
3.4 Akwizycja danych.....	42
3.5 Metody analizy statystycznej	43
4. WYNIKI	45
4.1 Wyniki wczesne	45
4.2 Analiza populacyjna.....	46
4.3 Analiza przeżycia w zależności od czasu pomiędzy pierwotną operacją a ujawnieniem przerzutów w wątrobie.....	51
4.4 Analiza przeżycia w zależności od liczby i wielkości ognisk	53

4.5 Analiza przeżycia w zależności od powstania wznowy miejscowej i/lub nowych ognisk w wątrobie	58
4.6 Analiza przeżycia w zależności od odpowiedzi na chemioterapię.....	66
4.7 Analiza przeżycia w zależności od poziomu antygenu rakowo-płodowego (CEA)....	68
4.8 Analiza przeżycia w zależności od doświadczenia zespołu	71
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	74
6. WNIOSKI	88
7. STRESZCZENIE	89
8. SUMMARY	92
9. PIŚMIENNICTWO	94
10. ANEKS	113

Wykaz ważniejszych skrótów i symboli

5-FU	5-Fluorouracyl (<i>5-Fluorouracil</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CEA	antygen rakowo-płodowy, karcinoembrionalny (<i>carcinoembryonic antigen</i>)
DICOM	obrazowanie cyfrowe i wymiana obrazów w medycynie (<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>) – format wymiany danych radiologicznych
DSM	mikrosfery z modyfikowanej skrobi (<i>degradable starch microspheres</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGF	naskórkowy czynnik wzrostu (<i>epidermal growth factor</i>)
EGFR	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (<i>epidermal growth factor receptor</i>)
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
FUDR	floksurydyna (<i>floxuridine</i>)
HAI	chemioterapia dotętnicza (<i>hepatic artery infusion</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HSP	białko szoku termicznego (<i>heat shock protein</i>)
LITT	termoablacja laserowa (<i>laser interstitial thermotherapy</i>)
LV	leukoworyna (<i>leucovorin, folinic acid</i>)
NICE	<i>British National Institute for Clinical Excellence</i>
PAAI	iniekcja kwasu octowego (<i>percutaneous acetic acid injection</i>)
PEI	przezsłonna alkoholizacja guza (<i>percutaneous ethanol injection</i>)
PPE	rumień dłoni i podeszew stóp (<i>palmar-plantar erythrodysesthesia</i>)
PRFTA	przezsłonna termoaablacja prądem wysokiej częstotliwości (<i>percutaneous radio-frequency ablation</i>)
RFTA	termoaablacja prądem wysokiej częstotliwości (<i>radiofrequency ablation</i>)
TACE	chemoembolizacja tętnicy wątrobowe (<i>transarterial chemoembolization</i>)
TIVA	znieczulenie całkowite dożylnie (<i>total intravenous anaesthesia</i>)
USD	Dolar USA (<i>US Dollar</i>)
VEGF	naczyniowy czynnik wzrostu (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
w.cz.	wysokiej częstotliwości (<i>radiofrequency</i>)

1. Wstęp

Wątroba jest drugim, co do częstości, po węzłach chłonnych, miejscem występowania przerzutów nowotworowych [72]. Jest ona narządem predestynowanym do występowania w niej przerzutów nowotworowych – szczególnie z nowotworów mających siedlisko pierwotne w obrębie jamy brzusznej. Szacuje się, że u chorych ze, stosunkowo częstym, rakiem jelita grubego, wystąpią one tam w 30 do nawet 70% przypadków, często jako jedyne miejsce przerzutowania [185]. Badania epidemiologiczne dowodzą, iż przerzuty do wątroby, a nie pierwotne miejsce rozwoju nowotworu, determinują przeżycie w tej chorobie [217, 345]. Postępowanie zmierzające do usunięcia ogniska nowotworowego z jedyne zajętego organu wydaje się być logiczną drogą do poprawy przeżycia takich pacjentów.

Podstawową, i jak się podkreśla w wielu publikacjach, jedyną zapewniającą wyleczenie chorych, metodą leczniczą jest wycięcie przerzutów w granicach zdrowych tkanek. Postępowanie takie zapewnia obecnie średnio do 30-40% 5-letnich przeżyć przy akceptowalnej śmiertelności i ilości powikłań pooperacyjnych. Możliwości tej metody leczenia są najlepiej poznane w grupie pacjentów z rakiem jelita grubego - ze względu na jego częstość występowania w populacji i wysoką częstotliwość przerzutowania do wątroby. Z większości danych wynika, iż jedynie 10 - 15% chorych z tym schorzeniem może zostać poddane potencjalnie leczącej resekcji wątroby - u pozostałych jest to niemożliwe ze względu na liczbę i/lub położenie ognisk metastatycznych.

Innym problemem są pierwotne zmiany nowotworowe - w szczególności rak wątrobowokomórkowy (*HCC – hepatocellular carcinoma*). Rozwija się on w większości przypadków na podłożu wątroby marskiej. Niepełna wydolność miększu wątrobowego, obok czynników związanych z lokalizacją, ogranicza możliwości resekcji guzów tak, że nawet w najlepszych ośrodkach odsetek zmian operacyjnych nie przekracza 20%. U chorych rokujących wyleczenie po przeszczepieniu wątroby ważne pozostaje powstrzymanie rozwoju choroby w czasie oczekiwania na narząd.

Rozwinięto wiele metod mających umożliwić leczenie chorych, u których wątroba jest jedynym miejscem występowania nowotworu – w ostatnim czasie najwięcej nadziei budzi termoablacja prądem wysokiej częstotliwości, której ocena stanowi przedmiot niniejszej rozprawy.

1.1 Epidemiologia raka jelita grubego

Rak jelita grubego to jeden z najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych. Szacunkowe dane dotyczące populacji krajów rozwiniętych mówią o 5-6% szansie zachorowania w ciągu życia i 40% prawdopodobieństwie zgonu z tej przyczyny u osób, które zachorują [38, 339]. W krajach rozwiniętych obserwuje się obecnie tendencję do obniżania się zarówno zachorowalności, jak też śmiertelności wynikającej z raka jelita grubego, podczas gdy w Polsce notowana jest odwrotna sytuacja [38, 272]. Współczynnik zachorowalności od połowy lat sześćdziesiątych do połowy lat dziewięćdziesiątych wzrósł blisko 5-krotnie i zwiększał się o około 2,5% rocznie [348]. W 1991 roku odnotowano w naszym kraju 7849 nowych zachorowań na raka jelita grubego, podczas gdy 5 lat później (1996, dane Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie) liczba zachorowań wzrosła do 10455 a zgonów związanych z tym nowotworem do 7593. Od roku 1998 rak jelita grubego stanowi wśród mężczyzn drugą nowotworową przyczynę zgonów [174]. W roku 1996 współczynnik zachorowalności

na raka jelita grubego w Polsce wynosił 29/100000 mieszkańców dla mężczyzn i 25/100000 dla kobiet [38]. Wyniki leczenia są zróżnicowane w zależności od możliwości wczesnej diagnostyki i dostępności nowoczesnych terapii. Wg [339] odsetek 5-letnich przeżyć w USA przekracza 60% a w krajach mniej rozwiniętych jest mniejszy niż 40%. W Polsce szanse na przeżycie 5 lat od rozpoznania choroby ma 20-25% chorych [38, 114, 174]. Wynika to głównie z zaawansowania nowotworu w momencie rozpoczęcia leczenia. O ile nowotwór rozpoznany w stopniu A w klasyfikacji *Dukes*a daje ponad 90% szansę wyleczenia, o tyle w stopniu D - zaledwie 5% [38]. W Polsce w 60-70% rozpoznaje się raka jelita grubego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego - stąd tak złe wyniki leczenia - jedynie 3% chorych ma szansę na 5-letnie przeżycie [174, 175]. W celu poprawy wyników leczenia wprowadzono w Polsce liczne programy profilaktyczne oparte głównie na kolonoskopii, jako metodzie diagnostycznej. W województwie pomorskim w latach 2001-2 dzięki badaniom profilaktycznym 1900 mężczyzn wykryto 489 zmian w jelicie grubym, z czego 5 - o charakterze nowotworowym [257]. Podobna do polskiej sytuacja epidemiologiczna obserwowana jest w wielu innych krajach naszego regionu - tzw. Europy Środkowej i Wschodniej [98]. Wydaje się, że w Polsce obserwuje się obecnie tendencję, która objęła kraje zachodnie kilkanaście – kilkadziesiąt lat temu, z tym, że wprowadzone w nich działania zaowocowały obecnie spadkiem zachorowalności [98]

Działania to po pierwsze badania przesiewowe w grupach zarówno podwyższonego, ale też przeciętnego ryzyka zachorowania. W ramach skriningu (wg [341]) należy zaoferować wszystkim bezobjawowym chorym po 50 roku życia jedno z następujących badań:

- test na krew utajoną w stolcu
- sigmoidoskopia
- wlew doodbytniczy z podwójnym kontrastem
- pełną kolonoskopia

Ich wartość diagnostyczna wydaje się być podobna - bez jednoznacznej przewagi któregośkolwiek badania [227, 339]. O ile kolonoskopia ma przewagę nad pozostałymi metodami, pozwalając na ocenę całego jelita grubego i pobrania wycinków z miejsc podejrzanych o chorobę, o tyle jest to badanie najdroższe i najbardziej inwazyjne ze wszystkich wymienionych, niosące też ze sobą najwięcej przykrości dla pacjenta [341]. Poprawy wykrywalności, szczególnie bardzo wczesnych postaci raka jelita grubego, można oczekiwać wraz z upowszechnieniem się udoskonalonych narzędzi diagnostycznych jak kolonoskopia z powiększeniem (*magnification endoscopy*) i chromoendoskopii, zwiększających czułość klasycznej kolonoskopii. Pojawiające się nowoczesne metody, jak endomikroskopia (*confocal laser endomicroscopy*) zapewniająca diagnostykę porównywalną z badaniem mikroskopowym wycinków w czasie rzeczywistym, wirtualna kolonoskopia czy molekularne badania stolca pod kątem wykrywania nowotworu wydają się być obiecujące, tym niemniej, na dzień dzisiejszy nie mogą być zaakceptowane do rutynowego użycia klinicznego [339]. Niepowodzenie leczenia chirurgicznego raka jelita grubego wiąże się częstokroć z jego tendencją do tworzenia przerzutów: głównie w węzłach chłonnych, wątrobie, płucach i otrzewnej.

1.2 Przerzuty raka jelita grubego do wątroby

Wątroba stanowi częste miejsce przerzutowania raka jelita grubego. Ocenia się, że ponad 50% chorych w III stopniu zaawansowania wg *American Joint Commitee on Cancer (AJCC)* i około 20% w II stopniu zaawansowania rozwiną przerzuty w wątrobie [37]. U części chorych wątroba stanowi, przynajmniej na pewnym etapie choroby, jedyne miejsce występowania ognisk wtórnych. Pojawiło się nawet określenie, że w tym okresie nie należy klasyfikować zmian w wątrobie jako „przerzutów odległych” a raczej mówić o „lokoregionalnym zaawansowaniu” choroby nowotworowej [290]. Oznacza to, że pełne wyleczenie chorego za pomocą wycięcia zmian w granicach zdrowych tkanek jest możliwe. O roli, jaką w naturalnej historii raka jelita grubego odgrywa pojawienie się przerzutów do wątroby może świadczyć fakt, iż u nawet 90% chorych umierających z tego powodu, w badaniu pośmiertnym znajdowane są depozyty w wątrobie [308]. Obecność przerzutów w wątrobie może być stwierdzona przed lub podczas operacji mającej na celu leczenie zmiany pierwotnej w jelicie grubym (przerzuty synchroniczne), bądź też pojawić się w dowolnym momencie po rozpoznaniu tego nowotworu (metachronicznie). Przyjmuje się, że przerzuty metachroniczne mogą być obecne w wątrobie już przed operacją ogniska pierwotnego lub być spowodowane rozsiewem w czasie pierwotnej operacji bądź powstać na drodze przerzutowania z pozawątrobowych ognisk choroby po operacji [237]. Dane historyczne mówią o wykrywaniu synchronicznych zmian przerzutowych w wątrobie podczas palpacji tego narządu u 15-25% chorych operowanych z powodu raka jelita grubego. Jednakże dane zebrane przez *Golighera* w 1941 roku wykazywały, że autopsyjnie u 16% (5 z 31) chorych zmarłych we wczesnym okresie pooperacyjnym znaleziono niewyczuwalne śródoperacyjnie depozyty. Nieco niższe odsetki przeoczonych zmian podawali *Hogg i Pack* (5%) oraz *Gray* (7,7%), ale mogło to być efektem niedoskonałości w badaniu pośmiertnym (za [184, 237]). Koncepcja ukrytych przerzutów do wątroby („*occult liver metastases*”) powstała na początku lat 80. po wprowadzeniu do diagnostyki radiologicznej tomografii komputerowej [103]. Ustalono, że w przypadku przerzutów raka jelita grubego do wątroby czas podwojenia masy guza możliwego do detekcji za pomocą palpacji wahał się od 48 do 321 dni (średnio 155), a tych niewyczuwalnych - od 30 do 192 dni (średnio 86). Na podstawie tych danych i wykorzystując model wzrostu nowotworu oparty o założenie pochodzenia całego guza od jednej komórki i równanie *Gompertza* ustalono, że „jawne” przerzuty powstały na $3,7 \pm 0,9$ roku przed wykryciem a „ukryte” $2,3 \pm 0,4$ roku wcześniej [104]. Stwarza to sytuację, w której wynik leczenia chirurgicznego zmian przerzutowych w wątrobie zależy w dużej mierze od znalezienia (lub nie) tych ukrytych ognisk. Opublikowane niedawno dane, oparte na badaniu pobranych „na ślepo”, podczas operacji wykonywanych z powodu raka jelita grubego, biopsji z niezmienionej makroskopowo (oraz w badaniach obrazujących, w tym śródoperacyjnym USG) – wątroby wykazały obecność komórek raka w 10% próbek (10/100). W materiale tym nie wykazano wpływu istnienia mikrop przerzutów w wątrobie na wyniki odległe [166]. W badaniach mających na celu ustalenie czynników związanych z pojawieniem się przerzutów w wątrobie przede wszystkim zwraca się uwagę na zaawansowanie choroby podstawowej z niezależnymi czynnikami ryzyka w postaci inwazji naczyń żylnych i przerzutami do węzłów chłonnych poza krezką jelita grubego [6, 211, 237]. Podkreśla się większą skłonność do występowania przerzutów w młodszych grupach wiekowych. W dużym francuskim badaniu opartym o dane epidemiologiczne 3655 chorych ustalono, że prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów w wątrobie u osób przed 75 rokiem życia jest 2 - 5 razy wyższe niż u starszych [211]. Rokowanie chorych z rozpoznanymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby jest złe.

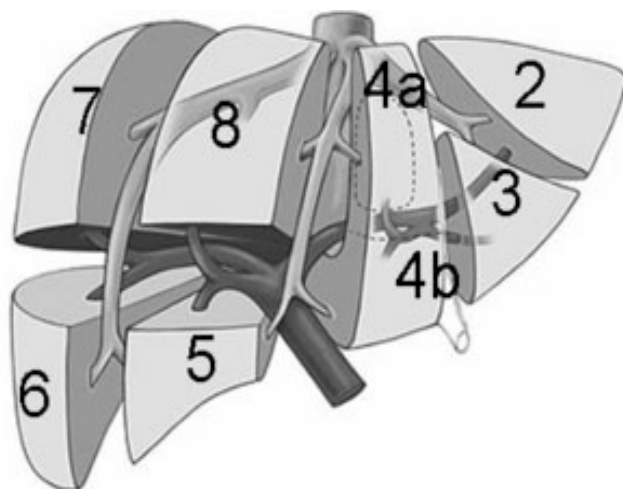
Mediana czasu przeżycia u chorych bez adekwatnego leczenia wahała się w doniesieniach historycznych między 6 a 12 miesięcy, a nawet (*Bengtsson i wsp.*) 4,5 miesiąca dla zmian wykrywanych synchronicznie z operacją ogniska pierwotnego [31, 237]. Sprawą dyskusyjną stało się, czy usunięcie ogniska pierwotnego poprawia rokowanie u tych chorych - wiele badań wskazywało na pozytywną rolę resekcji raka jelita grubego na przebieg choroby. Podkreślano możliwy wpływ czynnika nieelosowego na wynik analizy - chorzy z mniej zaawansowanymi zmianami w wątrobie mieliby mieć większe szanse na radykalny zabieg resekcyjny jelita, jednak późniejsze badania z użyciem nowych technik statystycznych, nie potwierdziły tej zależności. Z drugiej strony obecność pozawątrobowych przerzutów, obok ognisk w wątrobie, stanowi niezależny czynnik skracający czas przeżycia u chorych poddanych resekcji jelita grubego [237]. Ostatnio publikowane dane wskazują na przewagę postawy wyczekującej u chorych z potwierdzonym nowotworem złośliwym jelita grubego i synchronicznie nieoperacyjnymi zmianami w wątrobie ze względu na nieznamienną różnicę 2-letnich przeżyć przy krótszych czasach hospitalizacji i mniejszym odsetku osób operowanych. Doniesienie to jednak oparte jest na stosunkowo niewielkiej grupie chorych (59 osób) poddanych forsownej chemioterapii [33]. Przeżycia 3-letnie chorych z nieresekcyjnymi zmianami w wątrobie są rzadkie a 5-letnie należą do kazuistyki. Opisywano przypadki 10-letniego przeżycia bez żadnego leczenia ogniska w wątrobie chorego po usunięciu zmiany pierwotnej i 14-letnie na chemioterapii [237]. Poprawa rokowania u chorych ze zmianami przerzutowymi w wątrobie możliwa jest u chorych, u których zmianę można w całości usunąć. Wpływ na przedłużenie czasów przeżycia u tych pacjentów ma również wprowadzenie coraz doskonalszych leków i strategii leczenia chemicznego. Pewną nadzieję wiąże się również z metodami mającymi na celu lokalne zniszczenie bądź ograniczenie wzrostu zmian przerzutowych w wątrobie. Do metod tych zalicza się między innymi termoablacja prądem wysokiej częstotliwości.

1.3 Chirurgiczne leczenie nowotworów wątroby

1.3.1 Operacje resekcyjne

Historia elektywnych operacji resekcyjnych wątroby rozpoczęła się jeszcze w XIX wieku. W 1886 roku *Luis* dokonał wycięcia gruczolaka - niestety chory zmarł [177]. *Langenbuch* w 1888 dokonuje udanego, pomimo konieczności reoperacji, wycięcia części lewego płata narządu [177]. Pierwsze udane resekcje mięszu wątrobowego z powodu guzów nowotworowych przeprowadzili: w Stanach Zjednoczonych – *Tiffany* w 1890 roku, a w Europie, rok później, *Lücke* [70, 177]. W Polsce *Bronisław Kader* w 1898 roku dokonał wycięcia mięszu wątroby wraz z torbielą bąblowcową [178, 177]. Jednak do opublikowania w roku 1954 przez *Couinauda*, obowiązującego do dziś, chirurgicznego schematu podziału wątroby na 8 segmentów (ukazany jest on na ryc. 1), duże resekcje często kończyły się nieszcześnie. Dzięki dogłębnemu poznaniu anatomii wątroby, udoskonaleniu techniki chirurgicznej i możliwości obrazowania, w tym śródoperacyjnego operacje resekcyjne stały się bezpieczną metodą leczenia. Odsetek powikłań nie przekracza 10-30% a śmiertelność zależy od wskazań i wydolności mięszu wątrobowego [178]. Do roku 1980 resekcja wątroby z powodu przerzutów raka jelita grubego związana była z około 10-procentowym ryzykiem zgonu, w pierwszej połowie lat 80-tych pojawiły się prace opisujące możliwość zmniejszenia śmiertelności do ok. 5%. W latach 90-tych ub. stulecia udało się doprowadzić do sytuacji, w której ryzyko zgonu w następstwie dużych resekcji wątroby wynosiło ok. 3% a przy zabiegach

ograniczonych – nawet nieco powyżej 1% [238]. Tak dobre wyniki mają swe źródło również w przemyślanej kwalifikacji chorych do operacji resekcyjnych. W przypadku nowotworów pierwotnych (w szczególności raka wątrobowokomórkowego na podłożu marskości wątroby) podstawowym czynnikiem limitującym jest wydolność miększu wątrobowego [238]. U chorych z dobrą wydolnością komórki wątrobowej ważniejsze stają się kryteria związane z położeniem i liczbą ognisk chorobowych. Kwalifikacja chorych do operacji resekcyjnych wymaga dobrej współpracy pomiędzy chirurgiem a zaznajomionym z problematyką chirurgii wątroby radiologiem, jak również dostępu do nowoczesnych metod obrazowania (USG, spiralna, wielofazowa tomografia komputerowa tomografia rezonansu magnetycznego).



Ryc. 1. Podział wątroby wg Couinauda

Fig. 1. Liver anatomy according to Couinaud's scheme

Obowiązują podstawowe pytania, na które musi odpowiedzieć komplet badań diagnostycznych wykonywanych przed operacją:

1. czy w ogóle są zmiany ogniskowe w wątrobie
2. czy są to przerzuty (ogólnie – czy stanowią one wskazanie do operacji resekcyjnej)
3. czy te zmiany są operacyjne [178].

O ile odpowiedź na dwa pierwsze pytania jest możliwa do uzyskania w sposób w miarę obiektywny, to właściwa analiza operacyjności zmian jest trudna. Niezbędna jest dogłębna znajomość chirurgicznej anatomii wątroby i ograniczeń leczenia chirurgicznego. Zespół radiologiczny i chirurgiczny musi wspólnie ustalić [178]:

- liczbę, wielkość i umiejscowienie ognisk
- możliwość zachowania co najmniej jednocentymetrowego marginesu tkanki zdrowej od nowotworu złośliwego
- stosunek zmian do spływu żył wątrobowych i podziału pnia żyły wrotnej

- objętość i stan tkanki wątrobowej pozostawianej po resekcji
- naciekanie lub modelowanie głównych struktur naczyniowych i żółciowych
- naciekanie śledziony lub nerki
- obecność pozawątrobowych ognisk choroby.

Dopiero wnikliwa analiza występowania lub braku ww. czynników w powiązaniu z realną oceną możliwości zespołu - zarówno umiejętności chirurgicznych, jak też innych m.in. wyposażenia technicznego pozwala na podjęcie optymalnych dla chorego decyzji. Należy przyznać, iż w miarę nabywania doświadczenia - zarówno przez zespół jak też na podstawie piśmiennictwa - wskazania do operacji resekcyjnych mogą ulegać zmianom - zwykle rozszerzeniu. Ma na to wpływ również postęp techniczny i wprowadzenie metod lokalnego niszczenia nowotworu - krio- lub termoablacji [252, 289]. Niezmienne wydaje się być założenie dotyczące braku naciekania głównych struktur naczyniowych i żółciowych jako kryterium nieoperacyjności, podobnie jak konieczność pozostawienia odpowiedniej ilości czynnego miąższu wątrobowego [139, 178]. Pozostałe kryteria - będące dotąd przeciwwskazaniami bezwzględными, utraciły nieco na znaczeniu. Na podstawie retrospektywnej analizy materiału zebranego do 1988 roku przez *Registry of Colorectal Metastases* [1] ustalono między innymi, iż czynnikiem rokowniczo niekorzystnym jest bezwzględna liczba przerzutów większa niż 3, wobec czego obecność 4 lub więcej ognisk nowotworowych była uznana za przeciwwskazanie do operacji resekcyjnej, nawet wtedy, kiedy ich usunięcie było technicznie możliwe i bezpieczne [70, 327]. Przedstawiane obecnie dane wyraźnie przełamują to ograniczenie wskazując na rolę chirurgii nawet u chorych z ponad 10 przerzutami możliwymi do bezpiecznego usunięcia [45, 70, 116, 224, 226]. Naciekanie sąsiednich struktur anatomicznych - w szczególności przepony, ale też innych narządów, jeśli mogą być usunięte „*en bloc*” według wielu autorów nie stanowi przeciwwskazania do operacji resekcyjnej [116, 289], podobnie jak obecność możliwych do usunięcia, pojedynczych przerzutów do płuc czy nawet węzłów chłonnych [116, 264, 353]. Dyskutowana jest rola jednocentymetrowego marginesu wolnego od nowotworu, szczególnie przy zastosowaniu postępowania uzupełniającego w postaci ablacji linii cięcia [116, 252, 289, 352]. W przypadku wznowy w obrębie wątroby, częściej (do 60-80%) po resekcjach z powodu przerzutowego raka jelita grubego istnieje możliwość kolejnego wycięcia, z podobnymi, jak przy pierwotnym zabiegu, wynikami [64, 79, 285, 350]. Nawet w przypadku zmian naciekających żyłę próżną dolną pojawiają się doniesienia o możliwości jej radykalnego usunięcia [148, 224].

Z przedstawionych powyżej danych wynika, iż zakres możliwości zastosowania resekcji wątroby do leczenia przerzutów systematycznie się poszerza i, być może, w najbliższej przyszłości, pozwoli na leczenie większej grupy chorych. W połączeniu z coraz doskonalszym leczeniem adjuwantowym i neoadjuwantowym operacje resekcyjne pozostają wciąż jedyną metodą mogącą zapewnić wyleczenie choremu z przerzutami raka jelita grubego do wątroby.

1.3.2 Transplantacja wątroby

W wyselekcjonowanych przypadkach raka pierwotnego wątroby transplantacja narządu może zapewnić nawet lepsze wyniki niż operacje resekcyjne [165, 274]. Próby zastosowania przeszczepiania do leczenia nowotworów innych niż rak wątrobowokomórkowy są wciąż kontrowersyjne. Wynika to z niezadowolających, jak do tej pory wyników takiego leczenia oraz stałego niedoboru narządów do transplantacji [76, 239, 248, 250]. Rozwój przeszczę-

piania organów pobranych od dawców żywych pozwalała sądzić, iż transplantacja będzie częściej wykorzystywana w leczeniu przerzutów. Wydaje się, iż krytyczne staje się właściwe ustalenie wskazań - wykrycie choroby ograniczonej wyłącznie do wątroby, gdyż późniejsza immunosupresja ułatwiać może rozwój choroby. Teoretycznie brak pozawątrobowych ognisk choroby jest również czynnikiem warunkującym możliwość leczenia resekcyjnego – jednak ewentualny błąd w ocenie niesie mniej działań niepożądanych. Dodatkowe ryzyko dla ewentualnego żywego dawcy (śmiertelność do 0,5% przy dawstwie prawego płata wątroby) powoduje, iż dla większości nowotworów przerzutowych transplantacja wątroby pozostaje wciąż metodą eksperymentalną - nie uznawaną za wskazanie do rutynowego leczenia [10, 132]. Wyjątkiem od tej reguły są zmiany wtórne do guzów neuroendokrynnych. W ich przypadku przeszczepianie wydaje się obecnie w pełni uprawnioną metodą leczniczą [109, 131, 242, 268].

Dla chorych z bardzo zaawansowanymi zmianami *Starzl i wsp.* opracowali w roku 1989 metodę nazwaną „*Abdominal organ cluster transplantation*”, której obiecujące wyniki przedstawili 6 lat później [17, 299]. Przy 18% śmiertelności okołoooperacyjnej oferowała ona 30% pięcioletnich przeżyć w bardzo zaawansowanych zmianach nowotworowych [17]. Wydawać by się mogło, iż metoda ta wyznacza pewien kierunek bardzo agresywnego podejścia chirurgicznego do problemu przerzutów do wątroby. Czas pokazał, iż zawiodła ona pokładane w niej nadzieje. Pominąwszy łączną liczbę tego rodzaju przeszczepów na świecie (do 2000 roku – 72 pacjentów [58]), należy stwierdzić, iż podobnie jak w izolowanych przeszczepieniach wątroby, dobrych wyników należy spodziewać się niemal wyłącznie w guzach endokrynnych [16]. Obecnie przeszczepienie wielu narządów jamy brzusznej – *multivisceral transplantation*, staje się coraz częstszą metodą leczenia (ponad 1000 wykonanych w skali globu przeszczepów w kilkudziesięciu ośrodkach), tym niemniej wskazania do niej nie obejmują nowotworów innych niż guzy neuroendokryne [225, 242, 271].

1.4 Inne metody regionalnego leczenia nowotworów wątroby

1.4.1 Chemioterapia dotętnicza (Hepatic Artery Infusion - HAI)

Idea zastosowania lokalnej perfuzji cytostatykiem podawanej bezpośrednio do tętnicy wątrobowej wynika z kilku przesłanek. Z badania *Weissa i wsp.* wynika, że podstawową drogą przerzutowania hematogennego raka jelita grubego jest droga wrotna i, przez jakiś czas, choroba może być ograniczona jedynie do wątroby [290, 338]. Zakładając, że może dochodzić do wtórnego rozsiewu z ognisk przerzutowych umiejscowionych w wątrobie, ich zniszczenie może ograniczyć zasięg choroby nowotworowej. Co więcej, ogniska nowotworowe większe niż 2-3 mm są unaczyniane praktycznie wyłącznie przez gałęzie tętnicy wątrobowej, podczas gdy większość krwi dopływa do hepatocytów od strony krążenia wrotnego. Powoduje to, że można zwiększyć stężenie leków cytostatycznych bez istotnego zwiększania toksyczności dla tkanki wątrobowej. Dodatkowo leki te podlegają detoksykacji podczas przejścia przez wątrobę (tzw. *first-pass effect*), co skutkuje mniejszą ogólną toksycznością leczenia przy zachowanych miejscowo wysokich stężeniach [19, 66, 130]. Przy odpowiednio dobranym środku (flokurydyna – FUDR) miejscowe stężenie w tkankach guza jest 16-krotnie wyższe niż po podaniu dożylnym. Współczynnik ekstrakcji wątrobowej dla tego leku wynosi 95%, co oznacza, iż zaledwie 5% podanej dawki przedostanie się na obwód [66]. Lek może być podany przezskórnie – na drodze nakłucia tętnicy, najczęściej udowej a następnie umiejscowienia mikrocewnika naczyniowego w tętnicze unaczyniającej guz lub

też, co jest obecnie przedmiotem badań – podawany z pompy implantowanej w powłoki brzuszne [49, 66]. W świetle najnowszych doniesień zastosowanie na drodze podania dotętniczego chemioterapii opartej na oksaliplatynie pozwala znacząco poprawić zarówno ogólne przeżycie chorych z przerzutami do wątroby (mediana 24 miesiące), ale również jakość życia chorych [157, 293]. Koordynująca jedno z badań *Nancy Kemeny* stwierdziła, iż metoda ta powinna być oferowana każdemu choremu z izolowanymi przerzutami do wątroby [157]. Jej wadą wydaje się być krótszy czas do wznów pozawątrobowych, wynikający prawdopodobnie z mniejszego stężenia cytostatyków w krążeniu obwodowym [157, 293]. Chemioterapia dotętnicza obciążona jest jednak szeregiem ograniczeń i powikłań, u wielu chorych nie pozwalających na jej przeprowadzenie lub ukończenie cyklu leczenia. Miażdżycy tętnic udowych (rzadziej pachowych) i pnia trzewnego oraz anomalie naczyniowe w zakresie unaczynienia wątroby mogą uniemożliwić przeprowadzenie nawet pierwszego zabiegu, zwięźnienia tętnicy wątrobowej jako następstwo chemioterapii utrudnia przeprowadzenie kolejnych. Z kolei założenie pompy wymaga zabiegu operacyjnego, a zmienność anatomii w tej okolicy powoduje, że przewlekłe podawany cytostatyki, jeśli omyłkowo dostanie się do naczyń żołądka lub dwunastnicy wywołuje, często perforujące, owrzodzenia. Powikłania związane z cewnikami implantowanymi na stałe opisywane są w ponad 50% przypadków, najczęściej jest to jego wykrzepienie. Podkreśla się jednak mniejszą ilość powikłań po zastosowaniu pomp podających cytostatyki w porównaniu z wszczepieniem jedynie portu do tętnicy wątrobowej. Zwłóknienie dróg żółciowych jest również powszechnie spotykanym (do 29%) powikłaniem tego rodzaju terapii – prawdopodobnie wynika to z faktu ich unaczyniania wyłącznie przez tętnicę wątrobową [49, 66, 130, 212, 293]. W następstwie częstego stwierdzania zapaleń pęcherzyka żółciowego u chorych leczonych za pomocą HAI, cholecystektomia jest obecnie standardem w czasie implantowania pompy [66, 130, 212].

1.4.2 Embolizacja i chemoembolizacja tętnicy wątrobowej

Chemoembolizacja tętnicy wątrobowej (*Transarterial chemoembolization – TACE*) to z definicji zamknięcie dopływu krwi do wątroby po uprzednim zdeponowaniu tam cytostatyków. Z założenia ma to prowadzić do martwicy niedokrwiennej guza i przedłużenia czasu działania leków przeciwnowotworowych. Jest to procedura z założenia paliatywna lub może być traktowana jako neoadjuwantowa w celu zmniejszenia rozmiaru (*downsizing*) niekorzystnie położonych zmian w wątrobie, a tym samym poprawy wyników operacji resekcyjnych lub ich umożliwienia. Jednym ze wskazań jest również doprowadzenie do uzyskania możliwości leczenia za pomocą metod ablacyjnych (termoablacja) [321, 354].

Zamknięcie tętnicy wątrobowej lub jej odgałęzień może być przeprowadzone tylko na jakiś czas – za pomocą np. gąbki fibrynowej lub mikrosfer ze zmodyfikowanej skrobi (*degradable starch microspheres – DSM*) albo też na stałe – zwykle za pomocą klejów opartych na bazie poliwinylu. Dla chorych leczonych paliatywnie polecane jest użycie czasowej embolizacji. Warunkiem przeprowadzenia zabiegu jest zachowanie dowątrobowego przepływu w żyłę wrotnej. Innym czynnikiem limitującym jest ilość zajętej tkanki wątrobowej – przy 75% zajęciu przez guz wyniki mogą być niesatysfakcjonujące, ze względu na duży odsetek powikłań [273, 321]. Powikłania to przede wszystkim „zespół poembolizacyjny” występujący, według różnych autorów u 3,8 do nawet 100% leczonych. Zespół ten charakteryzuje się bólem w prawym nadbrzuszu, nudnościami, wymiotami, zwyżką temperatury ciała i przejściowym podwyższeniem poziomu aminotransferaz wątrobowych. Inne powikłania to ropnie, zawały wątroby, pęknięcia guza i ostra niewydolność wątroby [321, 343].

W przypadku chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby leczonych za pomocą TACE w połączeniu z terapią systemową można osiągnąć bardzo dobre wyniki lokalne – odsetek odpowiedzi oscyluje od 47,5% do nawet 76,6% [231, 354]. Co ciekawe, w badaniach *Hunta i wsp.* (1990), *Martinelli i wsp.* (1994) oraz *Salmana i wsp.* (2002) nie odkryto istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami chemoembolizacji z użyciem fluoropiry-midyminu a wyłącznie embolizacji (bez żadnych leków cytotoksycznych) (za [321]).

1.4.3 Przezskórna alkoholizacja guza

Przezskórna alkoholizacja (*Percutaneous Alcohol Injection – PEI*) opiera się na właściwościach stężonego (absolutnego) alkoholu etylowego, który podany do guza wywołuje jego martwicę wskutek denaturacji protein a także dehydratacji tkanek. Wiedzie to w konsekwencji do zakrzepicy drobnych naczyń w okolicy podania i dalszej martwicy guza [112, 345]. Wprowadzona do kliniki w 1983 roku przez *Sugiurę* jako sposób leczenia nieoperacyjnych ognisk raka wątrobowokomórkowego, była również używana w próbach paliacji ognisk przerzutowych. Z uwagi na nieprzewidywalność rozchodzenia się podanego alkoholu w guzach o litej strukturze, używana być powinna obecnie jedynie do leczenia pierwotnych nowotworów wątroby [112, 279, 345]. Wyniki leczenia zmian przerzutowych są złe - udało się uzyskać *maksymalnie* około pięćdziesięcioprocentowy odsetek całkowicie zniszczonych ognisk, toteż obecnie generalnie nie zaleca się stosowania tej metody do leczenia przerzutów raka jelita grubego. W tym zastosowaniu PEI została po roku 1995 niemal całkowicie wyparta przez metody ablacji termicznej [279].

1.4.4 Krioablacja

Krioablacja jest definiowana jako zniszczenie tkanek za pomocą temperatur niższych od zera. Została wprowadzona do lecznictwa w celu terapii zmian położonych powierzchownie – na skórze, w jamie ustnej i nosowej oraz w ginekologii [151]. Destrukcyjne działanie temperatury poniżej -20°C na tkanki wynika z kilku mechanizmów:

1. bezpośredniego zamrożenia zawartości komórki
2. rozerwania błon komórkowych w czasie tajania w następstwie gwałtownego wzrostu wielkości kryształów lodu wewnątrz komórek
3. przesunięć jonowych wynikających z zamrożenia wody międzykomórkowej i wzrostu stężenia elektrolitów
4. hipoksji wynikającej z obliteracji drobnych naczyń krwionośnych
5. prawdopodobne działanie wynikające z działania immunologicznego oraz poprzez cytokiny nie zostało dotąd dokładnie zbadane [345]

Możliwość zastosowania niskich temperatur do niszczenia zmian wewnątrz wątroby została opisana przez *Coopera* w roku 1963 (za [151]). Metoda ta powoduje zniszczenie wszystkich tkanek objętych jej działaniem to jest zarówno guza, jak też tkanki wątroby oraz drobnych naczyń i, co jest ważne - pęcherzyka i dróg żółciowych. Stąd ograniczenie w jej stosowaniu w pobliżu wnęki wątroby. Wyjątkiem pozostaje mięśniówka większych tętnic – wydaje się być ona odporna na działanie zastosowanego zimna. Nawet po zamrożeniu naczynia te nie

wykazują cech uszkodzenia ściany ani nie wykrzepiają. Prawdopodobieństwo zniszczenia 100% komórek nowotworu wrasta po powtórzeniu cyklu mrożenia, stąd zalecenie, aby krioablacja składała się z dwóch cykli mrożenia-tajania, przy czym czas tajania nie powinien być krótszy niż czas mrożenia [151]. Zamrożenie tkanki uzyskuje się dzięki wprowadzeniu do jej wnętrza, zwykle pod kontrolą USG, sondy perfundowanej ciekłym azotem lub rozprężającym się gazem – argonem lub podtlenkiem azotu. Pojedyncza sonda pozwala na osiągnięcie strefy ablacji 49x22x22 mm, zatem dla rozszerzenia zakresu zabiegu wprowadza się liczne aplikatory. Pozwala to na osiągnięcie większych objętości zamrożonych tkanek - do 60x49x56 mm [112]. Większość komercyjnych aparatów do krioablacji pozwala obecnie na użycie nawet 6 sond jednocześnie. Przy temperaturze cieczy chłodzącej dochodzącej do -190°C (ciekły azot) można doprowadzić do powstania „kuli lodowej” o średnicy nawet 8 cm [279]. Przebieg zabiegu jest dość łatwy do obserwacji - powstająca strefa zamrożenia zmienia echogeniczność tkanek i jest identyfikowana jako obszar hiperechogeny w USG, przy czym nie powstają artefakty związane z przemieszczaniem się gazu (powstającego podczas ablacji termicznej). Dzięki temu istnieje dobra korelacja pomiędzy obrazem widzianym śródoperacyjnie a badaniem histopatologicznym. Zaleca się, podobnie jak w innych metodach destrukcji miejscowej guza, aby obszar ablacji przekraczał o 5-10 mm zarysy guza. Przy wielokrotnej aplikacji pierwsze cykle mrożenia wykonuje się w miejscu najdalej oddalonym od głowicy USG. Między innymi dzięki dobrej kontroli zakresu działania niskiej temperatury odsetek wznów miejscowych po krioablacji jest niski 10-15% [345]. Procedura wykonywana jest zazwyczaj po otwarciu jamy brzusznej (śródoperacyjnie), chociaż opisywane są również metody umożliwiające dostęp laparoskopowy jak i całkowicie przezskórne [112]. Zabieg obarczony jest około 2-4% ryzykiem zgonu a odsetek powikłań szacowany jest na 7 do nawet 27% [112, 279, 345]. Powikłaniami typowymi dla krioablacji, szczególnie dużych i położonych powierzchownie guzów jest pęknięcie zamrożonej i odtajanej tkanki, co łączy się z krwawieniem, czasem wymagającym setonazu. „Cryoshock” jest również powikłaniem typowym dla tej metody leczenia – jest to zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, którego prawdopodobnym mechanizmem jest uwolnienie cytokin w czasie ablacji dużych guzów. Jest to powikłanie rzadkie (0,1%) ale potencjalnie śmiertelne - opisywano zgon 6 z 21 pacjentów [345]. Zapalenie płuc, ARDS i trombocytopenia wydają się być wynikiem aktywacji mediatorów zapalenia [56]. Pozostałe powikłania są wspólne dla metod miejscowego niszczenia guzów wątroby – ropnie, krwawienia, zbiorniki żółci, uszkodzenia przylegających organów.

Wyniki leczenia za pomocą krioablacji zależą od typu i rozmiaru guza. Najlepszych rezultatów należy oczekiwać przy leczeniu przerzutów mniejszych niż 3 cm i HCC o wymiarach nie przekraczających 5 cm [112]. Ciekawym zastosowaniem krioablacji jest poszerzanie wskazań do resekcji wątroby poprzez wymrażanie linii cięcia miększu wątroby, jeśli nie udało się osiągnąć odpowiedniego marginesu zdrowej tkanki. Uzyskiwane wyniki takich operacji nie odbiegają od wyników samej resekcji, a krioablacja wydaje się być metodą bardziej predestynowaną do tego celu niż termoablacja [55, 102, 112, 236, 345].

1.4.5 Termoablacja

Komórki ludzkie przystosowane są do życia w dość ograniczonym przedziale temperaturowym - optymalnie do około 40 stopni Celsjusza [301]. W temperaturze powyżej 43°C istnieje możliwość śmierci komórki – wystąpienie i ewentualna odwracalność zmian zależy od temperatury i czasu jej działania. Czas potrzebny do zabicia komórki szybko się skraca w

miarę wzrostu ciepłoty. W badaniach nad oddziaływaniem wysokiej temperatury na tkankę prostaty stwierdzono, iż dopiero co najmniej godzinna ekspozycja na temperaturę 46°C powoduje całkowite zniszczenie tkanki [182]. Taki sam efekt wywołuje kilkuminutowe oddziaływanie temperatury 52°C i zaledwie kilkusekundowe – temperatury 55°C [127]. 60°C zabija komórki praktycznie natychmiast [301]. Należy dążyć do osiągnięcia takiej temperatury w całym obszarze występowania komórek nowotworowych, aby mieć pewność ich zniszczenia. Z przyczyny istnienia niektórych zjawisk fizycznych jest to często niewykonalne. Wyższe temperatury nie są konieczne do uzyskania pożądanego efektu leczniczego, występują jednak w obszarach działania urządzeń, często limitując ich skuteczność.

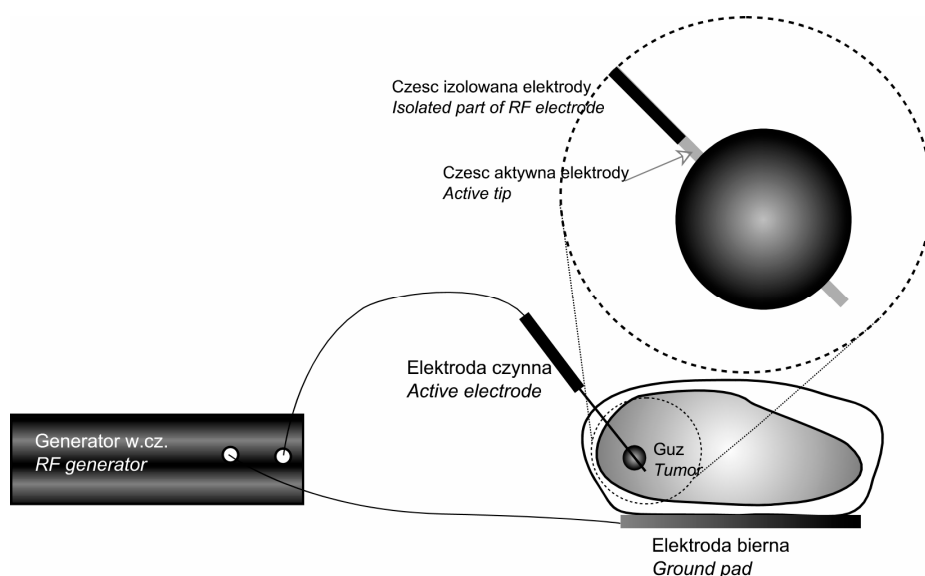
1.4.5.1 Termoablacja za pomocą prądu wysokiej częstotliwości

Zastosowanie prądu wysokiej częstotliwości w medycynie wiąże się powszechnie z nazwiskiem *d'Arsonval* [216, 301]. W 1891 roku udowodnił on możliwość przepływu prądu przez organizm bez powodowania skurczu mięśni – efektem „ubocznym” było wydzielanie się ciepła (wg [216]). Zjawisko to zostało szybko wykorzystane w chirurgii – w tym do niszczenia nowotworów położonych powierzchownie. Jednym z pierwszych udokumentowanych zastosowań elektrokoagulacji było leczenie guza pęcherza moczowego [301]. Koncepcja leczenia guzów położonych śródmiąższowo (w wątrobie) wywodzi się z początku lat 90., kiedy to dwie niezależne grupy badaczy (*McGahan i wsp.* oraz *Rossi i wsp.*) przedstawiły prace dotyczące możliwości destrukcji tkanki wątrobowej pod kontrolą USG [215, 265]. Udowadniały one możliwość powstania przewidywalnej strefy koagulacji wokół elektrody wprowadzonej do wnętrza zwierzęcego organu. W eksperymentach tych używano zwykłych igieł medycznych izolowanych elektrycznie z wyjątkiem końcówki oraz klasycznego generatora prądu wysokiej częstotliwości używanego na co dzień w chirurgii [216]. Tego rodzaju osprzęt pozwalał na uzyskanie około jednocentymetrowej strefy koagulacji [216]. Późniejsze eksperymenty mające na celu poszerzenie zakresu zniszczenia tkanek udowodniły, iż ze względu na niektóre zjawiska fizyczne, nie jest możliwe uzyskanie średnicy strefy ablacji większej niż ok. 1,6 cm za pomocą elektrody aktywnej o klasycznej budowie i akceptowalnej grubości [124, 126]. W połowie lat 90. powstały konstrukcje pozwalające na ominięcie niektórych ograniczeń i uzyskanie 3–5-centymetrowej strefy koagulacji miąższowej przy zastosowaniu elektrod nie grubszych niż 2 mm. Zasady ich działania są opisane dalej.

Podstawy fizyczne działania prądu wysokiej częstotliwości (w.cz.)

Prąd elektryczny przepływający przez organizm ludzki wywiera nań różne działanie, w zależności od jego częstotliwości. Prąd stały lub zmienny o niskiej częstotliwości wywołuje głównie skurcz mięśni, podczas gdy zmienny o wysokiej częstotliwości jest wolny od tego efektu. W zakresie tzw. częstotliwości radiowych, na których pracuje większość obecnie stosowanych w medycynie generatorów (zwykle 350-500 kHz) – dominuje zjawisko wydzielania ciepła na skutek tarcia jonów zawartych w płynach ustrojowych. Zjawisko to jest zauważalne na całej drodze przepływu prądu, jednak jego największe natężenie obserwuje się w obszarach zwiększonej gęstości prądu. W klasycznym zastosowaniu – elektrokoagulacji

zmierzającej do uzyskania hemostazy w polu operacyjnym największą gęstość prądu uzyskuje się w okolicy końcówki roboczej – „noża”, który rozgrzewa się do bardzo wysokiej temperatury, podczas gdy elektroda bierna pozostaje chłodna. Dla zachowania bezpieczeństwa operowanych chorych współczesne generatory budowane są w oparciu o zasadę „izolacji od ziemi” – tak, aby przypadkowe „uziemiaenie” pacjenta (np. dotknięcie do elementów stołu operacyjnego) nie spowodowało jego oparzenia. Jest to szczególnie ważne w przypadku urządzeń do termoablacji – są one przewidziane do pracy z wyższymi mocami (do 200 i więcej wat) i zwykle przez dłuższy czas w porównaniu z typowymi urządzeniami chirurgicznymi. Schematycznie układ elektryczny zestawu do termoablacji prądem wysokiej częstotliwości przedstawiony jest na ryc. 2. Rycina przedstawia najprostszy układ z wykorzystaniem pojedynczej prostej elektrody czynnej.



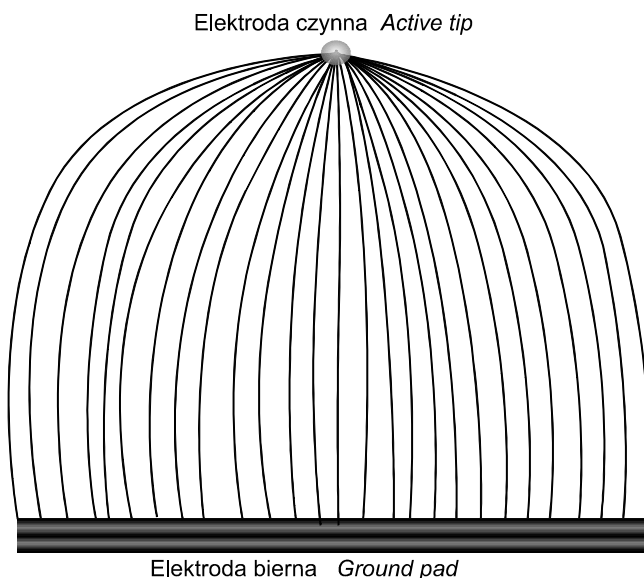
Ryc. 2. Schemat układu elektrycznego aparatury do ablacji prądem w.cz.

Fig. 2. Scheme of electric circuit during radiofrequency thermal ablation

Działanie urządzeń do elektrokoagulacji termicznej od samego początku ich zastosowania opiera się o istnienie dwóch elektrod, pomiędzy którymi przepływa prąd wysokiej częstotliwości. W przypadku urządzeń monopolarnych, a do takich zalicza się większość produkowanych obecnie przemysłowo aparatów do termoablacji, mamy do czynienia z elektrodą bierną (dyspersyjną), o dużej powierzchni oraz elektrodą czynną – zdecydowanie mniejszą. Ponieważ prąd płynący przez obwód elektryczny (definiowany jako liczba przemieszczających się elektronów w jednostce czasu) jest taki sam w każdym punkcie tego obwodu, różnica w efekcie termicznym jest spowodowana różnicą powierzchni elektrod. Gęstość prądu (definiowana jako liczba elektronów poruszających się w jednostce czasu na powierzchnię przekroju obwodu) jest znacznie mniejsza w okolicy wielkopowierzchniowej elektrody

biernej niż punktowej elektrody czynnej. Schematyczne przedstawienie tej sytuacji jest na ryc. 3

W przypadku zastosowania aparatów bipolarnych, co najmniej 2 elektrody są wprowadzane do niszczonej zmiany. Dostępne obecnie urządzenia umożliwiają połączenie kilku elektrod w celu optymalnego rozłożenia zakresu rozkładu temperatur w tkance. Tego typu aparatura nie wymaga stosowania elektrody biernej.



Ryc. 3. Graficzna ilustracja pojęcia gęstości prądu w.cz.

Fig. 3. Graphical illustration of density of RF current

Metody zwiększania zakresu ablacji termicznej prądem wysokiej częstotliwości

W latach 90-tych ubiegłego stulecia opracowano najlepiej dotychczas udokumentowaną metodę zwiększania zakresu ablacji termicznej prądem w.cz. – elektrodę *LeVeena*. Jej konstrukcja to w istocie wiązka (4-10) cienkich drucików (*prongs*) umiejscowionych we wspólnej, grubszej osłonie. Po wprowadzeniu elektrody do guza druciki są stopniowo wysuwane, a wokół każdego z nich tworzy się strefa podwyższonej temperatury, co doprowadza do zwiększenia zasięgu strefy ablacji do nawet 7 cm w najnowszych konstrukcjach. Ze względu na duże ryzyko wysuszenia tkanek i karbonizacji (elektrody bezpośrednio przewodzące prąd do guza mają bardzo niewielkie przekroje, stąd wysoka gęstość prądu w ich otoczeniu) procedura dostarczania energii jest skomplikowana i długotrwała. Zaletą „igły” *LeVeena* jest opcja bezpośredniego odczytu temperatury w otoczeniu elektrod, jak również możliwość modyfikacji strefy ablacji przez wyłączanie niektórych z nich (np. w celu ochrony naczyń lub dróg żółciowych). Dodatkowo rozprężona w guzie konstrukcja uniemożliwia jej dyslokację

w czasie na przykład odruchowego kaszlu chorego itp. Wadą – niepełna przewidywalność toru rozchodzenia się zakrzywionych elektrod, szczególnie w twardych guzach nowotworowych, możliwe problemy z pełnym wprowadzeniem pokrytych skarbonizowaną tkanką elektrod do osłony oraz większa niż w innych technikach średnica wprowadzanego do guza elementu. Przy kilkakrotnej ablacji (wielu guzów) wewnątrz elektrody oraz jej elementy muszą być czyszczone w celu usunięcia nagaru i resztek tkankowych, co jest niejednokrotnie czasochłonne i kłopotliwe. Aparaturę do ablacji prądem w.c.z. opartą o zastosowanie elektrody *LeVeena* produkują RITA (obecnie w składzie konsorcjum Angiodynamics) – Starburst[®] oraz Radiotherapeutics.

Z uwagi na to, iż podstawowym problemem ograniczającym zakres propagacji energii podczas termoablacji prądem wysokiej częstotliwości jest wysoka gęstość prądu w bezpośredniej bliskości elektrody i związane z tym zjawiska: wysuszania tkanek i ich karbonizacji kolejną koncepcją zmierzającą do poszerzenia strefy destrukcji termicznej jest użycie elektrod wewnętrznie chłodzonych (*internal cooled electrode*). Idea ich użycia wiąże się z faktem zachowywania się schłodzonej warstwy tkanek bezpośrednio przylegającej do elektrody w sposób podobny do zwykłego przewodnika prądu elektrycznego. Dobrze uwodniony roztwór jonów obecny w komórkach i przestrzeni pozakomórkowej działa jak „wirtualna nakładka” poszerzająca elektrodę, a tym samym odsuwająca niekorzystne dla przebiegu procesu ablacji termicznej zjawiska od samej elektrody, ale również zmniejszając gęstość prądu na powierzchni tej „elektrody”. Pozwala na działanie ze znacznie większymi mocami generatora, poszerzając strefę działania wysokiej temperatury. Zaletą tej konstrukcji jest jej niewielka grubość i brak jakichkolwiek części ruchomych i o przekroju otwartym, nie ulega ona również karbonizacji, co ułatwia wielokrotną ablację w czasie pojedynczego zabiegu. Wadą – konieczność prowadzenia dodatkowych przewodów do chłodzenia, używanie schłodzonej wody oraz podatność na dyslokację w tkankach. Aparaturę opartą o ideę wewnętrznego chłodzenia – CoolTip[®] produkuje firma Radionics (obecnie konsorcjum Tyco). Wewnętrzne chłodzenie elektrod jest również elementem bipolarnego aparatu – Celon[®], produkowanego przez firmę Olympus.

Trzecią metodą mającą na celu zwiększenie uwodnienia tkanek poddawanych procesowi ablacji prądem wysokiej częstotliwości jest wprowadzanie roztworu jonów bezpośrednio do guza poprzez otwory w elektrodzie. Metoda ta pierwotnie zastosowana była przez firmę Berthold, obecnie znalazła również zastosowanie w produktach firmy RITA, gdzie podawany przez drobne kanały w obrębie elektrody *LeVeena* fizjologiczny roztwór soli zwiększa uwodnienie tkanek, ale również zapobiega karbonizacji elektrod. Zaletą bezpośredniego wprowadzania roztworu jonów do poddawanej ablacji tkanki jest prostota konstrukcji elektrod (podstawowego typu) i ich niewielka średnicą wadą – jej „otwarta” struktura, podatność na dyslokację oraz nieprzewidywalność rozchodzenia się podawanego roztworu. W krańcowych przypadkach może to doprowadzić do poważnego uszkodzenia termicznego niepożądaných struktur - przede wszystkim dróg żółciowych przez prąd płynący „kanałem” wytworzonym przez podawaną sól fizjologiczną [78, 125, 119, 123].

W ostatnich latach wprowadzono na rynek konstrukcję bipolarną elektrod do ablacji prądem wysokiej częstotliwości. Ich budowa jest oparta na idei elektrody wewnętrznie chłodzonej, ale dodatkowo przepływ prądu wysokiej częstotliwości odbywa się pomiędzy aktywnymi polami jednej, dwóch lub trzech elektrod wprowadzonych do guza. Każda elektroda posiada dwa nieizolowane fragmenty, przewodzące prąd w.c.z. Elektroniczny sterownik zapewnia zmienność toru przechodzenia prądu przez tkankę, energia jest wydzielana w całości wewnątrz nowotworu (w generatorach monopolarnych połowa jest rozpraszana na elektrodzie biernej). Konstrukcja tego typu jest stosunkowo nową, wydaje się jednak, że obok jej

niewątpliwych zalet może mieć wady (jak elektrody wewnętrznie chłodzone) związane ze skomplikowaniem budowy oraz podatnością na dyslokację. Ich sposób wprowadzania (specjalna prowadnica dla 3 igieł) może utrudniać ablację przezskórną, szczególnie prowadzoną z przestrzeni międzyżebrowych.

1.4.5.2 Termoablacja mikrofalowa

Rozwój tej metody leczniczej zapoczątkowało skonstruowanie w roku 1986 przez *Tabuse i wsp.* miniaturowej diody mikrofalowej, która mogła być wprowadzona głęboko do tkanki i tam produkować energię cieplną (wg [81]). W początkach lat 90 trafiła ona do praktyki klinicznej. Idea działania urządzeń jest podobna do opisywanych powyżej, tym niemniej medium działającym nie jest prąd a fala elektromagnetyczna. Nie występuje konieczność modyfikacji kształtu elektrod (a w zasadzie anten), jak to ma miejsce przy urządzeniach do termoablacji prądem w.c.z., chociaż obecnie twają próby takiego ich ukształtowania, aby poszerzyć strefę zniszczenia tkanek. Urządzenia pracują z zakresie bardzo wysokich częstotliwości mikrofalowych (zwykle około 2450 MHz). Mikrofale są emitowane z dystalnej części wkłutej końcówki i powodują zniszczenie maksimum około dwucentymetrowej strefy miększu, stąd posługujący się tą metodą zalecają ablację zmian nie większych niż 3 cm [81, 288]. Przebieg procedury jest podobny jak przy ablacji prądem w.c.z. Różnicą jest krótki czas aplikacji czynnika termicznego – 30-60 sekund przy mocy ok. 60-80 W [288]. Powoduje to znacznego stopnia zniszczenia struktur obecnych w wątrobie – stąd opisywane znaczne odsetki powikłań m.in. w postaci przetok tętniczo-żylnych [81]. W leczeniu stosuje się różne schematy: od wielokrotnej (nawet kilkudziesięciokrotnej [331]) aplikacji w czasie jednego zabiegu po powtarzanie ablacji kilka razy w tygodniu do uzyskania całkowitego zniszczenia zmiany [81]. Jest to możliwe m.in. dzięki wykonywaniu tych zabiegów w znieczuleniu miejscowym [241, 288, 349].

1.4.5.3 Termoablacja laserowa

Termoablacja przy użyciu lasera (*laser-induced interstitial thermotherapy, LITT*) rozpoczęła się na początku lat 80, kiedy w modelu eksperymentalnym (*Brown i wsp.* – 1983) udowodniono możliwość ablacji tkanek litych za pomocą energii dostarczanej za pomocą światłowodu z lasera Nd-YAG (*neodymium yttrium aluminium garnet*). Pierwsze doniesienia o zastosowaniu metody do leczenia raka wątrobowokomórkowego pochodzą z 1985 roku (*Hashimoto i wsp.*) a w odniesieniu do przerzutów – z roku 1989 (*Steger i wsp.*) [81]. W początkowej fazie rozwoju LITT do tkanki wprowadzane były „nagie” włókna światłowodowe, mogące być zasilane mocą 2-2,5 W, gdyż większa ilość dostarczanej energii powodowała zwęglanie tkanek i ograniczenie skuteczności metody. Obecnie można już korzystać z chłodzonych za pomocą soli fizjologicznej aplikatorów mogących odprowadzić 10-12 W/cm długości aktywnie rozpraszającej światło końcówki [81, 324, 323]. Pomimo postępu wciąż możliwe jest uzyskanie jedynie około dwucentymetrowego pola ablacji po jednorazowej aplikacji energii lasera, większe zmiany mogą być leczone umieszczeniem w guzie kilku światłowodów i/lub kilkukrotnym wytwarzaniem nakładających się stref zniszczenia. Zaletą

LITT jest jej pełna kompatybilność z MRI – energia może być doprowadzana nawet z odległości 10 m za pomocą niemetalowych światłowodów, podobnie niemagnetyczne są pozostawiane w guzie aplikatory. Przy wykorzystaniu otwartych systemów tomografii rezonansu magnetycznego możliwe jest zarówno precyzyjne umiejscowienie światłowodu w guzie, jak też bezpośrednia kontrola zakresu zniszczenia tkanek. Przy odpowiednim oprogramowaniu aparatu istnieje nawet technologia pozwalająca na monitorowanie temperatury *on-line*. Właściwości te sprawiają, że wykonywana pod kontrolą MRI ablacja laserowa charakteryzuje się minimalną ilością wznów miejscowych. *Vogl i wsp.* osiągnęli po 6 miesiącach zaledwie 1,9-4,4% wznów miejscowych – w zależności od rozmiaru guza – w leczeniu przerzutów raka jelita grubego do wątroby. Odpowiednio dobrany materiał pozwolił w tym przypadku na uzyskanie mediany czasu przeżycia od wykrycia przerzutów 4,4 lat przy 37% przeżyciu 5-letnim [323]. Wadą metody jest jej koszt związany zarówno z samym sprzętem (laser, światłowody), ale też koniecznością wielogodzinnego wykorzystania tomografu rezonansu magnetycznego.

1.4.6 Inne

Powodzenie niektórych metod leczenia miejscowego zmian przerzutowych w wątrobie spowodowało poszukiwanie innych sposobów lokalnego niszczenia guza. Próbowano to uzyskiwać przy użyciu środków chemicznych jak i fizycznych. Stosowano iniekcje kwasu octowego (*Percutaneous acetic acid injection – PAAI*) a nawet lokalnie wstrzykiwano chemioterapeutyki do guza [112]. Wstrzykiwanie 50% kwasu octowego miało mieć przewagę nad terapią stężonym alkoholem ze względu na łatwiejszą penetrację przez przegrody wewnątrz guza i mniejszą ilość preparatu wymaganą do osiągnięcia efektu terapeutycznego, jednak pomimo niskiej ceny procedury, nie znalazło szerokiego zastosowania [112, 113]. Fizyczne oddziaływanie na guz mające na celu jego zniszczenie prowadzone jest zarówno drogą przezskórnego dostarczania czynnika powodującego destrukcję bezpośrednio do wnętrza guza (wrzaca sól fizjologiczna, elektrody do elektrolizy wewnątrz wątroby, źródła promieniowania), jak też wybiórczego poddawania nowotworu działaniu promieniowania jonizującego dawkowanego za pomocą specjalnych, bramkowanych oddechowo, urządzeń [128, 154, 263, 310]. Istnieją również obiecujące metody selektywnego, przetłócznego wprowadzania mikrosfer związanych z itrem-90 lub jodem-125 do guzów w wątrobie i podawania ich lokalnemu działaniu dużej dawki (do 500 Gy) promieniowania beta (mikro-brachyterapia) [147, 158, 197, 233].

1.5 Leczenie systemowe raka jelita grubego

Liczne prospektywne badania wykazały, iż zarówno długość, jak i jakość życia chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego poprawia się po zastosowaniu chemioterapii systemowej w porównaniu z najlepszym postępowaniem zachowawczym (*best supportive care*) [18, 69, 277]. Metaanaliza 13 podobnych badań ujawniła, iż odsetek rocznych przeżyć u chorych z przerzutami z raka jelita grubego wzrósł znacząco z 34% do około 50%, a mediana czasu przeżycia wydłużyła się o 3,7 miesiąca [3]. W ciągu ostatnich kilkunastu lat do użytku wprowadzono wiele nowych leków przeciwnowotworowych, a których 5 (kapecytabina

/Xeloda/, irinotekan /Camptosar/, oksaliplatyna /Eloxatin/, cetuximab /Erbix/ i bevacizumab /Avastin/ uzyskały akceptację FDA dla leczenia raka jelita grubego, co świadczy o udowodnionej ich skuteczności [222, 282]. Poza USA do użytku dopuszczono też tegafur – prekursor fluorouracylu podawany doustnie [222]. W leczeniu zaawansowanych postaci raka jelita grubego używany jest również raltitrexed /Tomudex/. Ich wspólne lub naprzemienne stosowanie prowadzi do dalszego wydłużenia czasu przeżycia chorych, kosztem jednak znacznego zwiększenia kosztów takiego leczenia. Szacuje się, że koszt takiej skojarzonej terapii w USA może wynieść ponad 30 tysięcy dolarów za 8-tygodniowy cykl, wymagany do oceny odpowiedzi na podawane leki [282].

1.5.1 Związki fluoropirymidynowe

Podstawowym lekiem w leczeniu systemowym raka jelita grubego jest 5-fluorouracyl (5-FU). Należy on do leków antynowotworowych z grupy antymetabolitów. 5-FU, który zalicza się do analogów pirymidyn, jest lekiem fazowo specyficznym. Działa przede wszystkim na komórki syntetyzujące DNA (faza S). Jego wyróżnikiem jest jednak liniowa zależność działania od podanej dawki, bez klasycznego „plateau” – następującego po wysyceniu punktów uchwytu działania leku. Świadczy to o wielomiejscowym mechanizmie działania. Obok blokowania syntezy DNA na zasadzie hamowania syntetazy tymidylowej (podstawowy mechanizm działania), dochodzi do wbudowywania metabolitów 5-FU do kwasu rybonukleinowego (RNA) i, w konsekwencji, zaburzenia produkcji białek oraz produkcji dużej ilości reaktywnych form tlenu uszkadzających komórkę [332]. Zsyntetyzowany w końcu lat 50-tych ub. wieku do połowy lat 90-tych stanowił praktycznie jedyny skuteczny lek w leczeniu raka jelita grubego [28, 134, 222, 282, 312]. W początkowym okresie proponowano jego wspólne podawanie z lewamizolem, obecnie standardem jest jego łączenie z kwasem folinowym (leukoworyną=LV), która stabilizuje połączenie 5-FU i syntetazy tymidylowej, zapewniając przez to skuteczniejsze działanie tej kombinacji [172, 175, 222]. Leczenie 5-FU+LV umożliwia osiągnięcie około 17-21% odsetka obiektywnych odpowiedzi (*objective-response rate*) definiowanych jako redukcja wielkości guza o 50% i przedłużenie o prawie 100% (z 6 do 11-12 miesięcy) mediany czasu przeżycia chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego [222, 312].

W celu zwiększenia skuteczności leczenia oraz zmniejszenia ilości działań niepożądanych wprowadzono rozliczne schematy stosowania 5-FU i LV. Podawanie kombinacji tych leków w cyklu 5 dni bolus – 4-5 tygodni przerwy prowadzi najczęściej do wystąpienia neutropenii i zapalenia jamy ustnej jako objawów ubocznych, podczas gdy cotygodniowy bolus jest częściej źródłem biegunek. Schematy zakładające ciągłe, wysokie stężenie 5-FU (podawanie w pompie, doustne pre-metabolity) obciążone są często rumieniem dłoni i podeszew stóp (*palmar-plantar erythrodysesthesia – PPE*) [43, 75, 134, 201, 222]. Wyniki różnych schematów podawania leków w bolusie (schemat *de Gramont'a*, *Lokich'a*, *Mayo Clinic*) wydają się podobne [214]. Wystąpienie działań ubocznych określonego typu może być wskazaniem do zmiany sposobu podawania leku. Ze względu na fazowość działania 5-FU najbardziej korzystne, z onkologicznego punktu widzenia, wydaje się być jego podawanie zapewniające poziom terapeutyczny przez długi czas – w ciągłym wlewie dożylnym. Faktycznie, postępowanie takie wiedzie do nieznacznej poprawy efektywności, a różnice w kosztach i ograniczenia jakości życia przy tym trybie ordynowania leku są mało istotne w warunkach zachodnioeuropejskich i amerykańskich [2, 202, 203]. Innym sposobem na zapewnienie stałego poziomu fluorouracylu jest jego podanie doustne.

1.5.1.1 Doustne fluoropirymidyny

Próby doustnego podawania 5-FU zakończyły się niepowodzeniem terapeutycznym udowodnionym w dużej, randomizowanej, podwójnie ślepej próbie kontrolowanej placebo w latach 70-tych [222]. Prawdopodobną przyczyną niepowodzenia stała się nieprzewidywalna wchłanianiałość leku na skutek różnej koncentracji śluzówkowej dehydrogenazy dwuhydripirymidynowej – enzymu odpowiedzialnego za katabolizm 5-FU. Strategie zmierzające do zmniejszenia zależności wchłaniania fluoropirymidyn od wyżej wymienionego enzymu obejmują podanie leków, które przechodzą barierę jelitową i dopiero potem ulegają przekształceniu do aktywnego metabolitu 5-FU oraz blokowanie aktywności śluzówkowej dehydrogenazy dwuhydripirymidynowej innym lekiem.

Kapecytabina (Xeloda) została zaaprobowana przez FDA w 1998 roku [282]. Jest to cytostatyk sam w sobie pozbawiony cytotoksyczności – karbaminian fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5- fluorouracylu. Do aktywacji dochodzi w przebiegu trzech reakcji enzymatycznych, z których ostatnią generowaną przez fosforylaze tymidynową (ThyPase), zachodzi w tkankach. Stężenie ThyPase w guzie nowotworowym jest wyższe niż w zdrowych narządach, stąd też z założenia wyższe stężenia 5-FU mają miejsce w tkankach raka. Dwa randomizowane badania kliniczne dowiodły większego odsetka obiektywnych odpowiedzi klinicznych w porównaniu z podawaniem 5-FU w bolusie (19 i 25% w porównaniu z 15%), lecz nie przekładało to się istotnie na wzrost mediany czasu przeżycia (13 vs 12 miesięcy) [222]. Zgodnie z przewidywaniami przy stosowaniu kapecytabiny znacząco częściej pojawia się rumień podeszew i stóp (ponad 50%), ale 4 z pozostałych 6 typowych objawów ubocznych (biegunki, zapalenie błon śluzowych, nudności i łysienie) są statystycznie istotnie rzadsze niż u leczonych 5-FU + LV. Wybór metody leczenia nie ma znaczenia w odniesieniu do wymiotów i uczucia zmęczenia. Powikłania hematologiczne – neutropenia - są znacząco rzadsze w grupie leczonej kapecytabiną (2,2% vs 21,2%), co skutkuje mniejszą ilością gorączek neutropenicznych i posocznicy (0,2% vs 3,4%) [134]. Także łączne koszty leczenia lekami doustnymi wydają się być mniejsze, ze względu na niższy koszt hospitalizacji i leczenia powikłań, mimo znacznie wyższych kosztów związanych z zakupem leku (2072 vs 725 funtów brytyjskich) [329, 330]. Różnica na korzyść leczenia doustnego utrzymałaby się nawet biorąc pod uwagę koszt leków dla 8-tygodniowej terapii podawany przez *Schrag* (63 USD dla schematu *Mayo Clinic*, 304 USD – dla *Roswell Park* i 263 USD dla LV5FU2) [282].

Lekiem nie dopuszczonym do użytku w USA jest tegafur z uracylem (UFT, Uftoral® - Bristol-Myers-Squibb), ma on jednak w krajach Wspólnoty Europejskiej podobną do kapecytabiny rejestrację [329]. Wynaleziony w Japonii prekursor 5-FU (dopuszczony do obrotu w 1983 roku) skojarzony jest z uracylem, mającym za zadanie ochronę aktywnego składnika leku. W połączeniu z leukoworyną zapewnia podobne do kapecytabiny wyniki leczenia [134, 222, 329].

1.5.1.2 Terapie regionalne z użyciem fluoropirymidyn

Spostrzeżenie, że przerzuty do wątroby są często odpowiedzialne za obraz zaawansowanej choroby nowotworowej wywodzącej się z jelita grubego oraz fakt, że ich unaczynienie pochodzi głównie ze strony tętnicy wątrobowej, podczas gdy miąższ wątroby otrzymuje zaopatrzenie w krew z dwóch źródeł – tętnicy wątrobowej i żyły wrotnej, stało się podstawą wdrożenia

leczenia regionalnego przerzutów raka jelita grubego do wątroby [18]. Polega ono na podawaniu 5-FU lub jego analogu – floksurydyny (FUDR) bezpośrednio do tętnicy wątrobowej za pomocą cewniczka wprowadzonego przez tętnicę udową lub nawet wszczepionego operacyjnie – zwykle do tętnicy żołądkowo-dwunastniczej. Wybrana fluoropirymidyna jest następnie podawana w bolusie lub trwającym wiele godzin wlewie ciągłym. W ostatnim czasie pojawiły się implantowalne pompy mające zapewnić nieprzerwaną podaż leku, uzupełniane raz na kilka-kilkanaście dni [173]. Wyniki leczenia są niejednoznaczne – metaanaliza wielu randomizowanych badań dotyczących infuzji do tętnicy wątrobowej w leczeniu przerzutów raka jelita grubego (HAI – *hepatic arterial infusion*) wskazuje na znaczną poprawę ilości pozytywnych odpowiedzi (41 vs 14%) i istotną statystycznie poprawę względnego przeżycia ($p=0.0009$), to dwa inne, nowsze, randomizowane badania zaprzeczają takiej zależności [28]. Odsetek odpowiedzi uzyskiwanych za pomocą współcześnie dostępnych leków stanowi konkurencję dla HAI z użyciem fluoropirymidyn, przede wszystkim ze względu na złożoność procedury, która powoduje, że zaledwie 63% chorych kwalifikowanych do chemioterapii przetętnicznej może być poddana tej procedurze, a średnia ilość podań wynosi zaledwie dwa [37, 160]. Z drugiej strony najnowsze doniesienia *Kemeny i wsp.* mówią o 90% odpowiedzi na leczenie kombinowane HAI + leczenie systemowe z użyciem nowoczesnych leków i medianie czasu przeżycia 36 miesięcy u wybranych chorych z nieoperacyjnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby [156]. Wskazuje to na znaczny potencjał leczenia regionalnego jako metody wspomagającej w przypadku chorych, u których przerzuty do wątroby stanowią główny problem terapeutyczny, nie może być to jednak jedyny sposób leczenia [156]. Dostępność tej metody leczenia w Polsce jest znikoma (Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa) [49, 173].

Przetętnicza chemoembolizacja (*Transarterial chemoembolization*, TACE) jest prostszą technicznie, nie zapewnia jednak tak dobrych wyników jak HAI. W 19 badaniach klinicznych oceniających wyniki leczenia 324 chorych odpowiedź pozytywną zanotowano w 25-100% przypadków (w zależności od kryteriów) a mediana czasu przeżycia wahała się od 7 do 23 miesięcy [28]. Ocenia się, że metoda ta może pomóc kontrolować guzy wolno rosnące, podczas gdy nowotwory o dużej dynamice wzrostu stosunkowo szybko ulegają wznowie. TACE nie jest obecnie polecana jako standardowe leczenie przerzutów z raka jelita grubego do wątroby [28].

1.5.2 Irinotekan

Irinotekan (Campto, Camptosar, CPT-11) jest półsyntetyczną pochodną naturalnego alkaloidu – kamptotecyny. Jego mechanizm działania polega na interakcji z topoizomerazą I w fazie G2 cyklu komórkowego [192, 222]. W jego wyniku dochodzi do fragmentacji łańcuchów DNA podczas replikacji i śmierci komórki.

Irinotekan jest prekursorem substancji aktywnej (SM-38), która powstaje na drodze hydrolizy przez wątrobowe karboksylesterazy [222]. Wydalany jest z moczem i żółcią w postaci nieaktywnej (po glukuronizacji), część jest inaktywowana na drodze oksydacji w cytochromach P-450. Enzymem biorącym udział w glukuronizacji irinotekanu jest UDP-glukuronosyltransferaza 1A1 (UGT1A1), jej polimorfizm ma być odpowiedzialny za nasilenie objawów ubocznych (głównie z zakresu przewodu pokarmowego i szpiku). Trwają prace nad zindywidualizowaniem dawkowania irinotekanu w zależności od profilu genetycznego dotyczącego tego enzymu [222].

Badania skuteczności leczenia za pomocą irinotekanu wykazały znamienne lepsze przeżycia całkowite u osób z wczesną progresją zaawansowanego raka okrężnicy po 5-FU w porównaniu do najlepszego leczenia objawowego (*Cunningham i wsp.*, 1998, $p=0,0001$), poprawiła się również jakość życia chorych [192]. W połączeniu z 5-FU i LV, podawany zarówno w bolusie (schemat IFL) jak też 48-godzinny wlew irinotekanu zwiększa dwukrotnie liczbę odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie masy guza), przedłużając medianę czasu przeżycia o 2 miesiące. Objawem niepożądanym kombinacji tych leków jest zwiększona liczba istotnych klinicznie supresji szpiku i biegunek, wydaje się jednak, że odpowiednia do aktywności UGT1A1 modyfikacja dawkowania powinna poprawić tolerancję leczenia [222]. W badaniu *Köhne'a* przez dodanie irinotekanu do cotygodniowych 24-godzinnych wlewów 5-FU+LV uzyskano odsetek odpowiedzi 62,2% (w porównaniu do 34,4%) i wydłużenie mediany czasu przeżycia do 20,1 miesiąca [168]. Terapia w oparciu o irinotekanu jest zalecana przez NICE (*British National Institute for Clinical Excellence*) jako terapia drugiego rzutu w przypadku niepowodzenia 5FU/LV w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego [255]. Koszt ośmiotygodniowego cyklu terapii przeciwnowotworowej z użyciem irinotekanu wynosi ponad 9 000 dolarów amerykańskich [282]. Trwają prace nad uzyskaniem doustnej formy leku – ich wstępne wyniki pozwalają przypuszczać, iż realna jest perspektywa leczenia raka jelita grubego za pomocą leków podawanych wyłącznie *per os* [251].

1.5.3 Oksaliplatyna

Oksaliplatyna (Eloxatin) jest pochodną platyny trzeciej generacji, która hamuje replikację DNA w wyniku tworzenia krzyżowych wiązań pomiędzy sąsiednimi cząsteczkami guaniny lub guaniny i adenozyne i indukuje apoptozę komórki [222, 244]. W odróżnieniu od innych cytostatyków opartych o platynę (cisplatyna, karboplatyna) w badaniach przedklinicznych na liniach komórkowych wykazano jej aktywność w stosunku do raka jelita grubego [222]. Stwierdzono również istotny synergistyczny efekt jej stosowania, przede wszystkim z 5-FU i brak interakcji farmakokinetycznych z irinotekaniem i topotekaniem [222, 244]. Aktywne pochodne oksaliplatyny pochodzą z nieenzymatycznej biotransformacji leku. Łączą się one szybko i silnie z białkami surowicy i krwinkami, jednak właściwości przeciwnowotworowe wykazują jedynie cząstki pozostające w postaci wolnej w surowicy. Lek związany z krwinkami nie ulega wtórnemu uwalnianiu do surowicy i metabolizowany jest bardzo powoli – ślady substancji można wykryć jeszcze 63 dni po jednorazowym podaniu [244]. Typowymi objawami niepożądanymi są objawy neurologiczne - ostre dyzestezie (nieprawidłowe odczuwanie bodźców) i parestezie w obrębie kończyn, które występują u większości (85-95%) chorych i często zależą od ekspozycji na zimno. Ich częstość jest zwykle odwrotnie proporcjonalna do czasu infuzji leku.

Przewlekłe objawy neurologiczne – polineuropatia czuciowa obwodowa – zależy od kumulacyjnej dawki cytostatyku. Dawka 1170 mg/m^2 skutkuje ciężką postacią polineuropatii u około 50% leczonych. Odstawienie leku lub zmniejszenie dawki zwykle szybko redukuje objawy, wywołane, z punktu widzenia fizjologii komórki, wydłużeniem czasu otwarcia kanału sodowego poprzez chelatowanie jonów Ca^{++} [222, 244]. Pozostałe objawy uboczne są stosunkowo powszechne, jednak ich natężenie nie jest zwykle duże i w większości przypadków nie powodują konieczności przerwania terapii.

Wyniki leczenia oksaliplatyną jako jedynego leku pierwszego i drugiego rzutu dla przerzutów raka jelita grubego nie są wiele lepsze niż klasycznej kombinacji 5-FU/LV, ale zde-

cydowanie poprawiają się przy zastosowaniu schematu FOLFOX – dołączającej oksaliplatynę do tych leków. Istnieje wiele randomizowanych badań klinicznych wykazujących zdecydowaną przewagę schematu FOLFOX, tak, że jest ona obecnie w USA i wielu krajach Europy Zachodniej uważana za rutynowe leczenie w tych przypadkach [213, 222, 255]. Wadą leczenia opartego na oksaliplatynie jest jego wysoki koszt - 8-tygodniowy cykl pochłania prawie 12 000 dolarów USA jako cenę leków, do tego dochodzą wydatki na ich podawanie w formie ciągłych wlewów dożylnych [282].

1.5.4 Cetuximab

Cetuximab (Erbix, C225) jest przeciwciałem monoklonalnym – chimeryczną immunoglobuliną G1 skierowaną przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor*, EGF) używaną w leczeniu raka jelita grubego [175, 302, 317, 333]. Aktywacja receptora EGF inicjuje kaskadę zdarzeń prowadzących do podziałów komórkowych i hamowania apoptozy a także migracji komórek i angiogenezy [302, 317]. Jego zablokowanie prowadzi do korzystnych, z punktu widzenia leczenia nowotworu, skutków:

1. zatrzymania cyklu komórkowego (w wyniku nagromadzenia inhibitora cyklu komórkowego p27KIP1)
2. nasilenia apoptozy (w wyniku indukcji białka BAX i aktywacji kaspazy 3,8,9)
3. zahamowania angiogenezy
4. zmniejszenie dynamiki inwazji nowotworowej i przerzutowania (wskutek zmniejszenia aktywności metaloproteinaz) [333].

Inny mechanizm działania sprawia, iż łączne zastosowanie cetuksimabu i cytostatyków prowadzi do synergii. W monoterapii zastosowany u chorych z opornością na wcześniej stosowane cytostatyki prowadzi do około 10-11% obiektywnych odpowiedzi. Czas do progresji na takim leczeniu to 5-6 tygodni a całkowity czas przeżycia 6,4 do 6,9 miesiąca. W połączeniu z irinotekaniem udaje się uzyskać 19-23% odpowiedzi a czas do progresji i średni czas całkowitego przeżycia to odpowiednio 4,1 i 8,6 miesiąca [333]. Lek został zarejestrowany w 2004 roku i jest wykorzystywany głównie u chorych, u których w badaniu tkanek guza widoczna jest nadekspresja EGFR, chociaż ostatnie badania sugerują korzystny wpływ cetuksimabu również u chorych bez tej cechy [317].

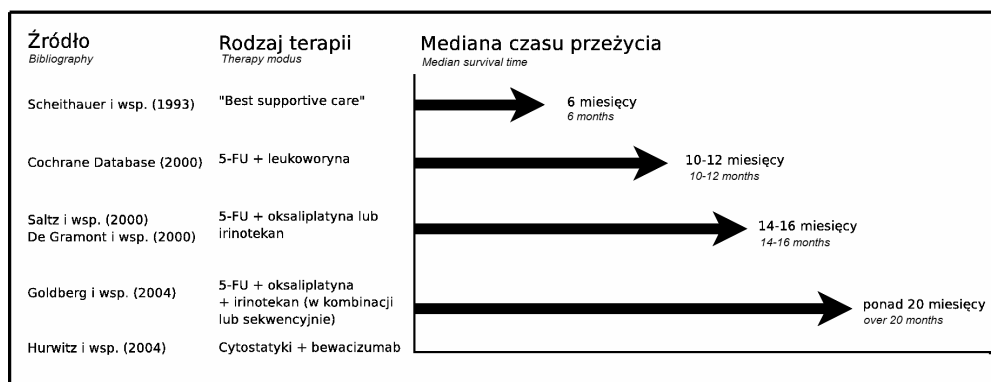
1.5.5 Bewacizumab

Bewacizumab (Avastin) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym Ig G1 skierowanym przeciwko typowi A naczyniowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor*, VEGF-A). Naczyniowy czynnik wzrostu jest glikoproteiną, której zadaniem jest regulacja procesów angiogenezy. Poza wpływem na tworzenie naczyń zwiększa on przepuszczalność naczyń krwionośnych – wytwarzane są fenestracje w naczyniach, co umożliwia przechodzenia białek z osocza do przestrzeni pozanaczyniowej. Sprzyja to wzrostowi guza nowotworowego [317]. Bewacizumab zmniejsza powinowactwo VEGF-A do receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2 nie dopuszczając do ich aktywacji a tym samym hamując rozwój siatki naczyń w guzie. Wykazano znamienne lepsze wyniki leczenia rozsianego raka jelita grubego po dołączeniu bewacizumabu – Hurwitz i wsp. zanotowali medianę czasu

przeżycia 20,3 miesiąca dla chorych leczonych chemioterapią skojarzoną z bewacizumabem w porównaniu do 15,6 miesiąca w ramieniu bez tego leku [140].

1.5.6 Wpływ chemioterapii na wyniki leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Przez wiele lat chemioterapia raka jelita grubego była oparta na 5-FU i przynosiła chorym jedynie umiarkowane zyski. Notowano poprawę mediany czasu przeżycia z 6-9 miesięcy przy podejściu całkowicie zachowawczym do około 10-12 miesięcy. Wprowadzenie innych cytostatyków (irinotekanu i oksaliplatyny) nieco poprawiło rokowanie – uzyskiwano medianę czasu przeżycia na poziomie 14-16 miesięcy. Dalszą poprawę wyników umożliwiła terapia zakładająca użycie – sekwencyjne lub równoczesne – wszystkich trzech chemioterapeutyków lub dołączenie przeciwciał monoklonalnych. Obecnie mediana czasu przeżycia chorych z rozsiałym rakiem jelita grubego wzrosła do ponad 20 miesięcy (ryc. 4). Wydaje się, że kombinacja ogólnego i regionalnego zastosowania cytostatyków w połączeniu z coraz bardziej wyrafinowanymi metodami leczenia chirurgicznego przerzutów powinna przynieść dalszy postęp w terapii nowotworów jelita grubego.



Ryc. 4. Tendencje przeżywalności podczas leczenia różnymi schematami chemioterapii zaawansowanych postaci raka jelita grubego (za [222])

Fig. 4. Trends in survival after various chemotherapy regimens in advanced colorectal cancer [222]

2. Cel pracy

Celem pracy jest ocena przydatności termoablacji prądem wysokiej częstotliwości w terapii nieoperacyjnych zmian nowotworowych w wątrobie u chorych leczonych za pomocą klasycznej chemioterapii z użyciem wyłącznie 5-fluorouracylu i leukoworyny. Analizowano wpływ czynników populacyjnych oraz związanych z biologią nowotworu na czas przeżycia chorych.

3. Materiał i metody

3.1 Materiał

Leczenie chorych za pomocą termoablacji prądem wysokiej częstotliwości w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Gdańsku rozpoczęło 12. kwietnia 2001 roku. Od tego czasu do 31. grudnia 2006 leczono za pomocą tej metody 389 osób u których dokonano zabiegów przezskórnej ablacji termicznej niszcząc 978 guzów nowotworowych. Spośród 195 osób, u których przyczyną interwencji były przerzuty raka jelita grubego do wątroby wyselekcjonowano retrospektywnie 95, którzy w terapii adjuwantowej (lub neoadjuwantowej dla zmian przerzutowych) byli leczeni jedynie za pomocą podstawowych leków cytostatycznych (5-FU+LV). 94 z tych chorych było zakwalifikowanych do terapii ablacyjnej z powodu obiektywnych cech nieresekcyjności przerzutów do wątroby, jedna osoba odmówiła proponowanego leczenia operacyjnego. Wszystkie one były leczone za pomocą ablacji przezskórnej. W całej grupie osób z przerzutami raka jelita grubego do wątroby prowadzono prospektywnie akwizycję danych pod kątem czynników uznawanych w literaturze za wykładniki rokownicze, jak to podano w podrozdziale „Metody” ([25, 26, 163, 195, 240, 276, 287]). Zgromadzone dane przedstawiono w tabelach w aneksie.

Wśród chorych będących podmiotem analizy było 60 mężczyzn i 35 kobiet w wieku 38-85 lat (średnio 65,7 roku). W grupie tej 1/4 (24/95) stanowili chorzy ponad 75-letni. Dominowali chorzy dobrym stanie wydolności ogólnej (jedynie 10 oceniono na 2 lub 3 w skali ECOG - tabele 1, 2).

Tab. 1. Stan wydolności ogólnej u leczonych pacjentów

Tab. 1. *General performance status in treated patients*

Stopień w skali ECOG <i>Grade in ECOG performance scale</i>	0	1	2	3	4
Liczba chorych <i>Number of patients</i>	57	28	7	3	0

Wykonano u nich łącznie 186 zabiegów ablacji termicznej (od 1 do 7, średnio 1,96 na chorego). Celem leczenia było pierwotnie zniszczenie 237 ognisk przerzutowych z raka jelita grubego do wątroby (od 1 do 6, średnio 2,5 na osobę). W trakcie leczenia pojawiały się nowe zmiany, jak również notowano niepełne zniszczenie niektórych z nich (wznowa miejscowa). To spowodowało, że ogólna liczba niszczonych ognisk wyniosła łącznie 347 (1-12, średnio 3,65 na pacjenta i 1,87 na zabieg). Liczbę chorych w korelacji z liczbą planowanych do leczenia i rzeczywiście leczonych u nich ognisk przedstawiono w tab. 3.

Tab. 2. Skala wydolności ogólnej ECOG

Tab. 2. ECOG performance scale

Stopień <i>Grade</i>	Objawy <i>Symptoms</i>
0	Pełna wydolność organizmu jak przed chorobą <i>Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction</i>
1	Wydolność nieco ograniczona, pacjent ambulatoryjny, może wykonywać lekkie prace domowe lub w biurze <i>Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work</i>
2	Wydolność uniemożliwia podjęcie pracy, chory jest zdolny do samoobsługi. Czynny przez ponad 50% okresu czuwania <i>Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours</i>
3	Zdolny do samoobsługi w ograniczonym zakresie. Przez ponad 50% czasu czuwania przebywa w łóżku lub fotelu <i>Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours</i>
4	Uzależniony od opieki osób trzecich, w praktyce cały czas przebywa w łóżku <i>Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair</i>
5	Zgon <i>Dead</i>

Tab. 3. Liczba chorych korelowana z liczbą zmian na początku i końcu leczenia

Tab. 3. Number of foci per patient at the treatment start and definitive

Liczba zmian <i>Number of foci</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Liczba chorych (początkowo) <i>No of patients (initially)</i>	27	25	21	15	5	2	0	0	0	0	0	0
Liczba chorych (ostatecznie) <i>No of patients (definitive)</i>	20	21	13	12	10	6	6	1	3	0	1	2

U niektórych chorych, szczególnie w złym stanie ogólnym nie starano się podczas jednego zabiegu zniszczyć wszystkich zmian, ze względu na spodziewane objawy uboczne. I tak u jednego mężczyzny 5 zmian było poddawanych ablacji podczas 3 zabiegów - również ze względu na trudne warunki wizualizacji pomimo wychudzenia chorego, u kolejnych 3 osób (2M i 1K) termoablację 4 zmian rozłożono na 2 zabiegi. U jednego mężczyzny dokonano tylko pierwszego etapu podobnej strategii - zniszczono skutecznie 2 ogniska, ale podczas pierwszego badania kontrolnego TK stwierdzono masywny drobnoguzkowy rozsiew w

płucach. Chory ten zmarł w przeciągu 4 miesięcy – zdyskwalifikowany od dalszego leczenia lokoregionalnego. W 16 dalszych przypadkach nie podejmowano prób leczenia miejscowego pomimo obecności potwierdzonych nie zniszczonych zmian w wątrobie. U 9 osób stwierdzono w badaniach kontrolnych dużą liczbę ognisk nowotworowych w wątrobie, niewidocznych w badaniach obrazowych w czasie kwalifikacji do termoablacji, u 6 dalszych przyczyną odmowy leczenia miejscowego były zaawansowane zmiany odległe (kości, płuca). U jednej chorej, w początkowym okresie wprowadzania metody, podczas ablacji zmiany o średnicy 6,5 cm doszło do oparzenia jelita grubego, jego perforacji i zapalenia otrzewnej oraz powstania ropnia wątroby. Była ona następnie leczona powtarzaną laparotomią, udało się doprowadzić do wygojenia zmian ropnych. U chorej tej w czasie kolejnych otwarć jamy brzusznej śródoperacyjnie stwierdzono obecność kilku dalszych, mniejszych zmian przerzutowych w wątrobie, lecz w obecności aktywnego procesu zapalnego nie zdecydowano się na włączenie leczenia miejscowego. Chora ta zmarła z powodu rozsiewu w przeciągu około pół roku od ablacji.

Wielkość kwalifikowanych do leczenia zmian wahała się od 13 do 90 mm, 17 zmian było mniejszych od 30 mm, 45 – większych niż 30 lecz mniejszych niż 50 mm i 33 przewyższały w swym wymiarze 50 mm. W materiale było 8 chorych, u których na początku leczenia stwierdzano pojedynczą zmianę o wielkości mniejszej lub równej 30 mm.

U wszystkich chorych leczenie za pomocą chemioterapii było włączone przed rozpoczęciem ablacji termicznej, otrzymali oni minimum 3 cykle chemioterapii 5-FU+LV. Znaczna większość (60/95, 63,7%) była kwalifikowana do ablacji termicznej w następstwie niepowodzenia leczenia chemicznego – progresji guza w wątrobie. Stabilizację zmian przerzutowych w obrazie radiologicznym i biochemicznym (poziom CEA) obserwowano u 30 pacjentów (31,6%) zaś jedynie 5 osób zostało skierowane do leczenia termoablacją w czasie obserwowanej remisji zmian (5,3%).

3.2 Metody

3.2.1 Kwalifikacja do zabiegu

Chorzy byli kwalifikowani do zabiegu termoablacji zmian w wątrobie w wyniku procesu mającego na celu ustalenie najlepszej możliwej dostępnej terapii choroby nowotworowej. Kierowani byli oni przez onkologów leczących lub chirurgów – głównie w przypadku zmian synchronicznych odkrytych w trakcie pierwotnej operacji. Jeżeli pacjent nie był dotychczas objęty opieką onkologiczną - był kierowany do odpowiedniej poradni onkologicznej w celu wdrożenia ogólnego leczenia przeciwnowotworowego. Kwalifikacja odbywała się w ramach konsylium złożonego z co najmniej jednego (zwykle dwóch) chirurga i radiologa oraz jednego onkologa. Każdorazowo obowiązywała zasada rozpatrzenia możliwości resekcji jako metody leczenia zmian w wątrobie.

Kryterium kwalifikacji do zabiegu termoablacji stanowiło:

1. obecność przerzutów w wątrobie
2. liczba przerzutów w przedziale 1 do 8
3. zastąpienie nie więcej niż 30% miąższu wątrobowego przez guz
4. wielkość pojedynczego ogniska do 10 cm
5. brak możliwości leczenia resekcyjnego:

- a. liczne zmiany położone w obu płatach wątroby
- b. zmiany położone niekorzystnie dla resekcji („*ill located* „)
- c. przeciwwskazania ogólne do dużego zabiegu resekcyjnego
- d. brak zgody chorego na operację resekcyjną

Jako kryterium wystarczające do rozpoznania obecności metachronicznych przerzutów w wątrobie uznawano obecność litych zmian ogniskowych mających w badaniach obrazujących (USG, TK, MRI, PET) typowe cechy przerzutów (kryterium radiologiczne). U chorych z typowym obrazem radiologicznym nie uznawano za konieczne potwierdzanie nowotworowego charakteru zmian za pomocą biopsji, ze względu na ryzyko rozwleczenia komórek raka.

Liczbę ognisk i ich położenie określano na podstawie oceny pełnej dokumentacji badania tomokomputerowego. Jako *a priori* nieoperacyjne pojedyncze zmiany uznawano guzy położone w badaniach obrazowych w lokalizacjach nie dających szansy na resekcję z minimum 5 mm marginesem tkanki zdrowej. Dotyczyło to przede wszystkim zmian przywnękowych oraz zajmujących okolicę ujścia żył wątrobowych. Mnogie zmiany były kwalifikowane jako nieoperacyjne, jeśli po planowanej resekcji nie mogło pozostać więcej niż 30% objętości niezmienionego mięszu z zachowanym prawidłowym dopływem tętniczym i wrotnym oraz odpływem żylnym, pod warunkiem, że wszystkie ze zmian mogły być usunięte z odpowiednim marginesem.

Jeżeli chory spełniał radiologiczne kryteria operacyjności, był oceniany pod kątem wydolności mięszu wątrobowego i krążeniowo-oddechowej, a w razie wątpliwości kierowany do konsultacji hepatologa i/lub anestezjologa. Chorym uznanym za wydolnych krążeniowo i oddechowo w stopniu umożliwiającym przeprowadzenie zabiegu resekcyjnego proponowano leczenie operacyjne pozostawiając im swobodny wybór miejsca operacji. Brak zgody na leczenie operacyjne był traktowany jako wskazanie do termoablacji, przy czym wyrażając zgodę jedynie na termoablację chory był świadomy, że odrzuca metodę dającą potencjalnie największe szanse wyleczenia.

Przeciwwskazaniem do zabiegu termoablacji był stwierdzony rozsiew choroby nowotworowej i brak zgody chorego na leczenie. Przeszkórnej termoablacji nie proponowano chorym, u których ognisko leczone przylegało do żołądka lub jelit oraz chorym, u których dotarcie do zmian na tej drodze nie było możliwe.

Pojawienie się nowych ognisk nowotworowych lub wznowa miejscowa w czasie leczenia było wskazaniem do re-ewaluacji chorego. Pojawiająca się jednorazowo w badaniach obrazujących liczba nowych zmian powyżej 5 powodowała dyskwalifikację od dalszego leczenia ablacyjnego. Pojedyncze (do 4) nowe zmiany były wskazaniem do kolejnych zabiegów termoablacji.

3.2.2 Aparatura do wykonywania zabiegów przeskórnej termoablacji guzów wątroby

Do dyspozycji Kliniki od 12.04.2001 roku był zestaw do termoablacji guzów wątroby CoolTip[®] firmy Radionics (Burlington, USA). Składa się on z dwóch części – monopolarnego generatora prądu wysokiej częstotliwości oraz pompy rolowej przystosowanej do przetwarzania schłodzonych płynów przez elektrodę. Generator wytwarza prąd o częstotliwości 480 kHz i może pracować z maksymalną mocą 200 W. Z aparaturą tą mogą współpracować elektrody pojedyncze o różnej długości części czynnej (0,5 do 3 cm) oraz długości całkowi-

tej (10-25 cm) a także elektrody zespolone (*cluster*) składające się z trzech pojedynczych elektrod umieszczonych na planie trójkąta równobocznego i długości końcówek roboczych 2,5 cm. Elektroda bierna składała się z kilku (2 do 4) połączonych jednorazowych elektrod naklejanych na skórę nad dużymi grupami mięśniowymi.

Idea działania aparatury Cool-Tip[®] polega na pozornym rozszerzaniu średnicy elektrody, przez co nie doprowadza się do niekorzystnych zmian związanych z bardzo dużą gęstością prądu – wysuszenia tkanek blokującego przepływ prądu oraz karbonizacji. Schłodzone, dobrze uwodnione tkanki w bezpośrednim sąsiedztwie końcówki roboczej dobrze przewodzą prąd, stanowiąc element „poszerzający” aktywną elektrodę do średnic kilkakrotnie większych niż rzeczywiste. Zastosowanie 3 elektrod zespolonych powoduje dalsze zwiększenie średnicy tej wirtualnej końcówki, tak, iż możliwe staje się dostarczanie do tkanek bardzo dużej mocy prądu w.c.z. bez nadmiernego ich wysuszenia. Komputerowa kontrola *on line* oporności tkanek pozwala na odcinanie generatora prądu w momencie stwierdzenia jej wzrostu, co pozwala na schłodzenie i ponowne uwodnienie guza, skutkujące przywróceniem przepływu prądu i powtórne podgrzewanie nowotworu. Pozwala to uzyskać średnicę destrukcji tkanki do ponad 3 cm dla elektrod pojedynczych i ponad 5 cm dla zespolonych w stosunkowo krótkim czasie (standardowo 12 minut). W porównaniu do konkurencyjnego rozwiązania monopolarnego (elektroda *LeVeena*) konstrukcja aparatury jest bardziej złożona (dodatkowo pompa i przewody wodne), jego stosowanie jest jednak mniej skomplikowane (proste wprowadzenie elektrody i włączenie aparatu w trybie kontroli oporności).

3.2.3 Technika wykonywania zabiegu przezskórnej termoablacji guzów wątroby

Niezależnie od schorzenia będącego przyczyną leczenia za pomocą przezskórnej termoablacji guzów wątroby przebieg zabiegu był standardowy.

Chorzy zakwalifikowani do leczenia ablacją termiczną przyjmowani byli do Kliniki w dniu poprzedzającym planowaną interwencję. Poddawani byli oni wówczas badaniom mającym na celu wykluczenie przeciwwskazań do zabiegu (badanie fizykalne mające na celu wykrycie ewentualnych pozawątrobowych ognisk choroby niewidocznych w badaniach obrazujących, badania laboratoryjne ustalające parametry czynności wątroby i wydolność układu krzepnięcia, w przypadkach wątpliwości lub ponad 30-dniowego odstępu czasowego od ostatniego badania rtg płuc wykonywano je również w tym czasie). Chorzy byli również zapoznawani ze szczegółami zabiegu, podpisywali zgodę na jego wykonanie oraz byli poddawani ocenie anestezjologa, który proponował premedykację doustną obejmującą zwykle noc przed interwencją oraz premedykację parenteralną podawaną w określonym czasie przed termoablacją. Ze względu na brak możliwości precyzyjnego ustalenia czasu zabiegu – premedykacja parenteralna była podawana każdorazowo „na żądanie” anestezjologa.

Po położeniu chorego na stole do badań naczyniowych (wszystkie zabiegi przezskórne wykonywane były w Gabinecie Badań Naczyniowych Zakładu Radiologii AM w Gdańsku, ze względu na dostęp do aparatu do znieczulenia ogólnego) radiolog wraz z chirurgiem biorący udział w procedurze dokonywali ostatecznej oceny możliwości dokonania skutecznej ablacji zmian w wątrobie. Ocena obejmowała sposób ułożenia chorego (stosowano ułożenie na wznak oraz na lewym boku) w celu uzyskania maksymalnie dobrych warunków wizualizacji zmian. Na tym etapie dokonywano dyskwalifikacji chorych, u których w czasie pomiędzy kwalifikacją do termoablacji a samym zabiegiem doszło do znaczącej progresji liczby lub wielkości guzów przerzutowych oraz chorych, u których nie było możliwe pewne uwidocznienie zmian pod kontrolą używanego przez zespół aparatu USG. Chorzy bez możliwoś-

ci pewnej identyfikacji zmian mieli wykonywane USG ponownie – z wykorzystaniem innej aparatury. Jeśli w badaniu kontrolnym zmiany były możliwe do uwidocznienia dokonywano powtórnej próby ablacji przezskórnej z zachowaniem podobnych warunków, jeśli nie – kwalifikowano chorego do termoablacji pod kontrolą TK lub śródoperacyjnie.

Po weryfikacji technicznych możliwości wykonania procedury powłoki chorego w miejscu planowanej interwencji były zmywane za pomocą 70% roztworu alkoholu etylowego lub innych środków dopuszczonych do dezynfekcji skóry i szeroko obłożone za pomocą jałowych serwet. Głowica aparatu USG była również opakowywana w jałowy rękaw i osłonę gumową. Żel przewodzący ultradźwięki znajdował się od wewnętrznej strony osłony, kontakt ultradźwięków ze skórą chorego był uzyskiwany za pomocą filmu alkoholowego. Istniała możliwość ustawiania parametrów aparatu USG bezpośrednio przez radiologa biorącego udział w zabiegu – konsola urządzenia chroniona była za pomocą jałowej folii.

Zespół operacyjny dochowywał procedur chirurgicznego mycia rąk a następnie ubierał się w jałową bieliznę operacyjną i rękawice gumowe. W warunkach jałowych ponownie dokonywano analizy widoczności zmian przerzutowych w wątrobie i sposobu dostępu do nich.

Wszystkie zabiegi ablacji termicznej będące podmiotem niniejszej analizy były wykonywane z znieczuleniu całkowitym dożylnym (TIVA – *Total Intravenous Anaesthesia*) z użyciem propofolu w ciągłym wlewie dożylnym ze strzykawki automatycznej bądź w dawkach frakcjonowanych, w zależności od preferencji anestezjologa. Nie było konieczności intubowania w żadnym przypadku. Stosowano pełny monitoring funkcji życiowych – EKG, RR, pulsoksymetria. W czasie podawania dawki leku wystarczającej do uzyskania uśpienia chorego, zmiany w trudnych do wizualizacji fragmentach wątroby były obserwowane w sposób ciągły na monitorze USG. W przypadku, kiedy znieczulenie ogólne chorego zmniejszało w sposób istotny możliwość uwidocznienia guzów stosowano metodę ich nakłuwania w znieczuleniu miejscowym przy pełnej współpracy z pacjentem. W tych okolicznościach znieczulano miejscowo powłoki (aż do torebki wątroby) w miejscu planowanego wkłucia elektrody i oczekiwano na wybudzenie się chorego. Elektrode umieszczano w guzie np. podczas zatrzymanego wdechu i dopiero po tym manewrze ponownie podawano leki anestetyczne. Podawanie lokalnego znieczulenia pomiędzy torebką wątroby a przeponą stosowano również w przypadku zmian położonych podtorebkowo – zmniejszało to ilość leków przeciwbólowych podawanych parenteralnie potrzebnych dla zapewnienia znieczulenia.

Po znieczuleniu chorego do uwidocznionych litych guzów w obrębie wątroby wprowadzano elektrodę. Stosowano zarówno technikę wejścia poniżej łuku żebrowego, jak również z przestrzeni międzyżebrowej. Dostęp spod łuku żebrowego był preferowany u chorych z dużymi zmianami (powyżej 3 cm), jeśli tylko był możliwy. Było to związane ze względną łatwością umieszczenia w guzie elektrody zespolonej, potrójnej (*cluster electrode*) – trudnej a czasem praktycznie niemożliwej do wprowadzenia przez, szczególnie wąskie, międzyżebra. Nakłucie było zawsze prowadzone bez urządzeń nakierowujących (przystawek do biopsji), z tzw. „wolnej ręki”. Technika taka dawała możliwość oceny precyzji wprowadzenia elektrody z wielu punktów widzenia, jak również korekty jej toru prowadzenia w miększym wątroby. Algorytm niszczenia wielu ognisk zakładał w pierwszej kolejności ablację tych położonych najdalej od głowicy USG – artefakty związane z ablacją często uniemożliwiają obserwację fragmentu miększu położonego poza strefą wysokiej temperatury. Tor prowadzenia elektrody wybierany był w taki sposób, aby uniknąć uszkodzenia narządów przylegających do wątroby (żołądek, jelito grube) oraz pęcherzyka żółciowego. W obrębie narządu omijano struktury wnęki wątroby oraz główne żyły. Zgodnie z wytycznymi z literatury elektroda wprowadzana była około 4-5 mm poza makroskopowy zarys guza (poza guzami umiejscowo-

wionymi płytko podtorebkowo – tu dochodzono jedynie do torebki wątroby), w przypadku guzów o średnicy większej niż maksymalny zasięg użytej elektrody, z zastosowaniem techniki nakładania pól (*overlapping technique*). Po sprawdzeniu poprawności umiejscowienia elektrody rozpoczynano proces ablacji termicznej. Ukończenie procesu sygnalizowane przez automatykę generatora było wskazaniem do pomiaru temperatury w obrębie niszczonego guza a następnie (po potwierdzeniu jej wzrostu ponad 60 °C) – ponownego umieszczenia elektrody w kolejnym miejscu przeznaczonym do zniszczenia lub zakończenia zabiegu. Wycofywanie elektrody było związane z dostarczaniem prądu wysokiej częstotliwości tak, aby uzyskać koagulację toru jej przejścia przez miąższ. Cały proces ablacji był kontrolowany za pomocą aparatury USG – widoczne było tworzenie się hiperechogenicznego obszaru obejmującego strefę przeznaczoną do zniszczenia. Po usunięciu elektrody dokonywano kontroli USG pod kątem ewentualnego wypływania krwi poza wątrobę lub tworzenia się krwiaka pod torebką narządu. Na miejsce wkłucia zakładano mały opatrunek.

Zdjęcia z przeprowadzanej ablacji termicznej zamieszczone są w Aneksie.

Po stwierdzeniu poprawnego zakończenia procedury ablacyjnej chory był wybudzany i przekazywany na oddział chirurgii. Proces budzenia, ze względu na rodzaj zastosowanego znieczulenia był krótki. Znaczna większość chorych była wypisywana do domu w pierwszej dobie pooperacyjnej, wyjątkiem były osoby, u których stwierdzano wczesne powikłania.

3.3. Metody radiologiczne analizy przedoperacyjnej i pooperacyjnej oceny wyników leczenia

3.3.1 Ultrasonografia

Przebiegowa ultrasonografia pozostaje podstawową metodą przesiewową dla wykrywania i monitorowania zmian ogniskowych w wątrobie [42]. Była również podstawową metodą kontroli przebiegu termoablacji. Wykrycie zmiany ogniskowej w USG każdorazowo wymagało potwierdzenia jej obecności i charakteru w dalszych badaniach obrazujących (tomografia komputerowa, MRI). Ze względu na dużą zależność od badającego i jakości aparatu USG akceptowano wyniki badań USG wykonywanych w innych ośrodkach, jedynie jako podstawę do kierowania chorych na dalsze badania diagnostyczne [42]. Przed każdą sesją termoablacji pacjent miał wykonywane USG mające na celu ustalenie optymalnej techniki zabiegu – ułożenia, sposobu znieczulenia i miejsca wkłuwania elektrody czynnej. W początkowym okresie zarówno do diagnostyki przedoperacyjnej, jak też kontroli przebiegu ablacji termicznej standardowo używano aparatu Sonoline-Prima S (Siemens), od roku 2003 – aparatu Aloka SSD-1400 (Aloka). Oba aparaty wyposażone są w głowice liniowe o częstotliwości 7,5 MHz przeznaczone do detekcji zmian położonych powierzchownie oraz głowice typu *convex* o częstotliwości regulowanej od 2 do 5 MHz (Aloka) i 2,6 do 5 MHz (Sonoline Prima). Częstotliwość pracy głowicy była dostosowywana dynamicznie przez ultrasonografistę biorącego udział w zabiegu w celu optymalnego uwidocznienia zmian. Ultrasonografia używana była również w celu pooperacyjnego diagnozowania ewentualnych powikłań (ropnie, krwiaki) i monitorowania postępu ich leczenia. Wszystkie badania USG oraz asysty przy zabiegach termoablacji były wykonywane przez stały zestaw 3 radiologów.

W roku 2006 rozpoczęto program badania USG z nowymi generacjami kontrastów (Sonoview, Bracco) w celu wczesnej oceny wyników ablacji termicznej, nie ma objął on jednak żadnego z chorych będących podmiotem analizy.

3.3.2 Tomografia komputerowa

Podstawową metodą stosowaną podczas kwalifikacji chorych do zabiegu była wielofazowa tomografia komputerowa. Całość badania (wszystkie zdjęcia lub pliki DICOM) były analizowane wspólnie przez zespół składający się z dwóch radiologów, dwóch chirurgów zajmujących się chirurgią wątroby i trzustki oraz co najmniej jednego onkologa. Akceptowano wyniki badań wykonywanych w różnych ośrodkach, pod warunkiem zachowania minimalnych standardów:

1. grubość warstwy nie mogła przekraczać 5 mm
2. do oceny powinny być dostępne zdjęcia co najmniej 3 faz badania:
 - a. przed podaniem kontrastu jodowego
 - b. w fazie tętniczej
 - c. w fazie wrotnej
3. Badaniem musiała być objęta cała wątroba oraz co najmniej kilkucentymetrowy odcinek aorty i żyły głównej dolnej – dla oceny węzłów chłonnych tej okolicy

W przypadku niespełnienia wyżej wymienionych kryteriów (i braku innych przeciwwskazań do operacji lub termoablacji zmian w wątrobie) chorzy kierowani byli na powtórne badanie TK – najczęściej w Zakładzie Radiologii AM w Gdańsku. Dysponuje on aparatem spiralnym, dwurzędowym Somatom Emotion (Siemens). Wykonywano badania czterofazowe (przed kontrastem, w fazie tętniczej, wrotnej oraz wyrównania). Protokół zakładał rozpoczęcie akwizycji danych w 20 sekund od momentu rozpoczęcia podawania kontrastu do żyły odłokciowej z prędkością 3 ml/s z pompy infuzyjnej (Medtronic) w celu uzyskania fazy tętniczej, 60 sekund od momentu rozpoczęcia podawania kontrastu w celu uzyskania fazy wrotnej oraz 30 sekund później w celu uzyskania obrazów w fazie wyrównania. Jednocześnie podawano 120 - 150 ml kontrastu jodowego, niejonowego, o gęstości 300-350 mg/ml (Iomeron <Bracco>, Ultravist <Schering> i Omnipaque <Nycomed Amersham>). Są to założenia zgodne z podawanymi przez *Kamela i wsp.* [149, 150]. Po roku 2005 korzystano również z wielorzędowego aparatu Siemens Sensation, będącego na wyposażeniu Kliniki Onkologii Akademii Medycznej w Gdańsku. W tym przypadku start akwizycji danych regulowany był automatycznie przez aparat po osiągnięciu określonego stężenia kontrastu w pniu trzewnym (dla fazy tętniczej) i żyły wrotnej (dla fazy wrotnej). W określonych sytuacjach (dotyczy to głównie diagnostyki raka wątrobowokomórkowego i przerzutów raka jasnokomórkowego nerki) w aparatach wielorzędowych dokonywano dwukrotnej akwizycji danych w fazie tętniczej (tzw. wczesna i późna faza tętnicza), jak to opisano w [243].

Badanie za pomocą tomografii komputerowej było również podstawową metodą oceny doszczętności zabiegu ablacji termicznej (według protokołu).

3.3.3 Tomografia rezonansu magnetycznego (MRI)

Tomografia rezonansu magnetycznego jest uznawana przez wielu badaczy za obdarzoną większą czułością i swoistością w porównaniu z klasyczną oraz spiralną tomografią komputerową [29, 42, 164]. Niewielka różnica czułości oraz mała dostępność aparatury pozwalającej na diagnostykę zmian ogniskowych w wątrobie spowodowała, iż w przedstawianym materiale wykorzystywana była ona rutynowo jedynie w przypadkach wątpliwości diagnostycznych. Wskazaniem do jej stosowania była również stwierdzana nadwrażliwość na kontrast

jodowy. W roku 2006 rozpoczęto stosowanie kontrastów hepatotropowych w diagnostyce przerzutów raka jelita grubego i raka wątrobowokomórkowego, nie były one jednak stosowane u żadnego z chorych będących podmiotem analizy.

Badania MRI były wykonywane w dwóch ośrodkach – Zakładzie Radiologii AM w Gdańsku (Philips Eclipse, 1,5T) oraz, po nienaprawialnej awarii cewki stosowanej do obrazowania wątroby w tym ośrodku - w NZOZ Pomorskie Centrum Medyczne EUROMEDIC (Polanki 117, 80-305 Gdańsk). Podobnie jak w przypadku badania TK obrazy diagnostyczne (zdjęcia lub pliki DICOM) były oceniane wspólnie przez co najmniej dwóch stałych radiologów mających doświadczenie w opisywaniu MRI, dwóch chirurgów zajmujących się chirurgią wątroby i onkologa. Standardowo oceniane były sekwencje T1, T2 przed i po kontraście gadolinowym, w uzasadnionych przypadkach również sekwencje z supresją tłuszczu. Ocena była przeprowadzana zgodnie z kryteriami dostępnymi w literaturze [65, 84, 194, 187].

3.4 Akwizycja danych

Dane wszystkich chorych leczonych za pomocą termoablacji były gromadzone prospektywnie zgodnie z wskazaniami wynikającymi z analiz przeżycia chorych z przerzutami do wątroby dostępnych w literaturze [21, 144, 240, 276, 287, 309].

Do analizy przyjęto następujące dane przedoperacyjne:

1. płeć
2. wiek
3. wydolność ogólna w skali ECOG (WHO)
4. odstęp czasowy pomiędzy usunięciem ogniska pierwotnego a pojawieniem się przerzutów
5. odstęp czasowy pomiędzy usunięciem ogniska pierwotnego a termoablacją
6. liczba i wielkość zmian
7. poziom CEA
8. odpowiedź na chemioterapię (remisja, stabilizacja, progresja) bezpośrednio przed ablacją

oraz zebrane po zabiegu:

1. doszczętność zniszczenia ognisk (i czas do wznowy)
2. pojawienie się wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych ognisk choroby (progresja)
3. poziom CEA 4-6 tygodni po ablacji
4. wyniki badań obrazowych mające ocenić efekty przeprowadzonej ablacji termicznej

Pooperacyjne badania obrazowe prowadzone były według następującego schematu:

- 4-6 tygodni po zabiegu wielofazowa tomografia komputerowa lub tomografia MRI - jeśli były cechy niedoszczętności ablacji i nie było przeciwwskazań do kolejnej ablacji chory był kierowany na powtórny zabieg
- 4 miesiące od zabiegu kolejna wielofazowa tomografia komputerowa lub tomografia MRI – jeśli były cechy niedoszczętności ablacji i nie było przeciwwskazań do kolejnej ablacji chory był kierowany na powtórny zabieg
- Kontrola USG po trzech dalszych miesiącach
- Kontrola TK lub MRI co 6 miesięcy, USG co 3 miesiące

Zgromadzone dane były poddane analizie statystycznej z pomocą programu Statistica w wersji 7.1 (Statsoft Inc.)

3.5 Metody analizy statystycznej

Dane dotyczące chorych przechowywane były w arkuszu kalkulacyjnym Gnumeric a następnie, po dokonanej ręcznie, wstępnej analizie dotyczącej rodzaju nowotworu (przerzut raka jelita grubego) i zastosowanej chemioterapii, były zaimportowane do pakietu Statistica w wersji 7.1 (Statsoft Inc.). Otrzymane tabele danych w całości przedstawiono w Aneksie.

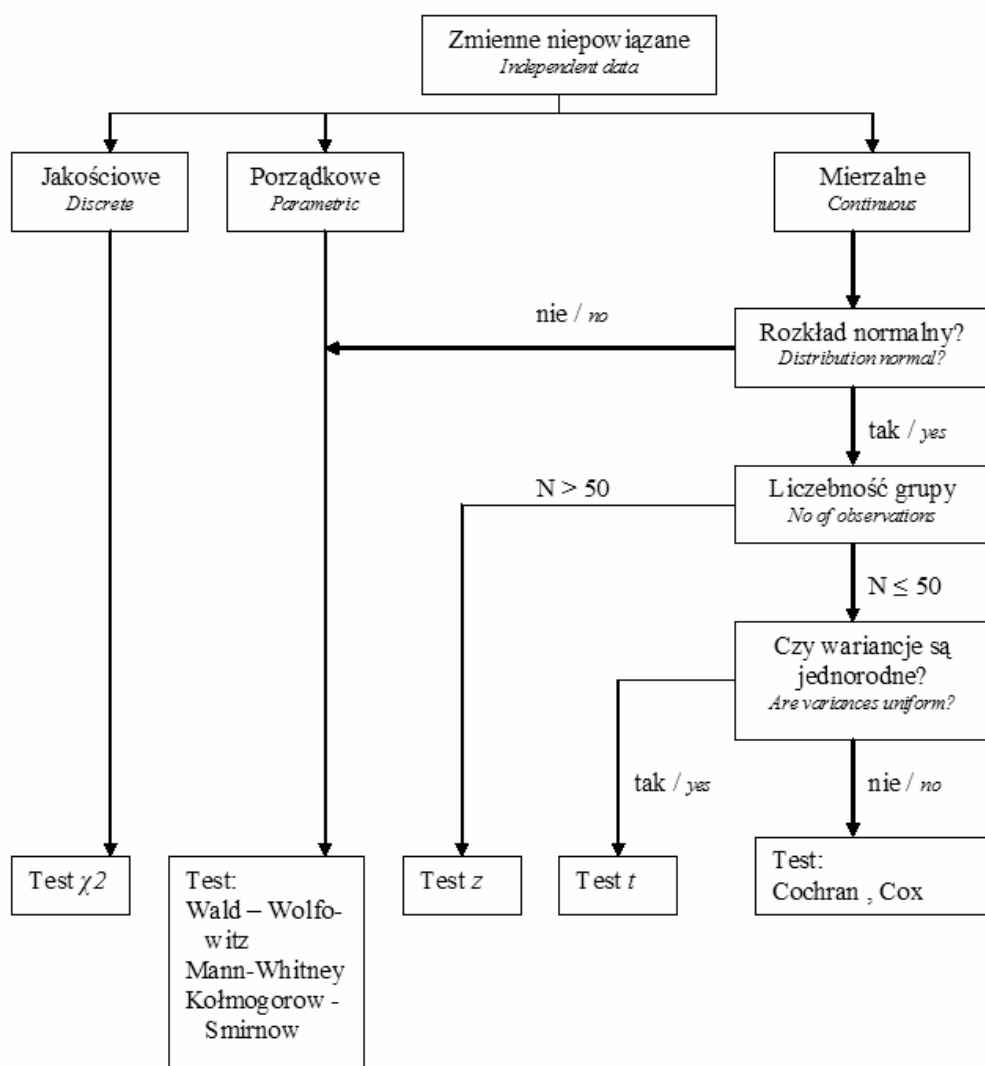
Zgodność rozkładu danej cechy z rozkładem normalnym sprawdzano stosując testy *Liliefors'a* i *Shapiro-Wilka*.

Do analizy czasu przeżycia wykorzystano metodę *Kaplana-Meiera* a jej wyniki przedstawiono graficznie w postaci wykresów czasu przeżycia względem skumulowanej proporcji przeżywających.

Do porównania funkcji przeżycia względem pewnych parametrów (w dwóch grupach) używano testu *Wilcoxona* według *Gehena* oraz *Peto i Peto* a także *log-rank*. Testy te weryfikują hipotezę zerową o braku ogólnych różnic między dwiema funkcjami przeżycia.

Do oceny skorelowania zmiennych niezależnych z czasami przeżycia używano testów wykorzystujących modele regresji. W niniejszym opracowaniu podstawową metodą statystyczną do oceny danych parametrycznych był model regresji liniowej zaś dla grupy nieparametrycznej - model proporcjonalnego hazardu *Coxa*.

W celu porównania zmiennych niepowiązanych stosowano algorytm zaproponowany przez mgra Andrzeja Stanisza z Zakładu Biostatystyki i Informatyki Medycznej Collegium Medicum UJ w Krakowie (Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Andrzej Żarnecki, ryc 5, za www.mp.pl/artykuly/index.php?lid=356)



Ryc. 5. Algorytm stosowania metod porównywania grup danych

Fig. 5. Algorithm of statistical analysis

4. Wyniki

4.1 Wyniki wczesne

Wykonano łącznie 186 zabiegów ablacji termicznej guzów u 95 chorych. Nie obserwowano zgonów okołoperacyjnych (śmiertelność 0%). Jedna chora z pojedynczym małym ogniskiem przerzutowym w wątrobie zmarła w drugim miesiącu po termoablacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tym przypadku niewydolność mięśnia sercowego była przyczyną dyskwalifikacji pacjentki od zabiegu operacyjnego – resekcji wątroby. Nie stwierdzono związku pomiędzy wykonanym zabiegiem a zgonem – przebieg okołoperacyjny był prawidłowy, powrót chorej do naturalnej dla niej aktywności nastąpił w pierwszej dobie pooperacyjnej i nie zgłaszała ona następnie żadnych dolegliwości związanych z przebyciem termoablacji.

Obserwowano 1 ciężkie powikłanie (1,05% chorych i 0,54% zabiegów) – jatrogenne uszkodzenie poprzecznicy przylegającej do guza i spowodowany tym ropień wątroby i wewnątrzbrzuszy. Do powstania tego powikłania doszło w początkowym okresie stosowania metody. Udało się doprowadzić do wyleczenia zmian ropnych u tej chorej, tym niemniej doszło do akceleracji procesu nowotworowego w obrębie wątroby, który był przyczyną jej zgonu.

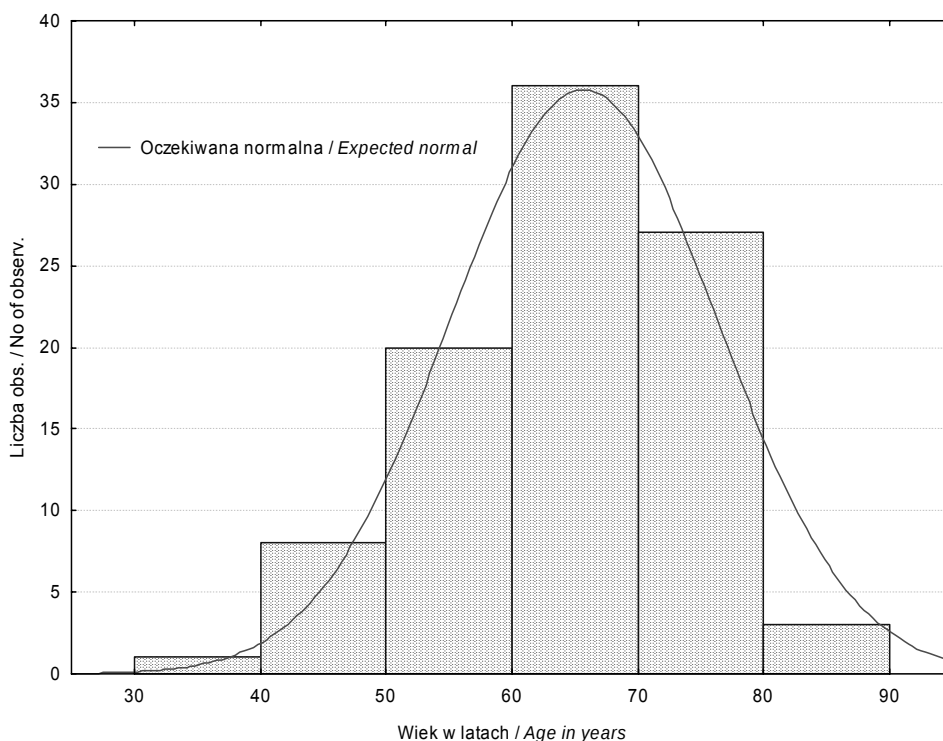
Powikłania lekkie w postaci silnych dolegliwości bólowych wymagających parenteralnego podawania leków przeciwbólowych przez ponad 24 godziny wystąpiły u 7 chorych (7,4% pacjentów, 3,75% zabiegów). Były one we wszystkich przypadkach związane z podtorebkowym położeniem co najmniej jednej zmiany poddawanej termoablacji. Sześciu chorych, po włączeniu, przez specjalistów w tym zakresie, adekwatnego leczenia przeciwbólowego, obejmującego w swym spektrum także leki z grupy trójcyklicznych przeciwdepresyjnych (TCA) i karbamazepinę mogło zostać wypisanych do domu w trzeciej dobie po zabiegu. Nie mieli oni dolegliwości już podczas pierwszej wizyty kontrolnej 4 do 6 tygodni po termoablacji. Jeden z chorych, ze względu na uporczywość bólu, wymagał czterokrotnej blokady nerwu międzyżebrowego. Jego leczenie w pierwszej fazie wymagało podawania opioidów, gdyż standardowe leczenie przeciwbólowe za pomocą paracetamolu i niesterydowych leków przeciwzapalnych (NSAID) było nieskuteczne. U chorego tego konieczne było przedłużenie leczenia stacjonarnego do 5 dób – wykonana w trzeciej dobie blokada nerwu międzyżebrowego za pomocą mieszanki 0,5% Lidokainy w połączeniu z 0,25% Bupivacainą spowodowało przerwanie łuku odruchowego i umożliwiło kontrolę bólu za pomocą nieopiodowych leków przeciwbólowych w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Blokady były stosowane jeszcze trzykrotnie – w odstępach 24-godzinnych. Pewien wpływ na sposób postępowania z tym chorym miało jego nastawienie do leczenia – wiedząc o zaawansowanej (tak przekazano mu wiadomość o stanie zdrowia w Poradni Onkologicznej) chorobie nowotworowej „oczekiwał” on wystąpienia bólu i bardzo sugestywnie demonstrował każdy jego objaw. Wydaje się, iż wdrożenie leczenia za pomocą leków przeciwdepresyjnych miało znaczący wpływ na całkowite ustąpienie dolegliwości w przeciągu 3 tygodni.

U większości chorych (56/95, 58,9%) zaobserwowano również działanie niepożądane w postaci zwwyżki ciepłoty ciała do maksimum 38°C po co najmniej jednej sesji termoablacji. Czas trwania stanów podgorączkowych wahał się od 7 do 14 dni i, jeśli nie były połączone z dreszczami, traktowane były jako odpowiedź ustroju na wykonany zabieg. U żadnego z cho-

rych, u których zwiększona temperatura nie była powiązana z dreszczami, nie znaleziono cech infekcji. Leczenie u wszystkich chorych polegało na podawaniu paracetamolu i dokładnej samoobserwacji.

4.2 Analiza populacyjna

Analizie poddano 95 osób leczonych za pomocą termoablacji połączonej z „klasyczną” chemioterapią (5-FU+LV) z powodu przerzutów rak jelita grubego do wątroby. W chwili ukończenia badania 63 chorych (66,3%) zmarło, 32 (33,7%) pozostawało przy życiu. Średnia czasu pomiędzy pierwszą termoablacją a zakończeniem obserwacji wyniosła 18,49 ($\pm 10,62$) miesięcy, natomiast liczona od rozpoznania przerzutów w wątrobie – 24,24 ($\pm 10,49$) miesięcy. Wiek leczonych wahał się od 38 do 85 lat (średnio 65,89). Rozkład wiekowy próby nie odbiegał od normalnego, co zostało potwierdzone testem *Liliefors'a* i *Shapiro-Wilka* (ryc. 6).



Ryc. 6. Rozkład wieku badanej populacji

Fig. 6. Patient's age distribution.

Jeden rok od pierwszego zabiegu ablacji termicznej przeżyło 67 chorych (70,5%), a od rozpoznania przerzutów do wątroby 87 pacjentów (91,6%). Wśród 88 osób obserwowanych ponad 2 lata od zabiegu – 24 miesiące przeżyło 22 (25%). Sześciu chorych przeżyło ponad 3 lata od pierwszej ablacji a jeden pozostaje w obserwacji 5 lat od ablacji.

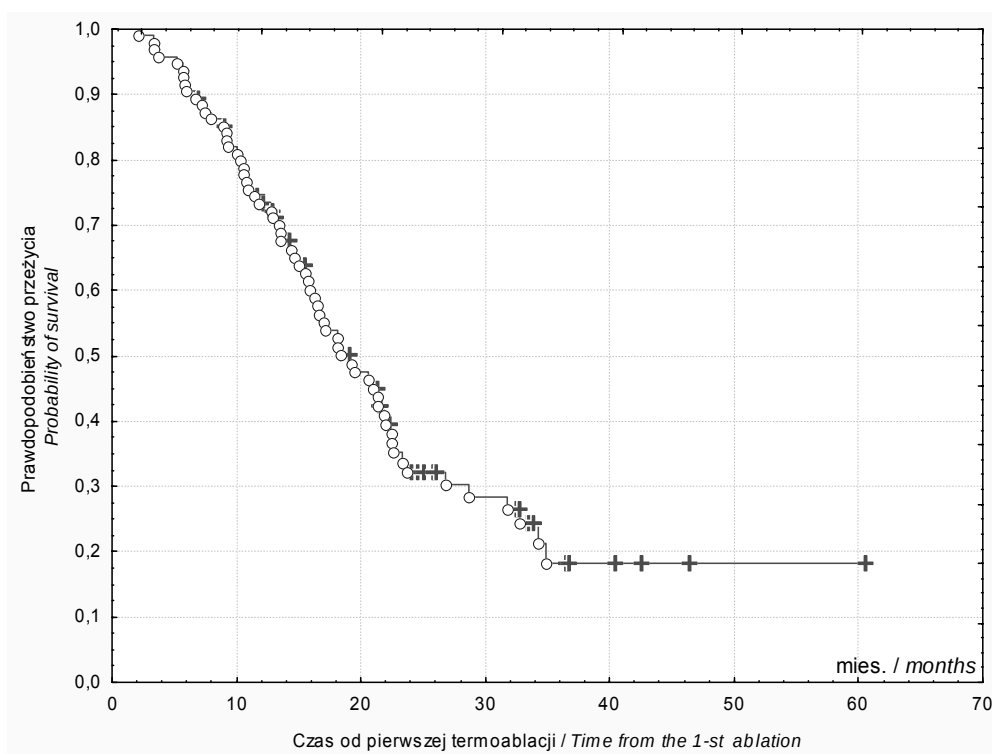
Wyniki obserwowanych przeżyć 1, 2, 3 i 4-letnich przedstawiono w tabeli 4.

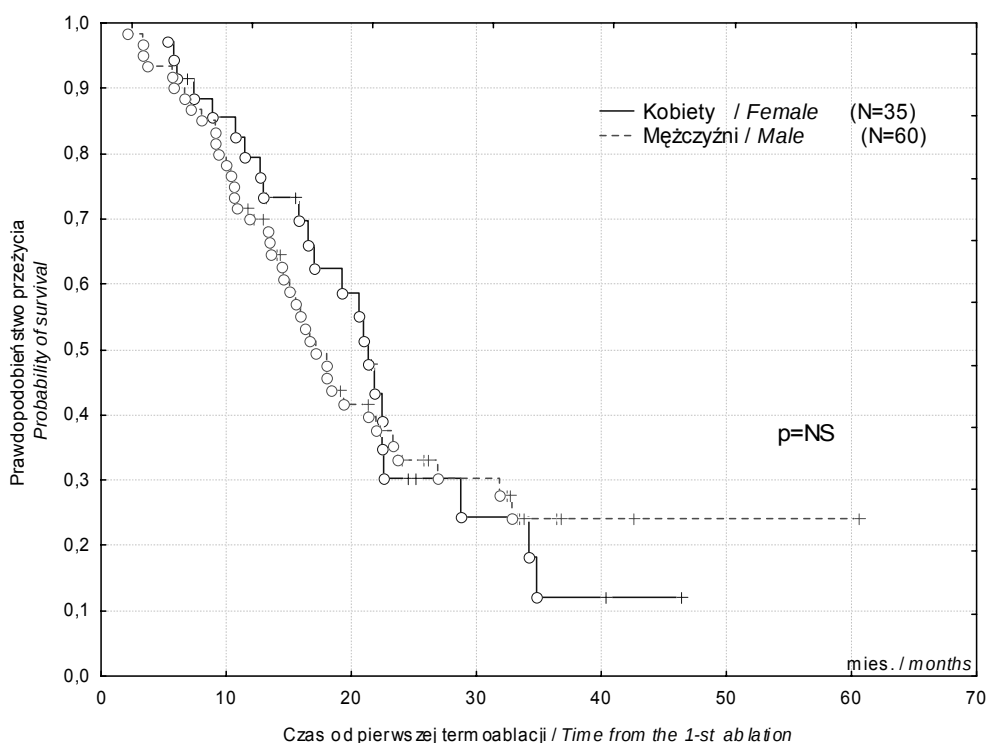
Tab. 4. Obserwowane przeżycia 1, 2, 3 i 4 – letnie

Tab. 4. Observed 1, 2, 3 and 4 years survival

Lata przeżyte <i>Survived years</i>	1		2		3		4	
Od: <i>From the:</i>	N	%	N	%	N	%	N	%
Pierwszej ablacji <i>First ablation</i>	67	70,5	22	25,0	6	8,4	1	6,2
Rozpoznania choroby <i>Diagnosis</i>	87	91,6	41	44,6	15	19,5	3	5,4

Mediana czasu przeżycia liczona metodą *Kapłana-Meiera* dla całej populacji badanych chorych wyniosła 18,49 miesiąca od pierwszej termoablacji (ryc. 7). Była ona dłuższa wśród kobiet niż mężczyzn (21,08 vs 16,99 miesiąca), tym niemniej nie była to zależność znamien-
na statystycznie (ryc. 8).

Ryc. 7. Krzywa przeżycia wg *Kapłana-Meiera* dla całej populacji – liczona od pierwszej koagulacji termicznejFig. 7. Survival probability plot (*Kaplan-Meier*) measured from the first thermal ablation for the whole population

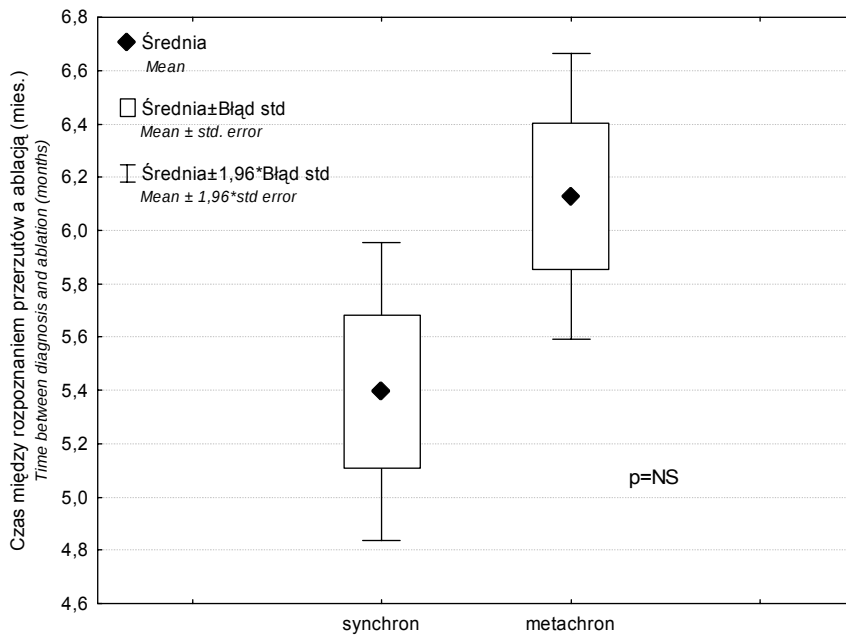


Ryc. 8. Krzywe przeżycia wg *Kapłana-Meiera* dla całej kobiet i mężczyzn – liczone od pierwszej koagulacji termicznej

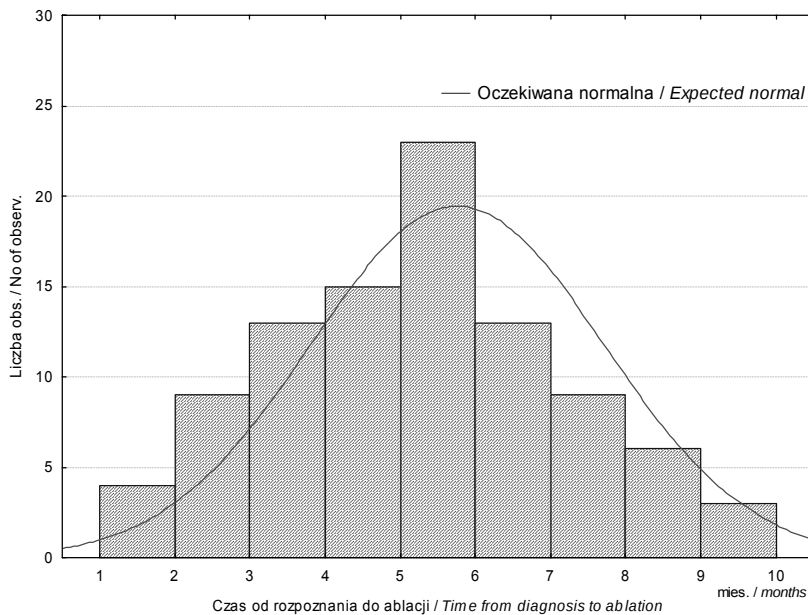
Fig. 8. Survival probability plots (*Kaplan-Meier*) measured from the first thermal ablation for women and men

Z różnych względów w tym wynikających z leczenia onkologicznego oraz organizacyjnych i wdrożenie leczenia ablacją termiczną następowało od 2 do 10, średnio 5,76 ($\pm 1,96$) miesięcy od momentu rozpoznania obecności przerzutów w wątrobie. Zbadano, czy chorzy ze zmianami synchronicznymi mają inny przeciętny okres oczekiwania od osób ze zmianami rozpoznawanymi w pewnym okresie od pierwotnej operacji leczącej nowotwór jelita grubego (metachronicznymi). Mogłoby to przekładać się na wyniki leczenia za pomocą ablacji termicznej. Nie wykryto istotnych statystycznie zależności pomiędzy badanymi parametrami. W grupie osób z przerzutami synchronicznymi odstęp czasowy wynosił średnio 5,4 ($\pm 1,98$), (2–9) miesiąca zaś dla grupy osób z przerzutami metachronicznymi – 6,13 ($\pm 1,87$), (2–10) miesiąca. Różnice te nie były istotne statystycznie ($p=0,067$) w teście *t-Studenta* – ryc. 9 (w opisie: *synchron* – zmiany synchroniczne, *metachron* – metachroniczne).

Dla celów analizy statystycznej sprawdzono rozkład przerw pomiędzy rozpoznaniem przerzutów w wątrobie a pierwszą termoablacją. Rozkład czasów wpływających pomiędzy rozpoznaniem a ablacją nie odbiegał od normalnego (ryc. 10).

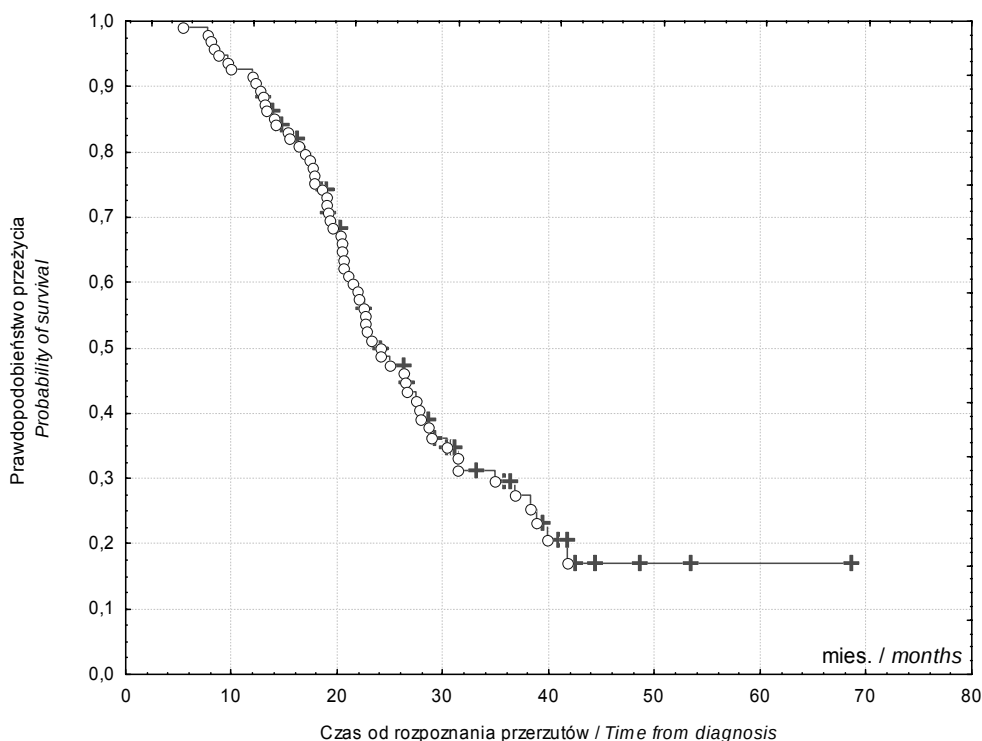


Ryc. 9. Zależność czasu oczekiwania na ablację termiczną od momentu wykrycia przerzutów
 Fig. 9. Correlation between waiting time and time of metastases discovery



Ryc. 10. Rozkład czasów oczekiwania na ablację termiczną – cała populacja
 Fig. 10. Distribution of the waiting times for the whole population

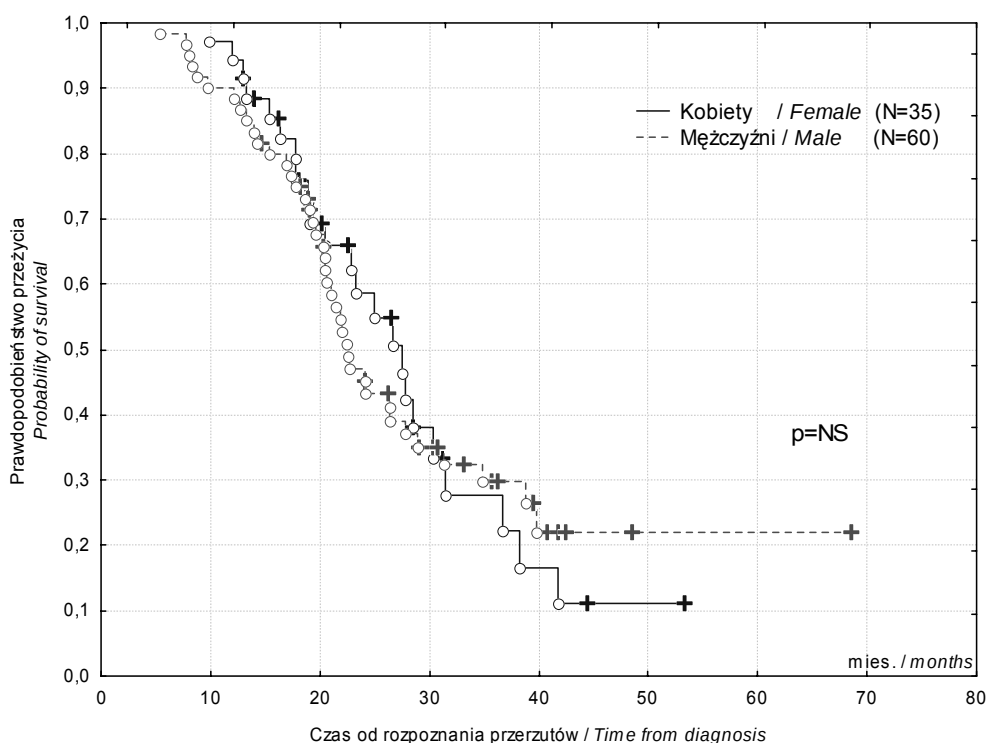
Mediana czasu przeżycia chorych od chwili wykrycia przerzutów wyniosła 24,00 miesiące (u kobiet – 26,76, u mężczyzn – 22,56 miesiąca) – ryc. 11. Różnica czasów przeżycia kobiet i mężczyzn nie była istotna statystycznie (ryc. 12) w teście *Wilcoxon-Peto-Peto* ($p=0,46$), *Wilcoxon-Gehana* ($p=0,40$) i *log-rank* ($p=0,84$).



Ryc. 11. Krzywa przeżycia wg *Kapłana-Meiera* dla całej populacji – liczona od czasu rozpoznania przerzutów w wątrobie

Fig. 11. Survival probability plot (*Kaplan-Meier*) measured from the time of hepatic metastases discovery for the whole population

W pierwszym okresie od rozpoznania zaznaczała się przewaga prawdopodobieństwa przeżycia wśród kobiet. Trwała ona do około 30 miesięcy od wykrycia przerzutów, później prawdopodobieństwo przeżycia dla mężczyzn było wyższe. 40 miesięcy od rozpoznania prawdopodobieństwo przeżycia mężczyzn było dwukrotnie wyższe niż kobiet (22% i 11%), jednakże do tego momentu dożyło tylko 9 osób – 6 mężczyzn i 3 kobiety.



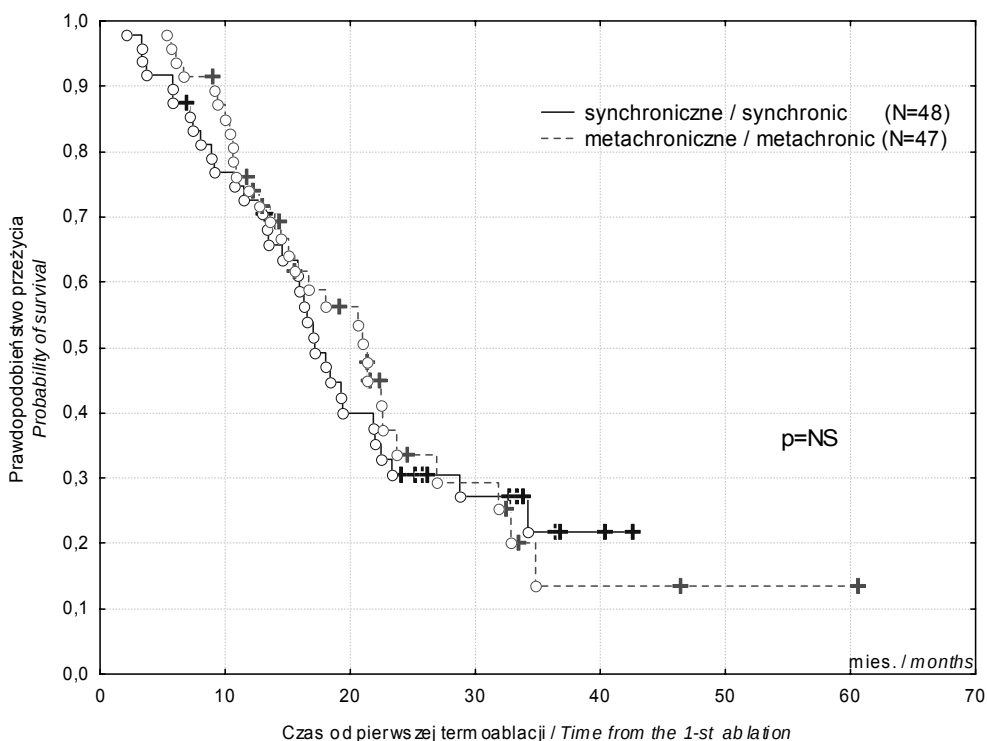
Ryc. 12. Krzywe przeżycia wg *Kapłana-Meiera* dla całej kobiet i mężczyzn – liczone od rozpoznania przerzutów w wątrobie

Fig. 12. Survival probability plots (*Kaplan-Meier*) measured from the first thermal ablation for women and men

4.3 Analiza przeżycia w zależności od czasu pomiędzy pierwotną operacją a ujawnieniem przerzutów w wątrobie

W grupie badanej było 48 (50,53%) osób, u których obecność przerzutów stwierdzono podczas pierwotnego zabiegu operacyjnego związanego z resekcją ogniska w jelicie grubym lub przed nim (synchroniczne) oraz 47 (49,47%) osób ze zmianami odległymi obserwowanymi po operacji jelitowej (metachroniczne). W pierwszej grupie w chwili zakończenia obserwacji żyło 15 chorych (31,25%), w drugiej 17 (36,17%). Mediana czasu przeżycia dla chorych ze zmianami synchronicznymi wyniosła 17,11 miesiąca od pierwszej ablacji, dla osób ze zmianami metachronicznymi - 21,03 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia zostało graficznie przedstawione (krzywe *Kapłana-Meiera*) na ryc. 13. Analiza wykresu wskazuje na początkową przewagę prawdopodobieństwa przeżycia u chorych ze zmianami metachronicznymi, w późniejszym okresie większe prawdopodobieństwo przeżycia występuje wśród chorych z przerzutami odkrywanyymi w czasie pierwotnej operacji.

Analiza porównawcza obu grup nie wykazała jednak istotnej różnicy w czasie ich przeżycia przy zastosowaniu testu *Wilcoxon-Gehana* ($p=0,475$), *Wilcoxon-Peto-Peto* ($p=0,51$) oraz *log-rank* ($p=0,8$) – ryc. 13.

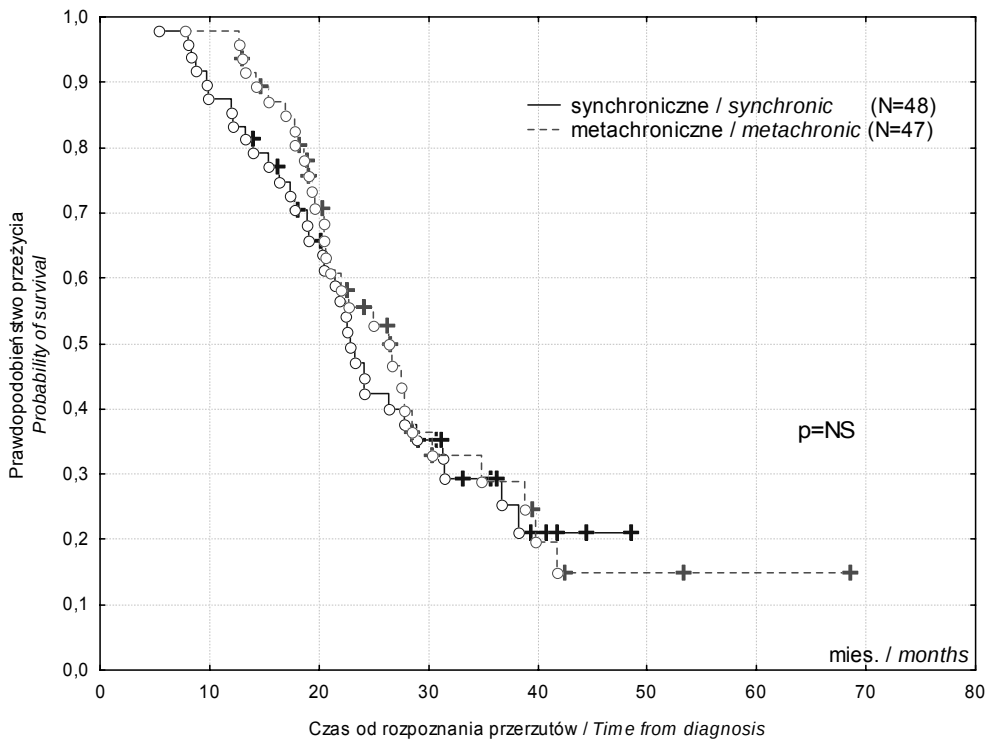


Ryc. 13. Prawdopodobieństwo przeżycia liczone od pierwszej ablacji termicznej w zależności od czasu rozpoznania przerzutów względem pierwotnej operacji

Fig. 13. Survival probability plots (Kaplan-Meier) from the first thermal ablation: synchronic vs. metachronic liver metastases

Dokonano analizy czasów przeżycia chorych licząc od momentu pojawienia się przerzutów. Mediana tak liczonego czasu przeżycia dla osób ze zmianami synchronicznymi wynosi 22,57 miesiąca a dla zmian metachronicznych – 26,24 miesiąca. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia pokazano na ryc. 14. Porównanie przeżycia za pomocą testu *Wilcoxon-Gehana* nie wykazała istotnych różnic także przy tym sposobie analizy ($p=0,34$). Także test *Wilcoxon-Peto-Peto* ($p=0,41$) oraz *log-rank* ($p=0,67$) nie potwierdziły statystycznej zależności pomiędzy czasem rozpoznania przerzutów w wątrobie względem pierwotnej operacji raka jelita grubego a szansą przeżycia.

Analiza krzywych wskazuje na nieco większą przewagę prawdopodobieństwa przeżycia w grupie osób ze zmianami metachronicznymi w początkowym okresie, później krzywe nakładają się na siebie.



Ryc. 14. Prawdopodobieństwo przeżycia liczone od rozpoznania w zależności od czasu rozpoznania przerzutów względem pierwotnej operacji

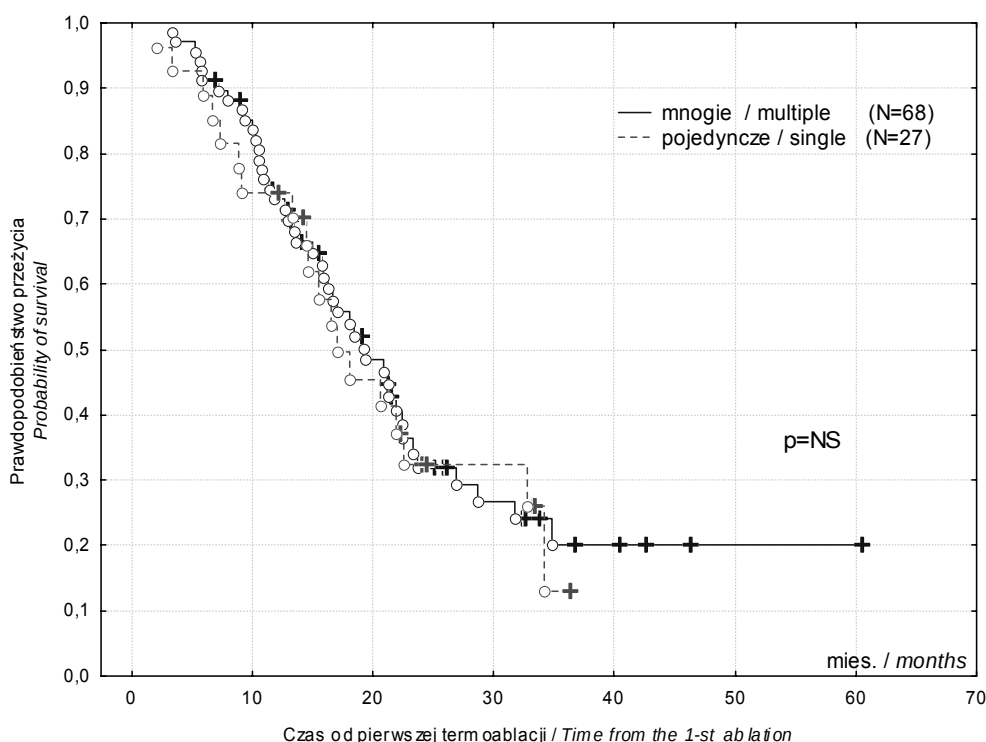
Fig. 14. Survival probability plots (Kaplan-Meier) from the diagnosis: synchronic vs. metachronic liver metastases

4.4 Analiza przeżycia w zależności od liczby i wielkości ognisk

W materiale było 27 osób z pojedynczym ogniskiem w chwili kwalifikacji do termoablacji, w 68 przypadkach zmiany przerzutowe były mnogie (2–6), średnio $3,09 (\pm 1,07)$. W trakcie leczenia u 11 osób z pojedynczymi zmianami (40,7%) doszło do pojawienia się kolejnych ognisk w wątrobie. Czas do ich wykrycia wahał się od 1 do 20 miesięcy od terminu ablacji – średnio $7,63 (\pm 6,18)$. Nowe ogniska pojawiły się również u 40 osób zakwalifikowanych do termoablacji z powodu zmian mnogich (58,8%). W tej grupie chorych czas od termoablacji do pojawienia się nowych ognisk wyniósł 1 – 26 miesięcy, średnio $5,00 (\pm 4,93)$. Różnica częstości pojawiania się nowych ognisk w wątrobie ani czas ich wykrycia pomiędzy osobami z pierwotnie pojedynczymi i mnogimi ogniskami w wątrobie nie miała cech istotności statystycznej.

Pośród osób z pierwotnie pojedynczymi zmianami w czasie obserwacji zmarło 19 chorych (70,3%), 8 (29,7%) pozostaje przy życiu. Mediana czasu przeżycia w tej grupie wyniosła 16,5 miesiąca od pierwszej ablacji, średni czas przeżycia to $18,00 \pm 9,91$ miesiąca. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia z powodu zmian mnogich przeżyli średnio $18,68 (\pm 10,96)$ miesiąca. Zmarło 44 z nich (64,7 %), a mediana czasu przeżycia wyniosła 16,1 mie-

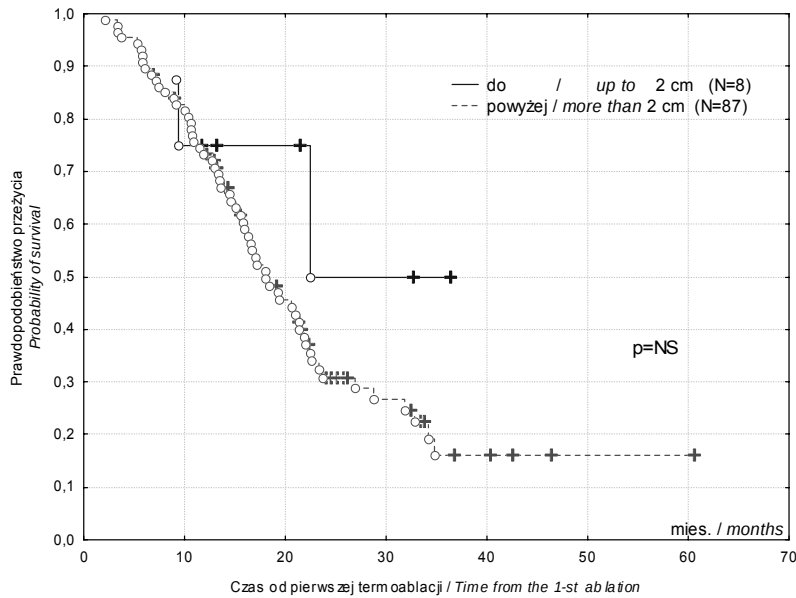
siąca. Nie znaleziono różnic statystycznych pomiędzy przeżyciem w grupie osób zakwalifikowanych do leczenia termoablacją z powodu zmian pojedynczych i mnogich (ryc. 15). Potwierdzają to testy *Wilcoxon-Gehana* ($p=0,66$), *Wilcoxon-Peto-Peto* ($p=0,65$) oraz *log-rank* ($p=0,75$)



Ryc. 15. Prawdopodobieństwo przeżycia liczone od pierwszej ablacji termicznej w zależności od liczby zmian (pojedyncze – mnogie)

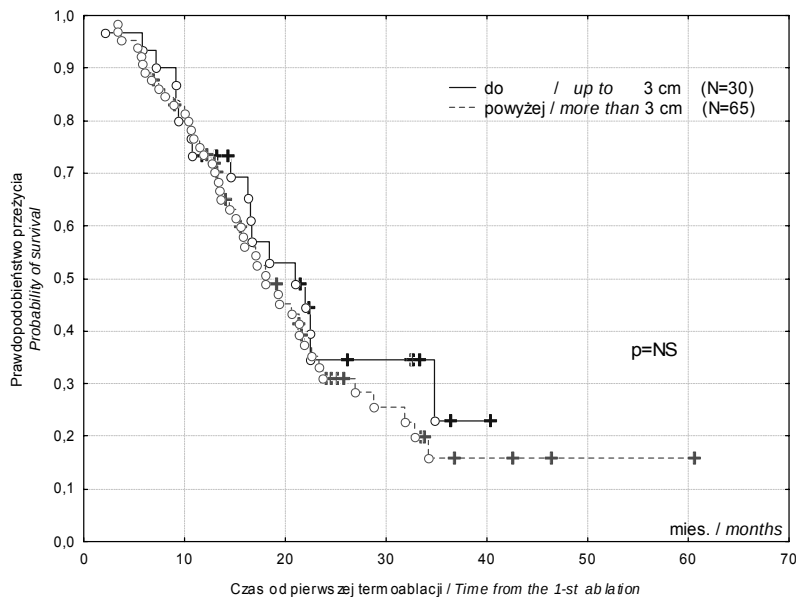
Fig. 15. Survival probability plots (Kaplan-Meier) from the first ablation: single vs. multiple liver metastases

Do termoablacji kwalifikowano zmiany o wielkości 13 – 90 mm, średnio 41,60 ($\pm 15,96$) mm). Największy wymiar największego guza do 20 mm znaleziono u 8 chorych, do 30 mm u 30 z 95 pacjentów (32%). Guzy o średnicy 30 – 50 mm były powodem ablacji u 44 osób (46%), 21 guzów (22%) miało średnicę ponad 50 mm. Analiza zależności pomiędzy wielkością największego ogniska a długością czasu przeżycia wykazała istotny statystycznie związek między nimi (metoda: regresja proporcjonalnego hazardu *Coxa*, $p=0,0275$). Nie udało się jednak ustalić wartości granicznej wielkości guza wiążącej się z mniej korzystnym rokowaniem (ryc. 16 – 19 na następnych stronach). W każdej analizie widoczna jest przewaga wyników leczenia mniejszych guzów, tym niemniej wartości te nie spełniają warunków istotności statystycznej.



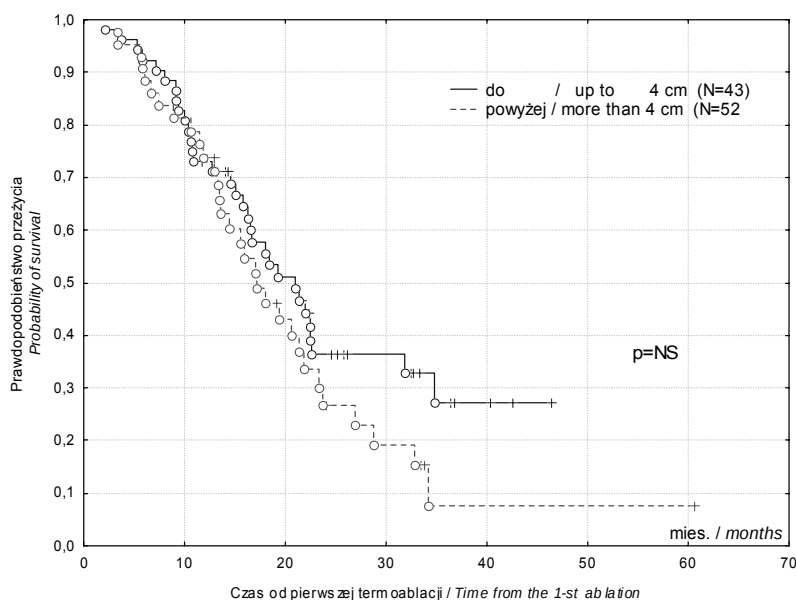
Ryc. 16. Prawdopodobieństwo przeżycia liczone od pierwszej ablacji termicznej w zależności od wielkości największej zmiany – do 2 cm

Fig. 16. Survival probability plots from the first ablation: largest lesion diameter up to 2 cm



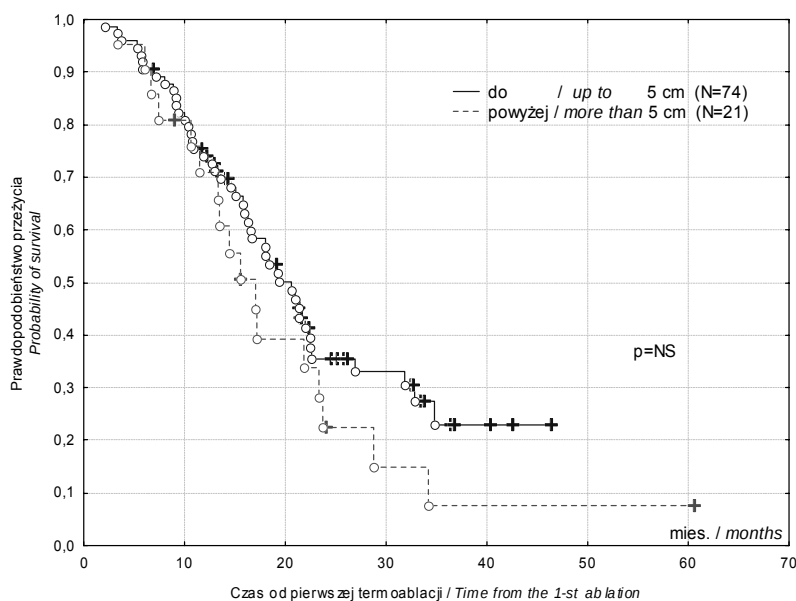
Ryc. 17. Prawdopodobieństwo przeżycia liczone od pierwszej ablacji termicznej w zależności od wielkości największej zmiany – do 3 cm

Fig. 17. Survival probability plots from the first ablation: largest lesion diameter up to 3 cm



Ryc. 18. Prawdopodobieństwo przeżycia liczone od pierwszej ablacji termicznej w zależności od wielkości największej zmiany – do 4 cm

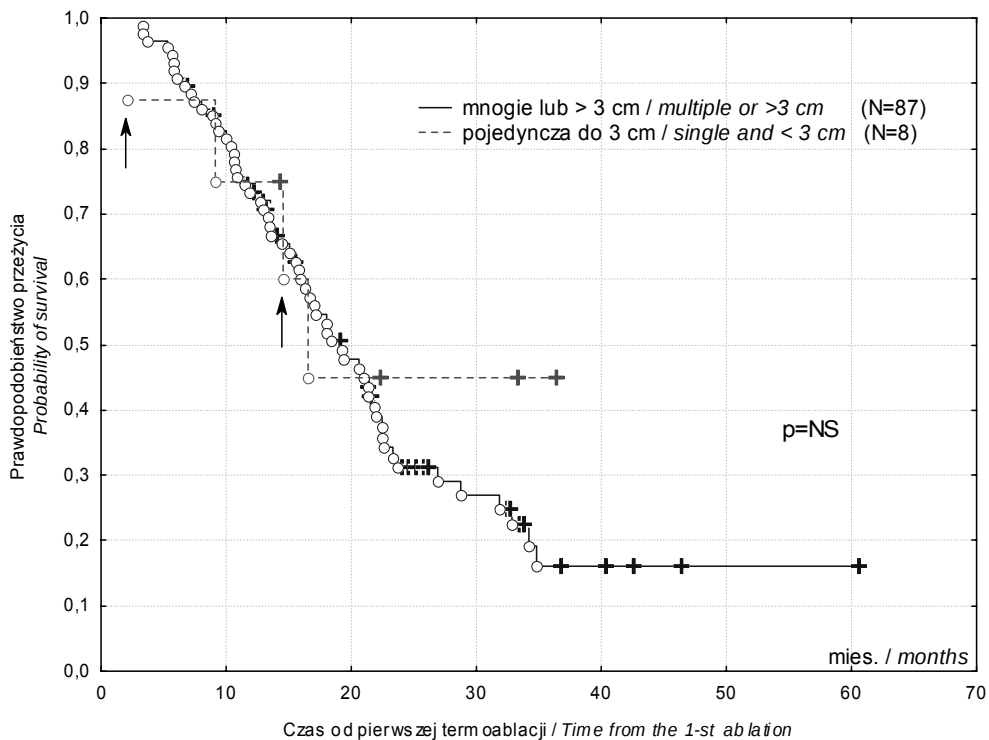
Fig. 18. Survival probability plots from the first ablation: largest lesion diameter up to 4 cm



Ryc. 19. Prawdopodobieństwo przeżycia liczone od pierwszej ablacji termicznej w zależności od wielkości największej zmiany – do 5 cm

Fig. 19. Survival probability plots from the first ablation: largest lesion diameter up to 5 cm

Wyselekcjonowano grupę 8 pacjentów w chwili kwalifikacji do termoablacji mających 1 zmianę o średnicy maksymalnie 3 cm. Nowe ogniska w wątrobie były widoczne u 3 (37,5%) chorych po 1, 5 i 9 (średnio 5) miesiącach od pierwszej termoablacji. Mediana czasu przeżycia wśród tych chorych wyniosła 15,57 miesiąca, średnia – 18,59 ($\pm 11,64$), podczas gdy w pozostałej populacji badanej 16,26 miesiąca, średnia 18,48 ($\pm 10,60$). Różnice nie miały cech istotności statystycznej. Prawdopodobieństwo przeżycia wg *Kapłana-Meiera* dla tych chorych przedstawiono na ryc. 20.



Ryc. 20. Prawdopodobieństwo przeżycia liczone od pierwszej ablacji termicznej dla pojedynczej zmiany do 3 cm i pozostałych

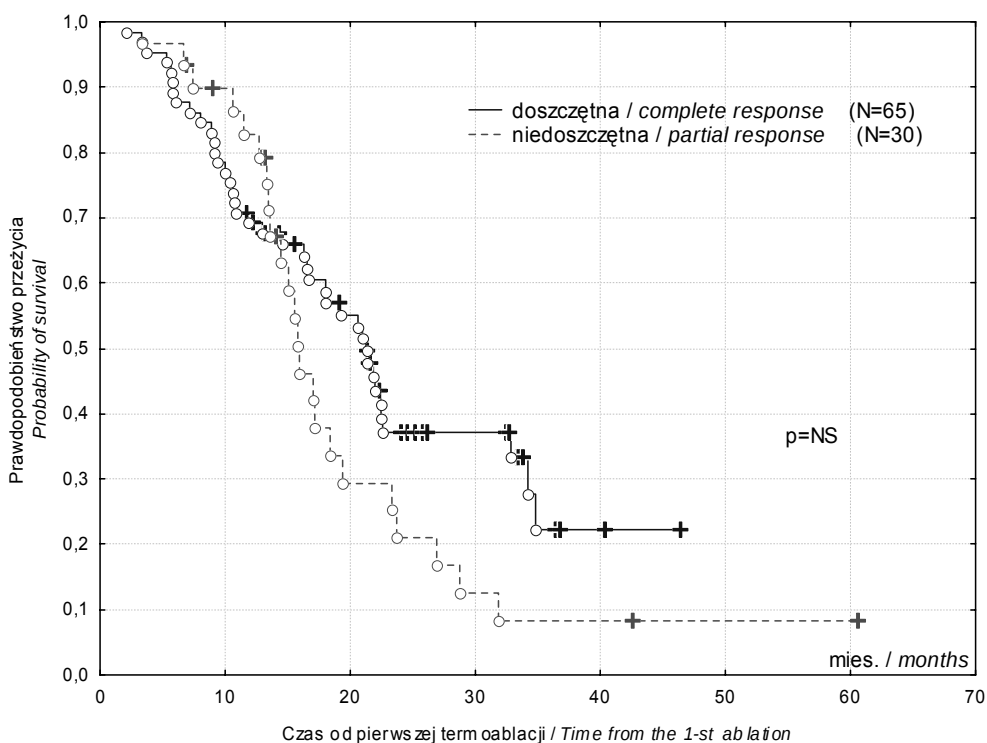
Fig. 20. Survival probability plots from the first ablation: single lesion with largest diameter up to 3 cm vs. other

Dwoje z chorych z pojedynczymi małymi zmianami w wątrobie (oznaczone na wykresie strzałkami) zmarło z przyczyn nie związanych z chorobą nowotworową ani jej leczeniem (powodem odstąpienia od resekcji wątroby było wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe).

Dokonano analizy wpływu sumy średnic wszystkich ognisk nowotworowych w wątrobie chorego na jego przeżycie. Suma średnic zmian przerzutowych wahała się od 16 do 240 mm, średnio 76,98 ($\pm 40,90$) mm. Stwierdzono lepsze wyniki leczenia dla chorych z mniejszym zajęciem wątroby, zależność ta nie miała cech istotności statystycznej (metoda: regresja proporcjonalnego hazardu *Coxa*, $p=0,056$).

4.5 Analiza przeżycia w zależności od powstania wznowy miejscowej i/lub nowych ognisk w wątrobie

U 30 z 95 (31,6%) chorych zaobserwowano wznowę w co najmniej jednym ognisku poddawanym uprzednio ablacji. W 16 przypadkach wzmocnienie kontrastowe świadczące o niedoszczętności zabiegu stwierdzono w czasie pierwszego badania kontrolnego po 1 miesiącu. Średni czas do wykrycia wznowy miejscowej wynosił $3,43 \pm 2,9$ miesiąca (1–12 miesięcy). Było to w większości przypadków wskazanie do powtórnego zabiegu w celu jego uradkowania. Analizowano wpływ pojawienia się wznowy w miejscu termoablacji na długość przeżycia chorych. Krzywa przeżycia dla osób po a priori radykalnej ablacji wydaje się przebiegać bardziej korzystnie, tym niemniej ta zależność nie ma cech istotności statystycznej ($p=0,57$ w teście *Wilcoxon-Gehana*, ryc. 21).

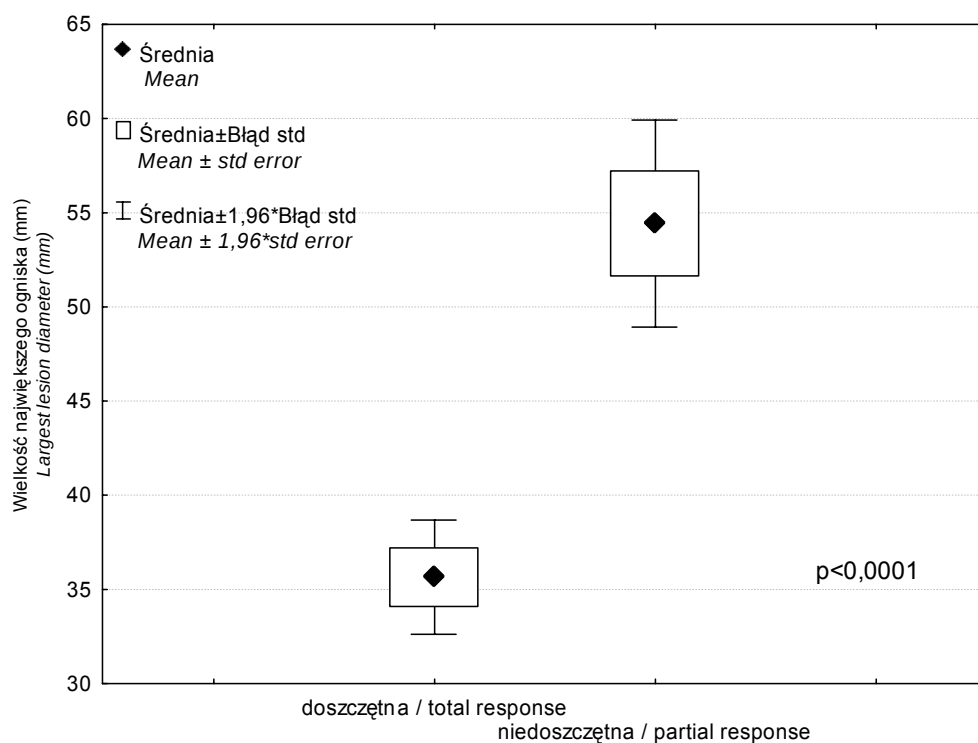


Ryc. 21. Prawdopodobieństwo przeżycia liczone od pierwszej ablacji termicznej – w zależności od doszczętności zniszczenia zmian w jej czasie

Fig. 21. Survival probability plots from the first ablation: complete vs partial destruction (response) of initially treated lesions

Pojawienie się wznowy w ognisku leczonym ablacyjnie jest znamienne zależne od wielkości zmiany ($p<0,0001$ w teście *t-Studenta*). Wśród 30 niedoszczętnie zniszczonych guzów jeden miał średnicę do 3 cm, 9 – 3-5 cm, 20 miało co najmniej 50 mm średnicy. Średnia wielkość ogniska, w którym doszło do powstania wznowy miejscowej to 54 ± 6 mm, zaś og-

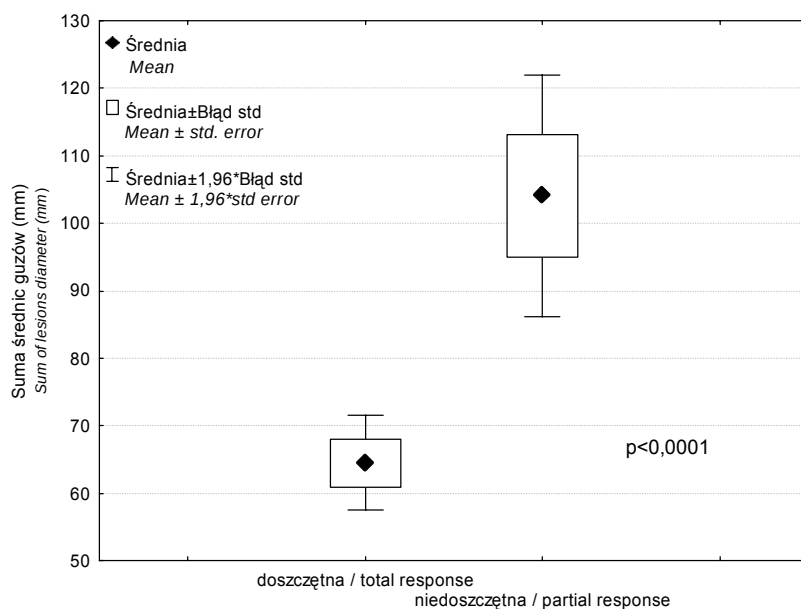
nisk zniszczonych doszczętnie podczas pojedynczej termoablacji – 36 ± 3 mm. Wyniki w formie wykresu ramka-wąsy (box-and-whiskers plot) przedstawiono na ryc. 22.



Ryc. 22. Zależność pomiędzy wielkością guza a pojawieniem się wznowy w niszczonym ognisku (niedoszczętność zabiegu)

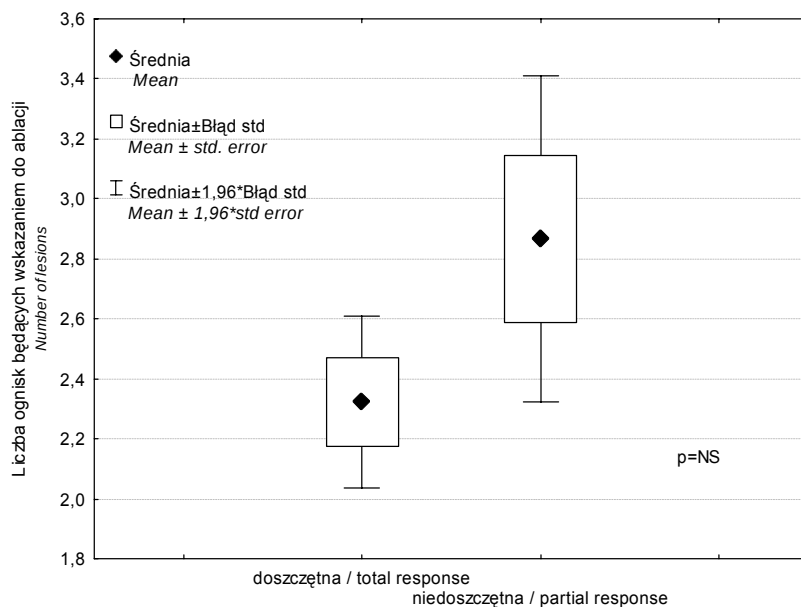
Fig. 22. Correlation between largest tumor diameter and incomplete lesion destruction (partial response)

Z analizy wykresu wynika, iż większa średnica guza wiąże się ze znamienne wyższym ryzykiem niedoszczętności zabiegu. Podobną zależność znaleziono analizując zależność pomiędzy wznową miejscową a sumą średnic guzów będących wskazaniem do ablacji (ryc. 23), nie było natomiast znamiennej zależności pomiędzy liczbą niszczonych zmian a doszczętnością interwencji (ryc. 24).



Ryc. 23. Zależność pomiędzy zajętością wątroby (sumą średnic guzów) a pojawieniem się wznowy w niszczonej ognisku (niedoszczętność zabiegu)

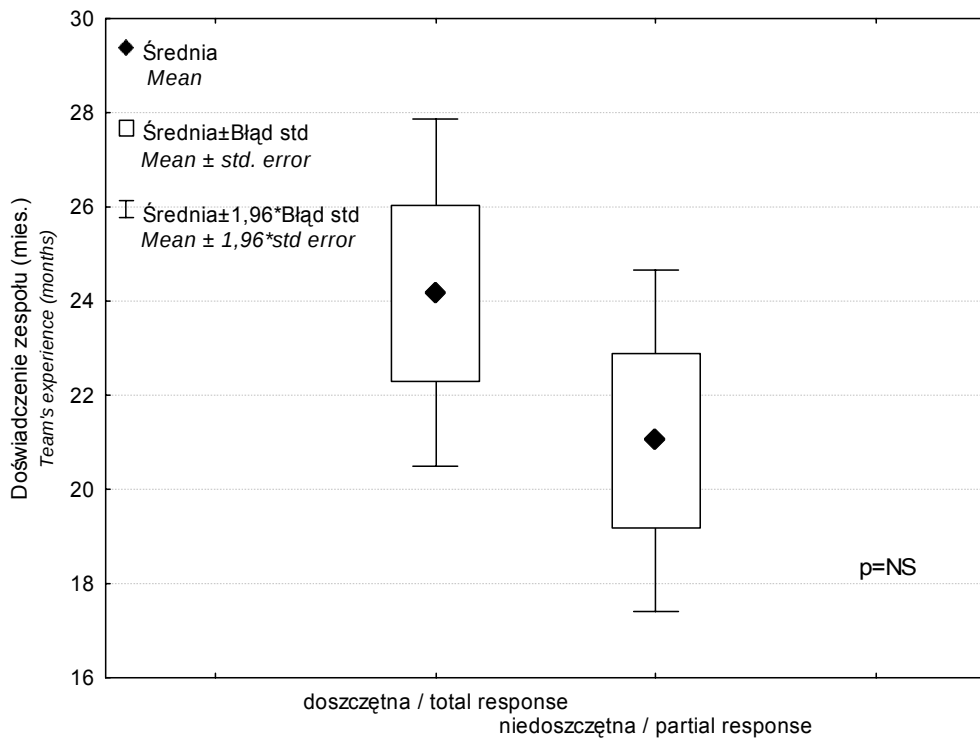
Fig. 23. Correlation between the sum of largest tumors diameter and incomplete lesion destruction (partial response)



Ryc. 24. Zależność pomiędzy liczbą ognisk będących wskazaniem do ablacji a pojawieniem się wznowy w niszczonej ognisku (niedoszczętność zabiegu)

Fig. 24. Correlation between numbers of tumors and incomplete lesion destruction (partial response)

Zaobserwowano zmniejszanie się odsetka niedoszczętnych ablacji z nabywaniem doświadczenia przez zespół operujący, tym niemniej nie była to zależność istotna statystycznie (ryc. 25). Średnie doświadczenie zespołu w przypadku pojawienia się niedoszczętnie zniszczonego ogniska to 21 miesięcy, podczas gdy dla ognisk niszczone bez objawów później – 24,2 miesiąca.

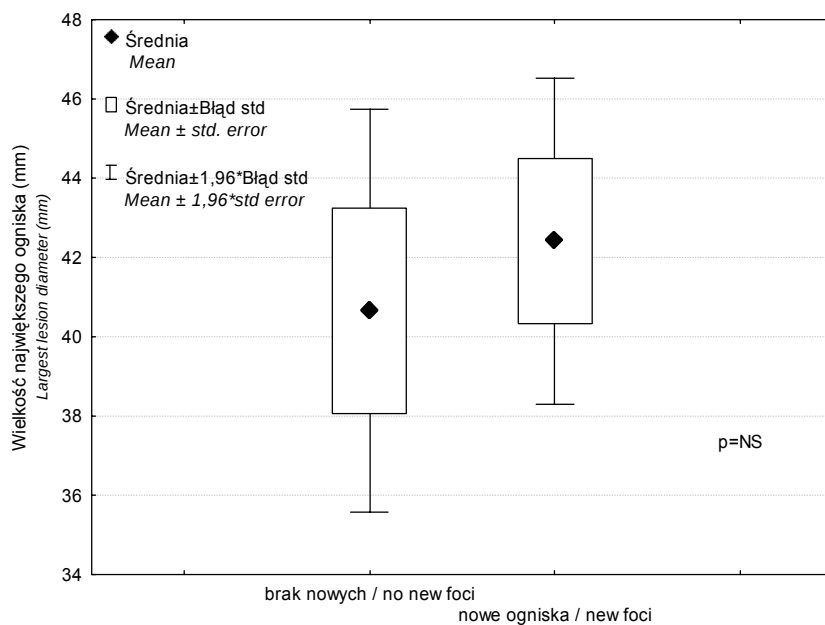


Ryc. 25. Zależność pomiędzy doświadczeniem zespołu a pojawieniem się niedoszczętnie zniszczonych guzów

Fig. 25. Correlation between team's experience and incomplete ablation

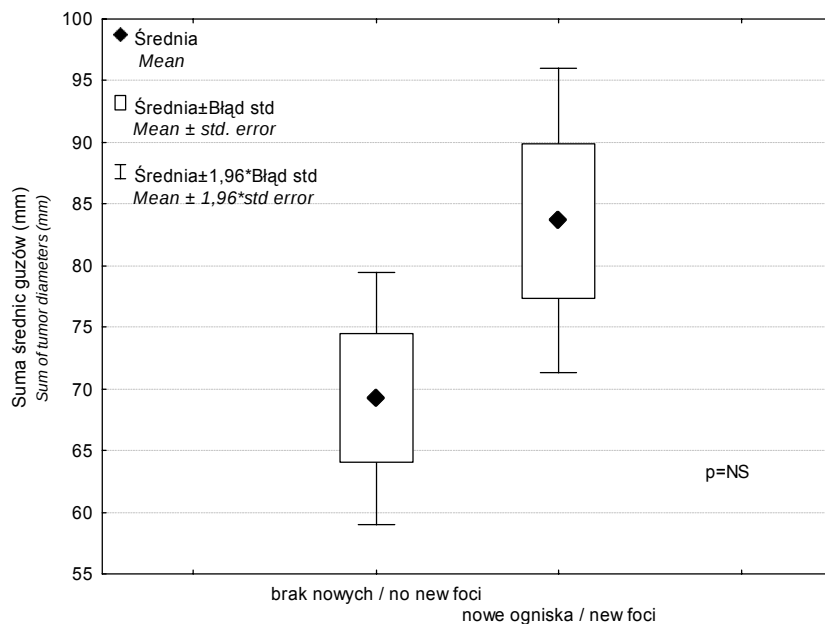
W czasie obserwacji odnotowano również pojawianie się nowych ognisk w wątrobie chorych. Nowe ogniska wykryto u 51 chorych (53,7%). Nie znaleziono zależności pomiędzy wielkością największego przerzutu i powstawaniem nowych (ryc. 26)

Większa suma średnic przerzutów będących wskazaniem do ablacji wydaje się lepiej korelować z możliwością wystąpienia nowych ognisk, nie jest to jednak zależność istotna statystycznie w teście t-Studenta (ryc. 27).



Ryc. 26. Zależność pomiędzy pojawieniem się nowych ognisk w wątrobie a wielkością największego ogniska

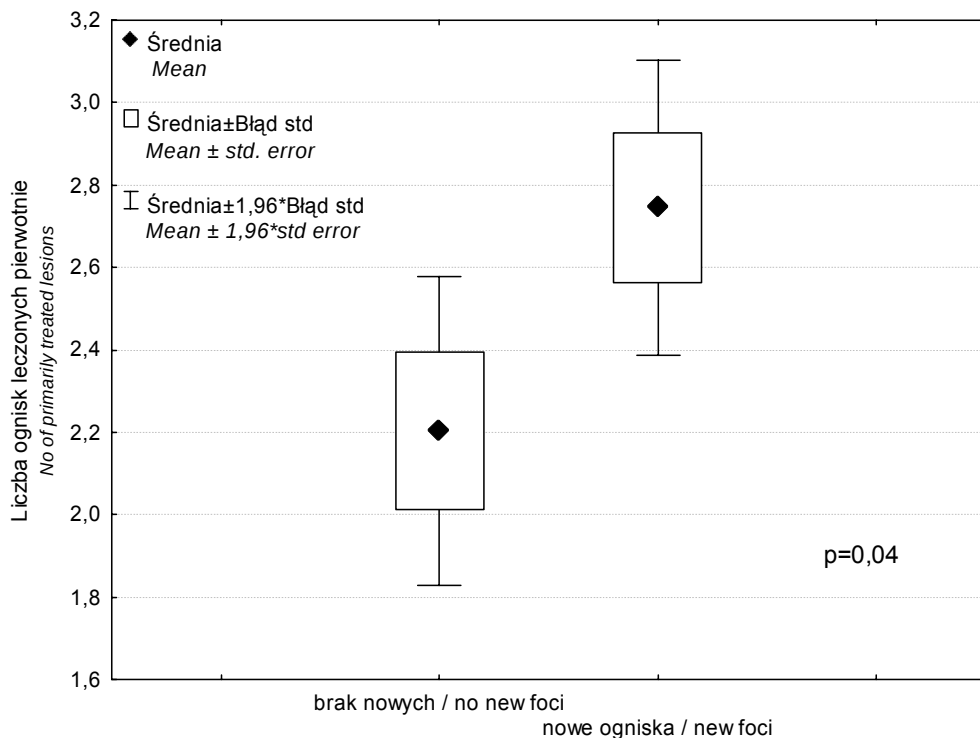
Fig. 26. Correlation between the largest tumor diameter and new foci incidence in the liver



Ryc. 27. Zależność pomiędzy pojawieniem się nowych ognisk w wątrobie a sumą średnic wszystkich guzów (zajętością wątroby)

Fig. 27. Correlation between the sum of all tumors diameters and new foci incidence in the liver

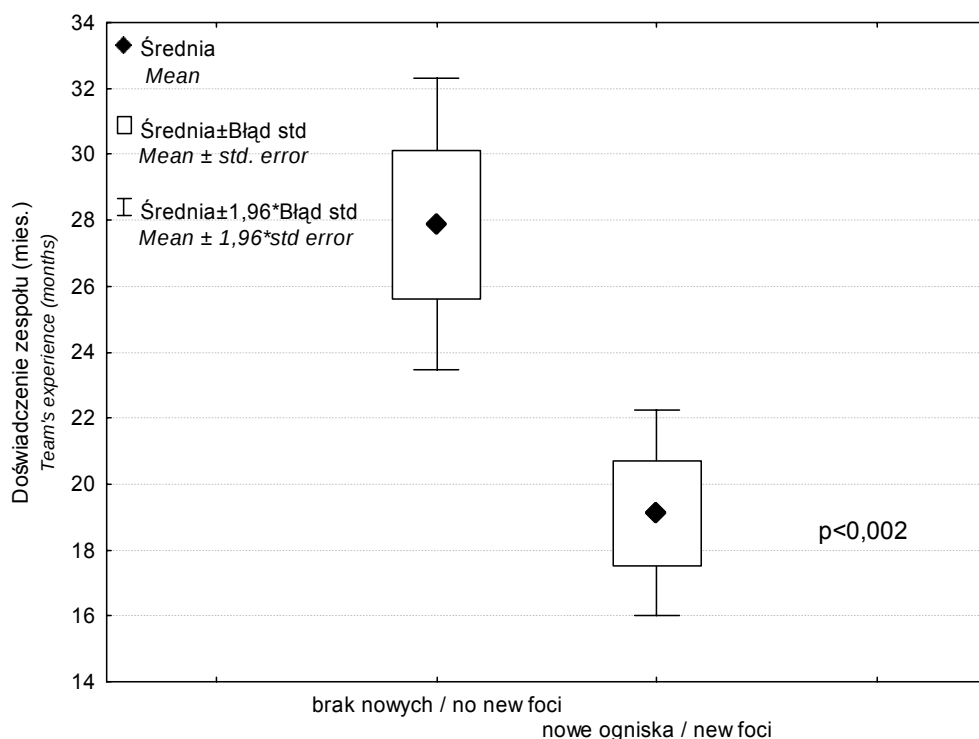
Liczba pierwotnie leczonych ognisk jest istotnym predyktorem wystąpienia nowych ognisk w przyszłości (test *t-Studenta* – $p=0,04$, współczynnik korelacji rang *Spearmana* $+0,220624$). Średnia liczba zmian w wątrobie będąca wskazaniem do termoablacji, przy której doszło do pojawienia się nowych zmian to 2,76, podczas gdy wśród chorych, u których nie doszło do pojawienia się nowych przerzutów w okresie obserwacji średnia liczba pierwotnie leczonych zmian jest niewiele większa niż 2,2 ogniska (ryc 28).



Ryc. 28. Zależność pomiędzy liczbą pierwotnie leczonych ognisk a pojawieniem się nowych zmian w wątrobie

Fig. 28. Correlation between the number of initially treated foci and new lesions incidence in the liver

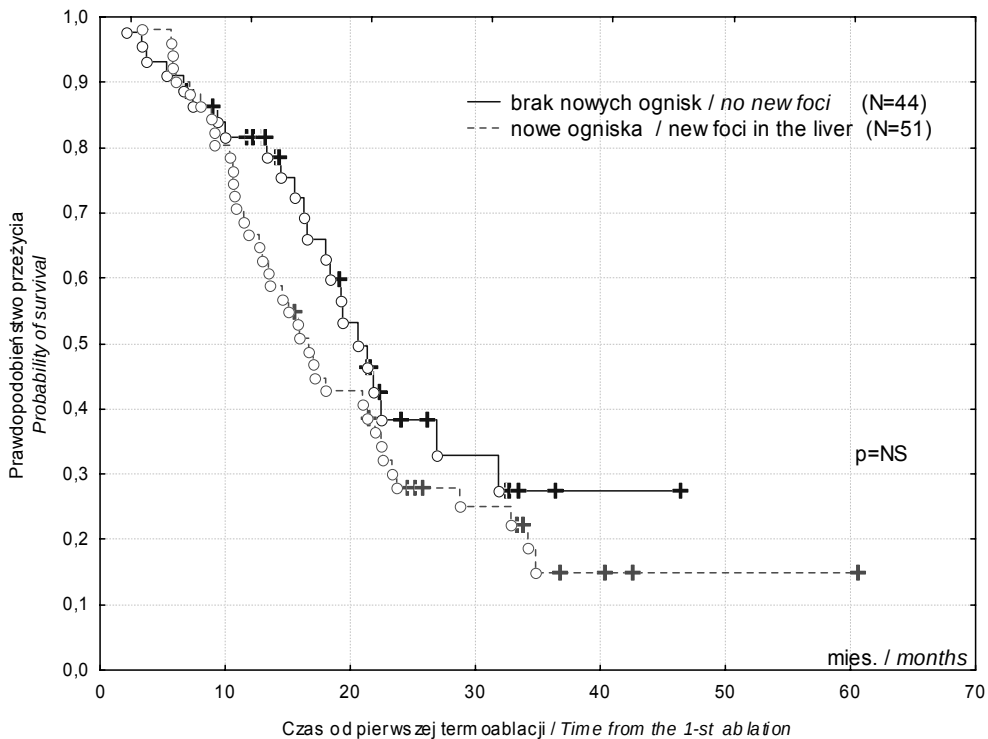
Analizowano wpływ doświadczenia zespołu na pojawianie się nowych ognisk w leczonej wątrobie. Szukano zależności, która mogłaby wyjaśnić obserwowaną znamienne istotną poprawę prawdopodobieństwa przeżycia z nabywaniem wprawy przez lekarzy prowadzących ablację termiczną. Nie znaleziono takiej korelacji dla odsetka niedoszczętnie niszczonej guzów. Wykazano, iż większe doświadczenie zespołu wiąże się z mniejszą szansą na pojawienie się nowych przerzutów w wątrobie (test *t-Studenta* – $p<0,002$, współczynnik korelacji rang *Spearmana* $-0,302159$) – ryc 29.



Ryc. 29. Zależność pomiędzy doświadczeniem zespołu leczącego a pojawieniem się nowych zmian w wątrobie

Fig. 29. Correlation between the team's experience and new lesions incidence in the liver

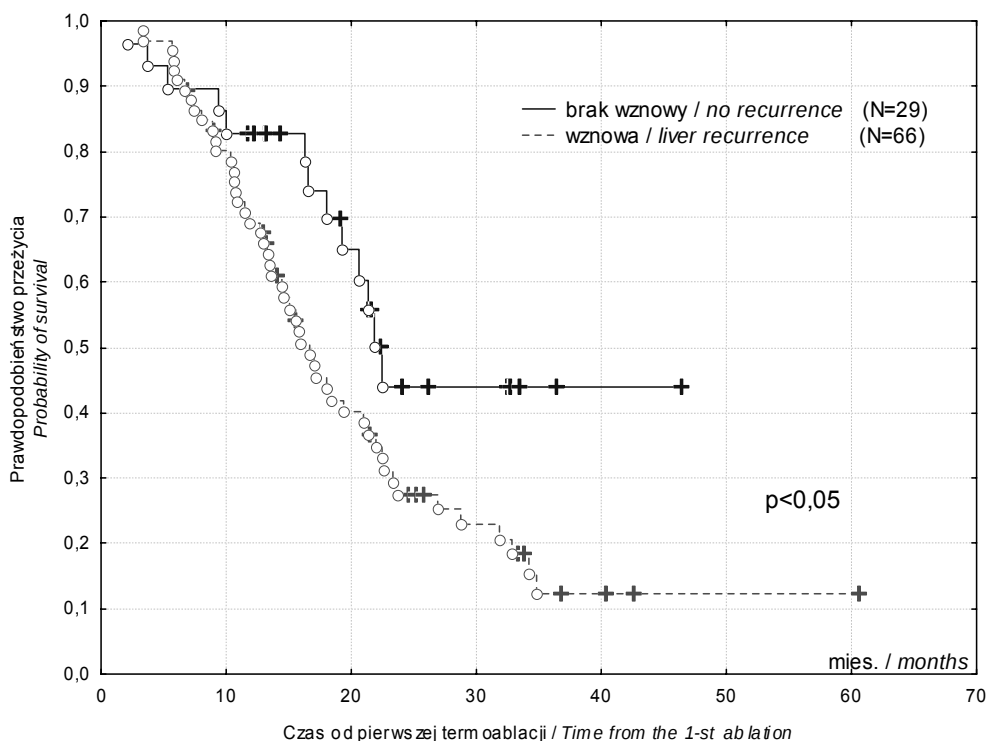
Analizowano inne czynniki mogące mieć wpływ na ewentualną częstość pojawiania się nowych ognisk w wątrobie. Wiek, płeć synchroniczność pojawieni się zmian nie korelował istotnie z ryzykiem wznowy w wątrobie. Podobnie nie znaleziono korelacji pomiędzy pojawianiem się nowych ognisk nowotworowych w wątrobie a odpowiedzią na chemioterapię ani poziomem CEA w chwili kierowania na termoablację. Analiza wpływu pojawienia się nowych ognisk w wątrobie na rokowanie pacjentów wykazała, iż parametr ten nie jest związany z istotnie gorszym czasem przeżycia chorych leczonych za pomocą termoablacji (ryc. 30). Potwierdza to wynik testu *Wilcoxon-Gehana* ($p=0,19$), *Wilcoxon-Peto-Peto* ($p=0,20$) oraz *log-rank* ($p=0,23$).



Ryc. 30. Zależność prawdopodobieństwa przeżycia chorych od pojawienia się nowych zmian w wątrobie

Fig. 30. Survival probability plots from the first ablation: no new foci in the liver vs new lesions

Pojawienie się po ablacji wznowy w niszczonym guzie lub/i nowego ogniska nowotworu związane jest z pogorszeniem rokowania. Tego typu zmiany znaleziono u 66 z 95 (69,5%) leczonych chorych w czasie całego okresu obserwacji. W grupie 29 chorych bez objawów guza w wątrobie po leczeniu termoablacją 13 zmarło (44,83%), a 16 (55,17%) pozostaje wciąż w obserwacji a mediana czasu przeżycia wyliczona z równań Kaplana-Meiera wynosi 21,88 miesiąca od pierwszej termoablacji. Wśród osób, u których doszło do wznowy w wątrobie, mediana czasu przeżycia to 16,22 miesiąca, 50 (75,76%) zmarło w okresie obserwacji a przy życiu pozostaje 16 (24,24%). Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia w zależności od pojawienia się wznowy w wątrobie przedstawione są na ryc. 31. W analizie tej test *Wilcoxon-Peto-Peto* wykazał prawdopodobieństwo popełnienia błędu pierwszego rodzaju $p=0,04$, zaś *log-rank* – $p=0,028$.



Ryc. 31. Zależność prawdopodobieństwa przeżycia chorych od pojawienia się jakiegokolwiek wznowy w wątrobie

Fig. 31. Survival probability plots from the first ablation: liver recurrence vs no recurrence

4.6 Analiza przeżycia w zależności od odpowiedzi na chemioterapię

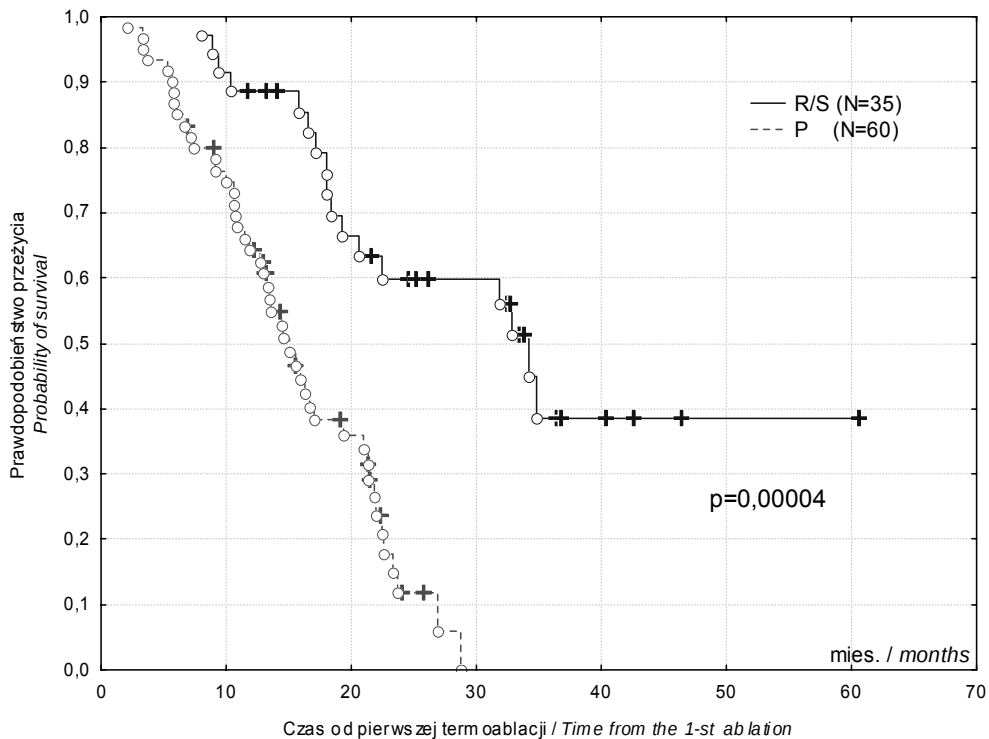
Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od odpowiedzi na chemioterapię w chwili podejmowania leczenia termoaablacją przedstawiono na ryc. 32 i 33.

Ze względu na niewielką liczbę osób z obserwowaną w badanej populacji remisją (5 chorych) grupę podzielono na osoby, u których chemioterapia spowodowała zatrzymanie postępu choroby (stabilizacja i remisja) oraz grupę, w której pomimo leczenia obserwowano progresję zmian i takie grupy poddano analizie i przedstawiono na wykresach.

W grupie 5 chorych z remisją na leczeniu chemioterapeutykami mediana czasu przeżycia od pierwszej termoaablacji wynosiła 34,81 miesiąca, 2 osoby (40%) zmarły w czasie obserwacji. Wśród 30 chorych ze stabilizacją zmian w wątrobie zmarło w trakcie obserwacji 15 osób (50%) a obserwowana mediana czasu przeżycia wynosiła 32,10 miesiąca. W grupie 60 osób, u których w czasie kwalifikacji do leczenia ablacyjnego obserwowano postęp choroby nowotworowej w czasie obserwacji zmarło 46 pacjentów (76,67%) a obserwowana mediana czasu przeżycia wynosiła 14,78 miesiąca od pierwszego zabiegu termoaablacji. W analizie

obejmującej przeżycie od momentu wykrycia przerzutów, mediany czasów przeżycia wyniosły odpowiednio 38,86 i 20,56 miesiąca.

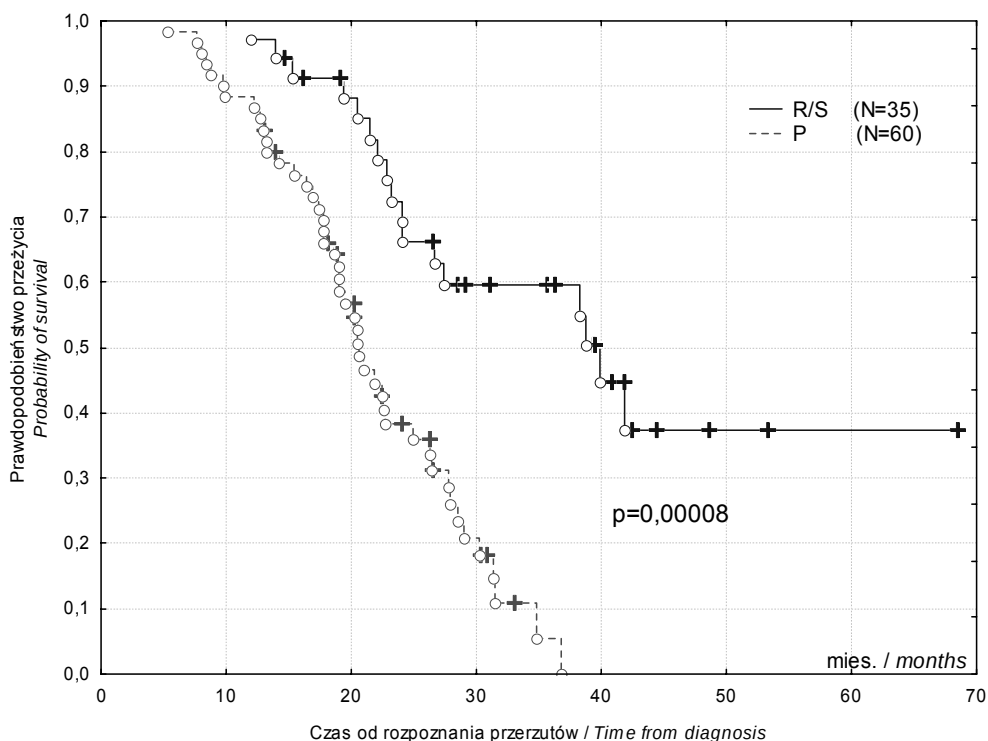
W ostatecznej analizie statystycznej stabilizacja/remisja choroby nowotworowej wskutek leczenia chemioterapeutykami była związana ze zmiennie dłuższym czasem przeżycia w porównaniu z grupą nie odpowiadającą na leczenie chemiczne (odpowiednio $p=0,0004$ i $0,00008$ w teście *Wilcoxon-Gehana*). Zwraca uwagę fakt, że wśród osób rokujących długie przeżycie nie ma chorych kierowanych do leczenia termoablacją w czasie progresji na leczeniu chemicznym (ryc. 32 i 33)



Ryc. 32. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych od pierwszej termoablacji w zależności od odpowiedzi na chemioterapię 5-FU/LV. R/S – pacjenci z remisją bądź stabilizacją choroby, P – chorzy z progresją na chemioterapii

Fig. 32. Survival probability plots from the first ablation: correlation between survival probability and chemotherapy response. R/S – remission or stabilization, P – progression

Kształt obu krzywych (przedstawiających czas od wykrycia przerzutów i od pierwszej termoablacji) jest praktycznie identyczny – jedynie przesunięty względem osi czasu.

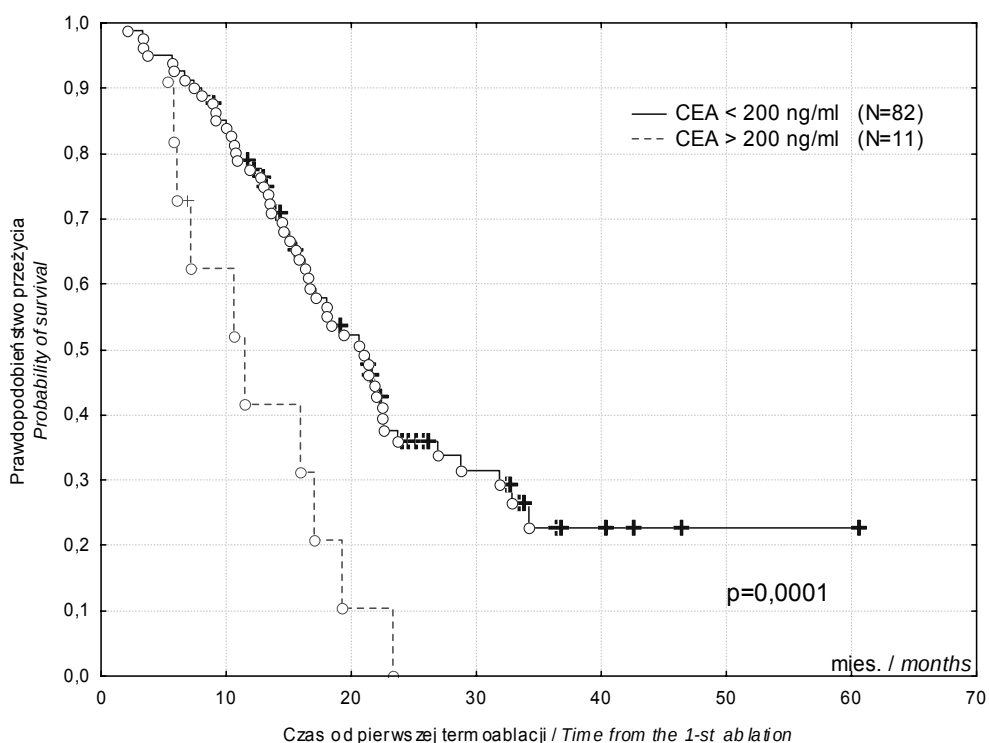


Ryc. 33. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych od rozpoznania choroby w zależności od odpowiedzi na chemioterapię 5-FU/LV. R/S – pacjenci z remisją bądź stabilizacją choroby, P – chorzy z progresją na chemioterapii

Fig. 33. Survival probability plots from diagnosis: correlation between survival probability and chemotherapy response. R/S – remission or stabilization, P – progression

4.7 Analiza przeżycia w zależności od poziomu antygenu rakowo-płodowego (CEA)

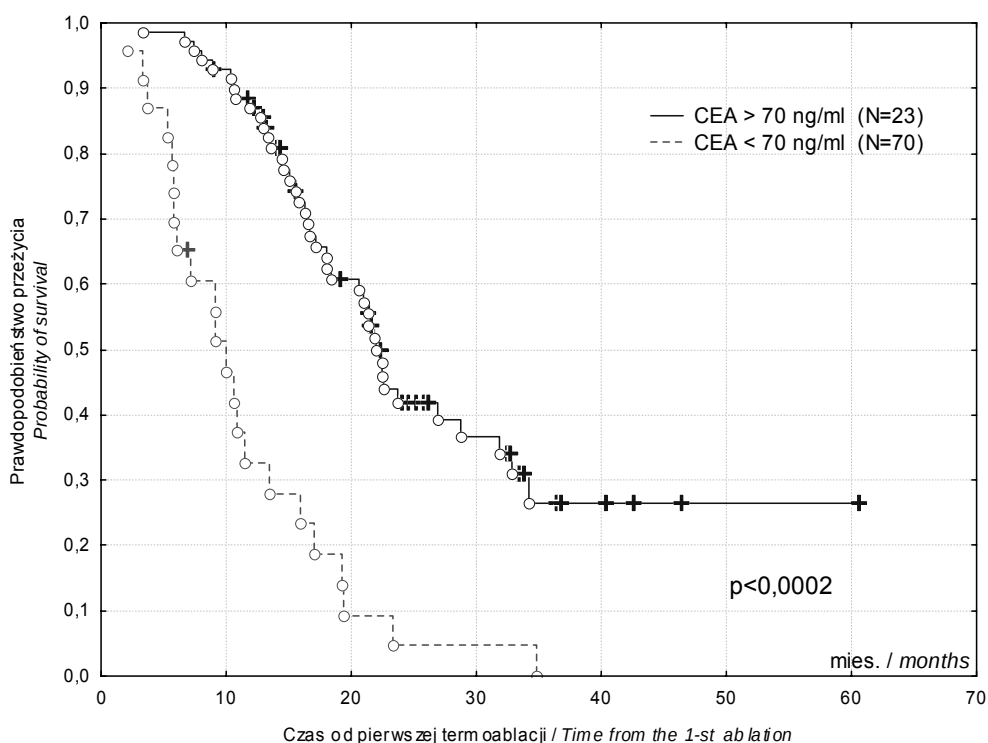
Poziom antygenu rakowo-płodowego (karcinoembrionalnego) oznaczono przed i po pierwszej ablacji termicznej u 93 pacjentów, w dwóch przypadkach oznaczeń nie wykonano. Poziom CEA wahał się od 1 do 400 ng/ml, średnio 65,0 ($\pm 89,6$). W 18 przypadkach (18,9%) pomimo obecności przerzutów nowotworowych w wątrobie poziom CEA pozostawał w normie. W teście regresji proporcjonalnego hazardu Coxa znaleziono istotną statystycznie zależność pomiędzy przedoperacyjnym poziomem antygenu karcinoembrionalnego a czasem przeżycia chorych ($p=0,0004$). Zależność tę wykazano dla podawanego często w literaturze poziomu 200 ng/ml (ryc. 34) i 100 ng/ml, ale również niższego (70 ng/ml). Tę ostatnią wartość znaleziono analizując za pomocą metod statystycznych wpływ przedoperacyjnego poziomu CEA na długość przeżycia chorych po termoablacji i okazała się ona znamienna statystycznie ($p=0,0002$, ryc. 35). Podkreślić jednak należy, że w grupie 23 chorych z poziomem CEA powyżej 70 ng/ml średnia wartość tego parametru wynosiła 197,7 $\pm 89,0$ ng/ml, a wśród 70 pacjentów z pozostałej populacji – 21,5 $\pm 19,5$ ng/ml.



Ryc. 34. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych od pierwszej ablacji w zależności od przedoperacyjnego poziomu CEA 200 ng/ml

Fig. 34. Survival probability plots from the first ablation: correlation between survival probability and preoperative CEA level 200 ng/ml

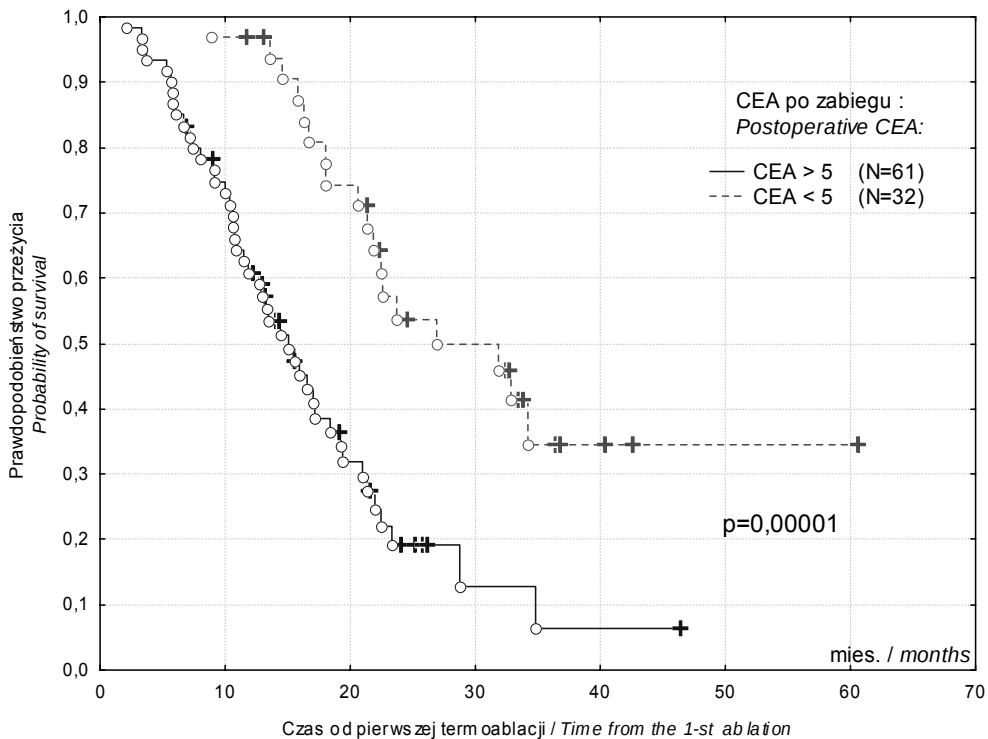
Zwraca uwagę złe rokowanie u chorych z poziomem CEA ponad 200 ng/ml. Żaden z chorych o tak wysokim mianie markera nie przeżył ponad 24 miesiące (ryc 34). Poziom CEA 70 ng/ml również wiąże się z niekorzystnym rokowaniem – jedynie jeden chory przeżył ponad 2 lata.



Ryc. 35. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych od rozpoznania choroby w zależności od przedoperacyjnego poziomu CEA 70 ng/ml

Fig. 35. Survival probability plots from diagnosis: correlation between survival probability and preoperative CEA level 70 ng/ml

W badaniu poziomu CEA 4 tygodnie po pierwszej termoablacji poziom w granicach normy (<5 ng/ml) zaobserwowano u 32 z 93 chorych (33%). W 16 przypadkach przedoperacyjny, prawidłowy poziom CEA pozostawał w normie, w kolejnych 16 zaobserwowano jego spadek po termoablacji. U 2 chorych zaobserwowano wzrost poziomu antygenu karcinoembrionalnego po termoablacji powyżej wartości prawidłowych, w obu przypadkach były to wartości zbliżone do normy (wzrost z ok. 4 ng/ml do 6 ng/ml). Osiągnięcie prawidłowego poziomu CEA po termoablacji okazało się czynnikiem statystycznie znamienne ($p=0,0001$) skorelowanym z długością przeżycia chorych od zabiegu (ryc. 36).



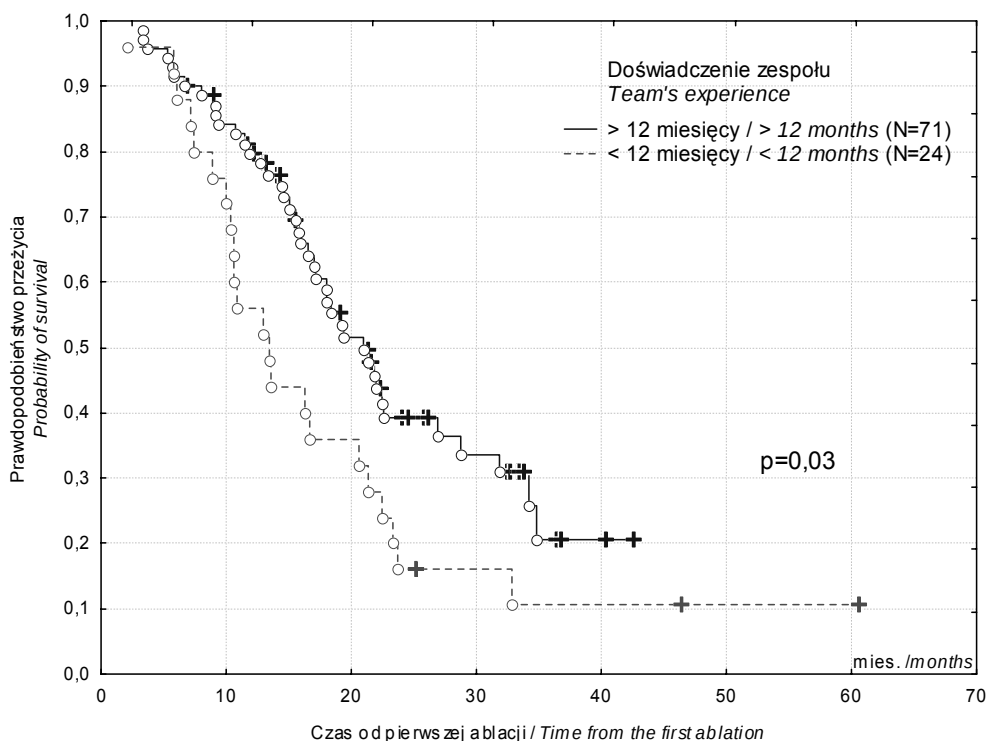
Ryc. 36. Zależność prawdopodobieństwa przeżycia od osiągnięcia prawidłowego poziomu CEA (< 5 ng/ml) w badaniu poopercyjnym

Fig. 36. Survival probability plots from diagnosis: correlation between survival probability and postoperative CEA level less than 5 ng/ml

4.8 Analiza przeżycia w zależności od doświadczenia zespołu

Oceniono wpływ doświadczenia zespołu dokonującego termoablacji (i kwalifikującego do niej) czas przeżycia leczonych chorych. Ze względu na stabilną w czasie liczbę wykonywanych zabiegów (4-5 tygodniowo) oraz stały zespół operacyjny, jako miarę doświadczenia zespołu przyjęto czas od pierwszej wykonanej w Gdańsku ablacji termicznej (12.04.2001 r.) do dnia wykonania pierwszej ablacji u danego chorego. Test (regresja proporcjonalnego hazardu *Coxa*) potwierdził statystycznie istotną zależność pomiędzy doświadczeniem zespołu a czasem przeżycia chorych poddawanych termoablacji ($p=0,0009$). W analizie wyników po roku i dwóch doświadczenia w wykonywaniu termoablacji okazało się, że każdy przepracowany rok znacząco poprawia wyniki leczenia (ryc. 37 i 38)

Czas przeżycia u chorych w kolejnych latach po wprowadzeniu metody przedstawia tabela 5. Mediana czasu przeżycia w czwartym roku stosowania metody nie mogła zostać wyliczona ze względu na zbyt małą ilość kompletnych obserwacji w tej grupie.



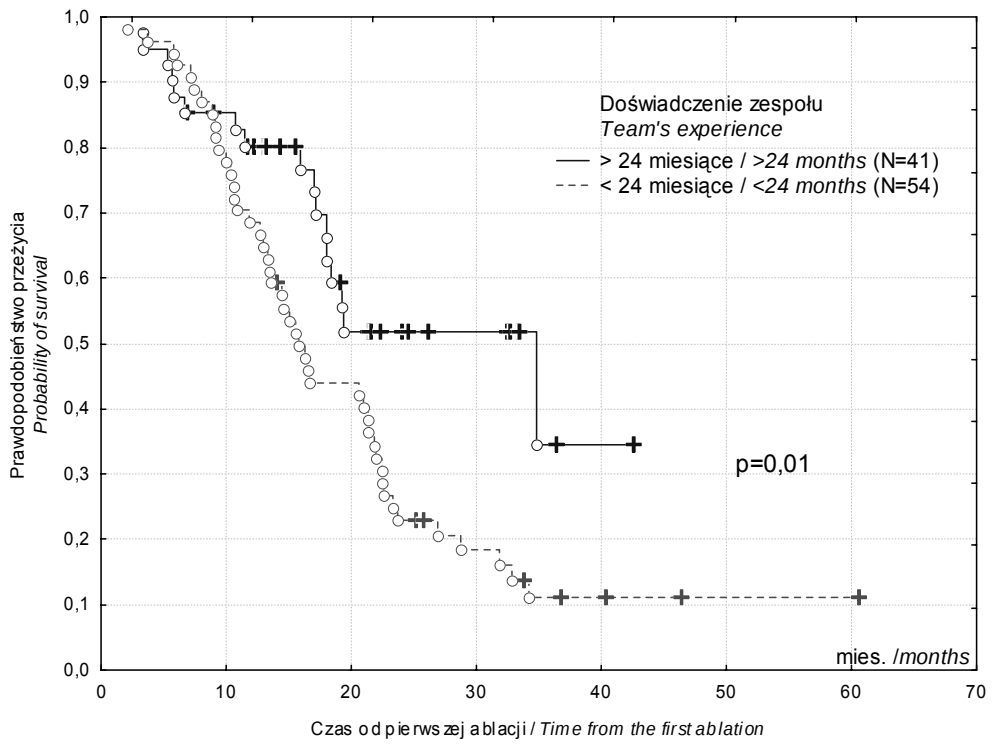
Ryc. 37. Zależność prawdopodobieństwa przeżycia od doświadczenia zespołu operującego – pierwszy rok

Fig. 37. Survival probability plots from diagnosis: correlation between survival probability and the team's experience – first year

Tab. 5. Zależność czasu przeżycia od doświadczenia zespołu

Tab. 5. Correlation between patient's survival and team's experience

rok year	N	mediana median	średnia mean	SD	min	max
1	24	13,5	18,1	13,3	2,1	60,6
2	30	16,3	19,3	9,6	3,7	40,4
3	24	18,1	17,5	10,9	3,4	42,6
4	11		20,1	9,75	5,7	33,5



Ryc. 38. Zależność prawdopodobieństwa przeżycia od doświadczenia zespołu operującego – pierwsze dwa lata

Fig. 38. Survival probability plots from diagnosis: correlation between survival probability and the team's experience – first two years

5. Omówienie wyników i dyskusja

Leczenie przerzutów do wątroby stanowi od lat trudny problem terapeutyczny. Ich obecność wiąże się ze złym rokowaniem – połowa nieleczonych chorych przeżywa zaledwie 6 do 9 miesięcy a wyleczenie, traktowane jako minimum 5-letnie przeżycie bez objawów choroby, jest możliwe jedynie po chirurgicznej resekcji w granicach zdrowych tkanek u wyselekcjonowanych chorych. Współczesne leczenie chemioterapią umożliwia uzyskanie nawet całkowitej remisji w badaniach obrazujących, nie przekłada się to jednak jednoznacznie na długość czasu przeżycia – nie jest możliwe wyleczenie chorego na tej drodze [32]. Duże nadzieje wiąże się z metodami lokalnego leczenia nowotworu - m.in. termoablacją za pomocą prądu wysokiej częstotliwości [284, 295, 322, 335, 311]. We współczesnej literaturze istnieje nawet tendencja do uznania tej techniki za potencjalnie leczącą u chorych, u których resekcja jest niemożliwa do wykonania [185].

Metodę tę zastosowaliśmy jako sposób leczenia u 95 chorych przedstawianych w niniejszej pracy. Po raz pierwszy w tym zastosowaniu została ona wprowadzona do lecznictwa w Polsce w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Gdańsku w dniu 12.04.2001 roku, stąd też wyniki uzyskiwane w początkach jej stosowania obarczone są błędem wynikającym z „krzywej uczenia” oraz faktem, że była ona postrzegana w wielu przypadkach jako ostateczność w leczeniu zaawansowanego procesu nowotworowego [253]. W okresie tym szczególnie często trafiali do leczenia chorzy po wielomiesięcznych próbach zatrzymania progresji choroby za pomocą chemioterapii. Ze względu na wpływ nowoczesnej chemioterapii na długość czasu przeżycia, zawężono zakres badanej populacji eliminując z rozważań chorych leczonych innymi metodami chemioterapii aniżeli za pomocą 5-FU w połączeniu z kwasem folinowym (Leukoworyna) [15, 39, 213, 214, 255, 267, 266, 304]. W większości przypadków leczenie to prowadzone było według schematu *deGramonta* w cyklu 5 dni leczenia – 4-6 tygodni przerwy. Wyniki leczenia tą metodą są dość dokładnie przedstawione w dostępnej literaturze i mogą służyć jako punkt odniesienia do oceny wyników przedstawionych w tej pracy [167, 169, 337]. Zastrzeżenia może budzić fakt niepełnej porównywalności grup ocenianych chorych – nie znaleziono w piśmiennictwie pracy, w której wyodrębniono by grupę o podobnej charakterystyce jak włączona do niniejszego opracowania – byli to chorzy bez wykrywalnych pozawątrobowych ognisk choroby w momencie rozpoczynania leczenia. Może to sugerować mniejszy stopień zaawansowania choroby nowotworowej u zakwalifikowanych do badań pacjentów, szczególnie, że wykazano niekorzystny wpływ obecności pozawątrobowych ognisk guza na wyniki leczenia chorych po radykalnej resekcji ogniska pierwotnego [298]. Jednakże pokazały się także badania wskazujące na o wiele mniejszy, niż początkowo zakładano, wpływ pozawątrobowego rozsiewu na wyniki terapii [93, 91].

Kolejnym ograniczeniem porównania pomiędzy badaną populacją chorych a danymi z piśmiennictwa jest fakt podawania wyników czasu przeżycia od różnych punktów startowych. Spotyka się bowiem określenie długości czasu obserwacji chorych od zastosowania jakiejś metody leczniczej – w tym przypadku termoablacji, ale także od momentu wykrycia przerzutów w wątrobie. Pierwszą z metod często stosują autorzy prac dotyczących przeżycia po operacjach resekcyjnych, za pomocą drugiej prezentowane są statystyki wyników leczenia za pomocą chemioterapii [334]. W niniejszym opracowaniu wyniki prezentowane są najczęściej w postaci odstępu czasowego pomiędzy pierwszą u danego chorego ablacją termiczną a zakończeniem obserwacji.

Podobnie jak w większości publikacji dotyczących oceny przeżycia po zastosowaniu dowolnej metody leczenia w onkologii obok średnich posłużono się „medianą czasu przeżycia” – parametrem określającym, po jakim czasie w obserwacji pozostanie połowa badanej populacji. Jest to podstawowy wykładnik czasu przeżycia w badaniach z wykorzystaniem estymacji z użyciem metody *Kapłana-Meiera*. Nie znaleziono w piśmiennictwie dobrej metody statystycznej pozwalającej na porównanie median czasu przeżycia populacji wzorcowej (np. publikowanych wyników) z populacją badaną, w związku z czym podane zostaną jedynie wartości liczbowe tych parametrów, bez wyciągania wniosków co do istotności statystycznej obserwacji [223].

Wczesne wyniki leczenia wydają się bardzo obiecujące. Metoda termoablacji prądem wysokiej częstotliwości jest bezpieczna w grupie chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby (0% śmiertelności, 1,05% powikłań ciężkich w przeliczeniu na pacjenta i 0,54% w przeliczeniu na liczbę zabiegów). Powikłanie w postaci ropnia wewnątrzbrzusznego wywołanego niezamierzonym oparzeniem przylegającego do guza jelita grubego jest opisywane w literaturze [44, 40, 59, 74, 199, 219, 261]. W naszym przypadku prawdopodobnym powodem wystąpienia tego niekorzystnego zdarzenia było niewielkie doświadczenie zespołu, jak również brak, w dostępnej w owym czasie bibliografii, dostatecznej wiedzy na temat możliwych działań niepożądanych procedury („krzywa uczenia”) [253]. Ablacja dużego guza prawego płata przylegającego do jelita grubego, w świetle naszego obecnego doświadczenia nie powinna być prowadzona przezskórnie, a raczej po otwarciu jamy brzusznej, odpreparowaniu i odseparowaniu jelita od niszczonej tkanki wątrobowej. W ośrodkach prowadzących termoablację na całym świecie prowadzone są próby oddzielenia poddawanej działaniu ciepła tkanki guza od okolicznych struktur za pomocą roztworów płynów lub gazu [57, 171, 258]. Mają one także znaczenie w zapobieganiu mniej poważnym powikłaniom jakim jest uporczywy zespół bólowy będący skutkiem oparzenia przepony i/lub przestrzeni międzyżebrowej podczas ablacji powierzchownie położonych zmian [258]. W naszym materiale do zespołu bólowego związanego z niepożądanym oparzeniem okolicznych tkanek doszło u 7 na 95 chorych (7,4% pacjentów, 3,75% zabiegów) i tylko w jednym przypadku można było mówić o uporczywości utrzymywania się dolegliwości. W 6 przypadkach leczenie polegało na przedłużeniu hospitalizacji do 72 godzin w celu ustalenia optymalnego leczenia przeciwbólowego kontynuowanego w domu. Jeden chory wymagał powtarzanego blokowania nerwu międzyżebrowego, uszkodzonego podczas ablacji termicznej powierzchownej zmiany przylegającej do międzyżebra. W tym przypadku leczenie przeciwbólowe pod bezpośrednią kontrolą zespołu kontynuowano przez okres 3 tygodni, przy czym hospitalizacja trwała 5 dób, później chory leczony był ambulatoryjnie.

Pojawienie się zwyżek temperatury w odpowiedzi na zabieg termoablacji guzów wątroby jest stałym obrazem, i nie wiadomo, czy nawet należy zjawisko to zaliczyć do powikłań, czy też „cech” tej metody leczniczej [30, 62, 80, 123, 152]. Powstało nawet określenie „*post-ablation syndrome*” na określenie zespołu objawów wynikłych ze zniszczenia termicznego znacznej objętości tkanki [53, 80, 326]. Zwyżka ciepłoty nie powoduje istotnych problemów w okresie pooperacyjnym, wywołuje jednak często niepokój chorych i ich rodzin. W procesie uzyskiwania zgody na zabieg ablacji wymieniane są istotne powikłania, do których należy między innymi powstawanie ropni w obrębie zniszczonych tkanek. Chorzy podczas hospitalizacji a następnie wypisu są uczulani na możliwość wystąpienia „zespołu poablacyjnego” ale także uczeni reakcji na pojawiające się ewentualnie cechy formowania się ropnia. Pojawienie się dreszczy, zwyżka ciepłoty ponad 38 °C lub przedłużanie się okresu gorączkowego powyżej 14 dni było wskazaniem do kontroli za pomocą USG lub TK. Postępowanie takie jest zgodne z opiniami innych autorów [53]. W będącej podmiotem tej pracy gru-

pie, poza opisywanym wcześniej przypadkiem przedziurawienia jelita grubego, nie obserwowano żadnego incydentu powstania ropnia wątroby. Nie stwierdzano również innych powikłań opisywanych jako typowe dla ablacji termicznej wątroby: krwawienia, uszkodzenia drogi żółciowej, zbiornika treści żółciowej (tzw. „bilomatu”), zespołu lizy guza (*tumor lysis syndrome*), przeniesienia choroby nowotworowej (*track seeding*) itp. [27, 44, 46, 51, 61, 71, 145]. Kilka z wymienionych powikłań było obserwowanych u chorych leczonych ablacją termiczną z powodu innych niż przerzuty z raka jelita grubego do wątroby.

Ocena wyników odległych termoablacji wskazuje również na jej pozytywny wpływ na długość życia chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby. W badanej grupie chorych 1 rok od pierwszej termoablacji przeżyło 67 osób (70,5%), z których 29 pozostaje nadal przy życiu. Dwuletnie obserwowane przeżycie wyniosło 25% (22 z 88 pacjentów), w tej grupie w dalszym ciągu żyje 16 pacjentów. 3 lata przeżyło (i nadal pozostaje przy życiu) 6 osób (z 71, 8,45%), 1 chory (z 16 obserwowanych tak długo, 6,25%) żyje ponad 5 lat. Jeśli wziąć pod uwagę czas przeżycia od chwili rozpoznania przerzutów dane te wynoszą odpowiednio: 91,6% po pierwszym roku (wciąż żyje 32), 44,6% (41/92) po dwóch latach (żyje 21), trzyletnie przeżycie obserwowane to 19,5% (15/77, nadal żyje 10) a czteroletnie 5,4% (3/56, nadal żyje 3). Dane te wskazują na lepsze wyniki leczenia w porównaniu z samą chemioterapią z użyciem 5-FU i LV jako jedynych leków cytostatycznych. Estymacja czasu przeżycia za pomocą metody *Kapłana-Meiera* wskazuje na możliwość uzyskania około 50% przeżycia dwuletniego i ponadtrzydziestoprocentowego po 3 latach od rozpoznania przerzutów. Kształt krzywej sugeruje również istnienie grupy chorych z szansami na długotrwały dobry efekt leczniczy. W badanym materiale jest to około 18% osób (ryc. 11). Liczba ta stawia termoablację prądem w.c.z. pomiędzy operacjami resekcyjnymi – z około 30-40% szansą przeżycia 5 lat, a leczeniem chemicznym z minimalną szansą na długotrwały sukces leczniczy [139, 210]. Obserwacje te wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach przy dłuższym okresie obserwacji i na większych grupach chorych.

Mediana czasu przeżycia dla grupy chorych leczonych za pomocą termoablacji prądem wysokiej częstotliwości w badanym materiale wyniosła 24,00 miesiąca od postawienia rozpoznania i 18,49 miesiąca od pierwszego zabiegu. W porównaniu z danymi z literatury, w których jako typowe wymienia się około 11-miesięczne mediany czasów przeżycia przy zastosowaniu użytego typu chemioterapii, wydaje się, iż osiągnięto dobry wynik leczniczy, zakładając paliatywny charakter metody [2, 312, 313]. Opinię o pozytywnym wpływie ablacji termicznej na wynik leczenia nieoperacyjnych zmian przerzutowych do wątroby prezentują m.in. również *Ruers i wsp.* [270]. Z przyczyny braku dostępnej metody statystycznej nie jest możliwe jednak bezpośrednie porównanie wyników podawanych w piśmiennictwie z osiągniętymi w badanym materiale [223]. Bazując na podejściu „zdroworozsądkowym” można poczynić jednak pewne porównania. W obserwowanej populacji w dwunastym miesiącu po pierwszej termoablacji przy życiu pozostawało 70 z 95 chorych (73,5%), jeśli zaś liczyć czas od momentu rozpoznania przerzutów – 88 osób (92,6%). Z danych tych wynika, iż co najmniej 23,5% (73,5 - 50%) chorych ma szansę na dłuższe życie dzięki zastosowaniu tej metody leczniczej. Stosując metodę liczenia czasu obserwacji od momentu rozpoznania przerzutów można wysnuć wniosek, iż 42,6% pacjentów dodatkowo dożywa czasu, w którym powinno dojść do śmierci połowy chorych. Wynik ten nie jest jednak wyłącznie efektem dobroczynnego działania procedury ablacji termicznej, a jedynie spostrzeżeniem, iż w populacji chorych, u których możliwe byłoby zastosowanie ablacji termicznej zmian w wątrobie (biorąc pod uwagę wskazania i przeciwwskazania) można oczekiwać, iż ponad 90% chorych przeżyje ponad 11 miesięcy. Populacja ogólna chorych, u których stwierdzono obecność przerzutów z raka jelita grubego do wątroby nie jest jednak tożsama z populacją

poddaną leczeniu ablacją termiczną i to powoduje, iż badania są obciążone błędem, trudnym do oszacowania i korygowania. Nie ma jednak, w praktyce, możliwości uwolnienia metodologii badawczej od tego błędu. Zakrojone na szeroką skalę europejskie badania EORTC (protokół CLOCC nr 40004), mające na celu ustalenie rzeczywistej roli ablacji termicznej w porównaniu do nowoczesnej (opartej na oksaliplatynie) chemioterapii (badanie miało być w założeniu randomizowane i wieloośrodkowe) nie uzyskało przez wiele lat wystarczającej do wyciągnięcia wniosków liczby pacjentów-ochotników – i zostało wstrzymane po zbadaniu około 70 chorych (informacja ustna od koordynatora projektu – *T. Ruersa*, 2007). Przyczyną niepowodzenia programu badawczego miała być niechęć pacjentów do rezygnacji z ablacji termicznej jako potencjalnie leczącej metodzie terapeutycznej. Wada polegająca na niepełnej kompatybilności prób – niepokrywaniu się badanych populacji jest wobec powyższego praktycznie niemożliwa do wyeliminowania. Pewne wnioski co do skuteczności termoablacji można wyciągać za pomocą analizy przeżyć wieloletnich. W populacji leczonej za pomocą standardowej chemioterapii (5-FU i LV) przeżycia 3-letnie są rzadkością a 5-letnie należą do kazuistyki. Kilkunasto- a nawet, opisywane w niektórych publikacjach, kilkudziesięcioprocentowe odsetki przeżyć 5-letnich po zastosowaniu termoablacji wskazują na istnienie wpływu tej metody leczenia na przebieg choroby nowotworowej [121, 143, 188]. Możliwość przeżycia 3 a nawet 5 lat i więcej implikuje wnioski o przewadze leczenia za pomocą termoablacji prądem w.c.z. nad leczeniem zachowawczym a nawet o potencjalnie leczniczym charakterze tej metody terapii [228, 249].

W obrębie populacji poddanej ablacji termicznej poszukiwano cech mających wpływ na efekty leczenia.

Zaobserwowano nieznaczną przewagę obliczonej mediany przeżycia dla kobiet, nie miało to cech znamienności statystycznej. Analiza krzywych *Kapłana-Meiera* wskazuje na lepsze wyniki leczenia u kobiet w początkowym okresie po termoablacji, w późniejszym czasie znajdowana jest nieznaczną przewagę przeżycia wśród mężczyzn (ryc. 8 oraz 12). W naszym materiale nie wykryto istotnego wpływu płci na rokowanie chorego z przerzutami raka jelita grubego do wątroby, jeśli kwalifikuje się on do leczenia za pomocą termoablacji. Wynik ten jest zgodny z wieloma obserwacjami dotyczącymi przede wszystkim operacji resekcyjnych (np. [36, 195, 232, 275, 327]). W zbiorczych analizach i metaanalizach dotyczących wyników leczenia przerzutów tego nowotworu do wątroby wykazywany jest brak związku pomiędzy płcią chorych a przeżyciem odległym [191, 224, 269]. Istnieją doniesienia o znamienne niższym odsetku metachronicznych zmian metastatycznych u kobiet, mogłoby to się przekładać na lepsze odległe wyniki leczenia [211]. Obserwacja ta nie ma wpływu na przedstawiane w pracy wyniki - wszystkie osoby włączane były do badania po rozpoznaniu przerzutów, a nie w momencie leczenia ogniska pierwotnego.

Zbyt mało liczna grupa chorych o wyraźnym upośledzeniu wydolności ogólnej mierzonej za pomocą skali ECOG nie pozwoliła na stwierdzenie żadnych istotnych korelacji pomiędzy tym parametrem a długością czasu przeżycia pacjentów

Doniesienia z piśmiennictwa sugerują wpływ odstępu czasowego pomiędzy rozpoznaniem guza jelita grubego i przerzutów w wątrobie na długość czasu przeżycia chorego po resekcji wątroby. Część autorów uważa, iż synchroniczne występowanie przerzutów pogarsza rokowanie chorego [141, 211, 232, 276], inni nie widzą związku z przeżyciem [36, 48, 309, 314] lub nawet upatrują w jednoczesności wykrycia przerzutów pozytywnego czynnika rokowniczego [287]. Dokonano analizy jednoczynnikowej wpływu synchroniczności wykrycia przerzutów w wątrobie na przeżycie chorych w badanym materiale. Mediana czasu przeżycia od pierwszej termoablacji była nieco dłuższa u osób ze zmianami metachronicznymi (21,03 vs 17,11 miesiąca), zależność ta nie wykazywała cech istotności statystycznej w

teście *Wilcoxon-Gehana* ($p=0,475$). Podobne wyniki uzyskano analizując czasy przeżycia liczone od chwili rozpoznania przerzutów – tu również osoby z jednocześnie wykrywanymi ogniskami metastatycznymi miały nieznamienne niższy oczekiwany okres przeżycia (mediana 22,57 vs 26,24 miesiąca). Czas oczekiwania na termoablację liczony od dnia rozpoznania przerzutów do pierwszego zabiegu wahał się od 2 do 10 miesięcy (średnio 5,76 miesiąca) i był krótszy u chorych z przerzutami synchronicznymi (średnio 5,4 miesiąca) niż metachronicznymi (średnio 6,13 miesiąca), różnica nie miała cech znamienności statystycznej i może być wytłumaczona faktem rozpoznawania choroby przerzutowej przez chirurgów, mających, szczególnie w pierwszym okresie stosowania metody, lepszą wiedzę na temat dostępności ablacji prądem wysokiej częstotliwości jako metody leczenia zmian w wątrobie. Jednoczasowość wystąpienia przerzutów nie miała w naszym materiale istotnego znaczenia jako czynnik rokowniczy w analizie wieloczynnikowej.

Liczba ognisk wtórnych w wątrobie była przez wiele lat uznawana za istotny czynnik rokowniczy dla wyników resekcji tego narządu. Na podstawie danych z *Registry of Hepatic Metastases* opublikowanych w roku 1988 uznawano resekcję wątroby dla więcej niż 3 przerzutów za nieuzasadnioną [1]. Dane z ostatnich lat wskazują, iż w wielu przypadkach resekcja licznych (do 10) zmian przerzutowych niesie korzyść dla chorych [170, 176, 226, 245, 307]. Resekcja tak dużej liczby zmian jest jednak możliwa jedynie w przypadku ich korzystnego położenia. Zastosowanie metod lokalnej ablacji guzów pozwala na poszerzenie wskazań do wycięcia wątroby również do osób, u których część zmian jest położona niekorzystnie – te mogą być zniszczone za pomocą termoablacji lub innych technik [5, 90, 97, 246, 286, 287, 289, 306]. Liczba możliwych do leczenia za pomocą termoablacji zmian w wątrobie była przedmiotem kontrowersji od początku szerszego stosowania metody. W dyskusjach do, przedstawianego w wielu doniesieniach materiału, podkreślano, iż graniczną liczbą leczonych ognisk powinno być 5 i nie powinny one mieć więcej niż 4-5 cm średnicy [41, 73, 295]. Korzystne wyniki resekcji wielu guzów przerzutowych sprawiły, iż podejście do liczby leczonych za pomocą ablacji guzów wątroby zaczęło być bardziej elastyczne. *Machi* postulował zarówno ablację większej liczby i większych przerzutów jak i uzupełnianie resekcji za pomocą termoablacji, w materiale *Gillamsa i wsp.* maksymalna liczba leczonych ognisk sięgnęła 16 [120, 206]. Opierając się na tych przesłankach wprowadziliśmy ograniczenie do 8 liczby leczonych za pomocą termoablacji ognisk nowotworowych. Żaden z chorych kwalifikowanych do grupy badanej nie miał w chwili kwalifikacji aż tak licznych zmian przerzutowych – maksymalna liczba guzów wynosiła 6. U niektórych osób w trakcie leczenia pojawiały się nowe ogniska nowotworowe, wobec czego każdorazowo podejmowano decyzję o kontynuacji bądź zaniechaniu leczenia za pomocą termoablacji według zasad opisanych wcześniej. Maksymalna liczba leczonych przerzutów wyniosła 12 – w czasie 7 zabiegów. Liczba leczonych ognisk nie okazała się mieć w badanym materiale istotnego statystycznie znaczenia dla przeżycia chorych. W wielu doniesieniach zajmujących się tym zagadnieniem podkreślana jest istotna, odwrotnie proporcjonalna zależność pomiędzy liczbą leczonych ognisk a czasem przeżycia pacjentów [44, 121]. Inni autorzy nie znajdują znaczącej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą zmian przerzutowych a rokowaniem chorych, nawet przy maksymalnej liczbie ognisk nowotworowych równej 16 [207, 295].

Wielkość zmian leczonych za pomocą termoablacji prądem wysokiej częstotliwości jest w wielu wypadkach czynnikiem limitującym możliwości leczenia. Nawet najnowszej generacji sprzęt umożliwia zniszczenie za pomocą pojedynczej aplikacji prądu obszaru o średnicy nie większej niż 70 mm [13]. Stosowany przez nas zestaw pozwala na wytworzenie strefy martwicy o średnicy ok. 3 cm dla elektrody pojedynczej i ok. 5 cm dla elektrody kłastrowej. W przypadku elektrody potrójnej strefa ablacji ma kształt elipsy i osiągnięcie ablacji ogniska

o kształcie kuli o średnicy 5 cm wymaga co najmniej dwukrotnej aplikacji prądu. Guz o średnicy równej maksymalnemu „zasięgowi” możliwej do zastosowania elektrody musiał być niszczone poprzez wielokrotną aplikację energii za pomocą techniki nakładających się pól (*overlapping technique*) [161]. Technika ta umożliwia w teorii uzyskanie kontrolowanej strefy zniszczenia wokół guza, tym niemniej jej zastosowanie obarczone jest błędami wynikającymi z powstawania artefaktów w obrębie wątroby [41, 60, 82, 122, 162, 262, 292]. Dokonywano ablacji zmian o średnicy od 1 do 9 cm. W opisywanym materiale widoczna była tendencja do pogarszania oczekiwanego czasu przeżycia wraz ze wzrostem średnicy największej niszczonej zmiany, i była to jednak zależność istotna statystycznie w analizie jednoczynnikowej. W analizie wieloczynnikowej wielkość guza nie była w sposób istotny związana z rokowaniem co do czasu przeżycia. Mediana czasu przeżycia chorych z guzami o średnicy do 2 cm wynosi 36 miesięcy, jednak niewielka liczba osób spełniających to kryterium w analizowanym materiale nie pozwala na wysnuwanie statystycznych wniosków. Analiza krzywych przeżycia mogłaby wskazywać na wielkość guza 4 cm jako graniczną dla osiągnięcia lepszych wyników leczenia (4-letnie przeżycie 28% w odróżnieniu od 8% dla większych guzów), nie zostało to jednak potwierdzone statystycznie. Być może zależność ta osiągnie próg znamienności w miarę dalszego gromadzenia materiału, wartość ta jest bowiem wymieniana jako istotna m. in. przez *Gillamsa i Leesa*, *Vogla i wsp.* oraz *Kuvshinova i Ota* jako związana z pogorszeniem szansy przeżycia po termoablacji z powodu przerzutów raka jelita grubego do wątroby [121, 181, 323]. *Machi i wsp.* odkryli, iż dopiero ponad 100 mm średnica guza wiąże się z gorszym rokowaniem chorych po termoablacji zmian przerzutowych [207]. W materiale *Berbera i wsp.* widoczna była różnica pomiędzy efektami termoablacji zmian o średnicach do i powyżej 50 mm [36]. Być może jest to związane z ogólnie większym zaawansowaniem zmian nowotworowych. Efekt pogarszania się rokowania wraz ze wzrostem średnicy usuwanego guza jest widoczny również po resekcjach wątroby wykonywanych z intencją wyleczenia. Różni autorzy oceniają, iż wielkość guza od 5 do 8 cm wiąże się z istotnie statystycznie gorszym rokowaniem dla pacjenta [107, 141, 278]. Nie jest to jednak zależność istotna statystycznie w analizie wieloczynnikowej w innych doniesieniach [86]. W badanym materiale nie znaleziono przewagi w obserwowanym czasie przeżycia nawet wśród osób z teoretycznie najlepiej rokującym zestawem cech: niewielkim (do 3 cm), pojedynczym ogniskiem w wątrobie. Rokowanie takich pacjentów w dostępnych z literatury danych jest statystycznie lepsze niż pozostałych chorych [36]. W przedstawianym materiale nie udało się wykazać takiej zależności. Wynika to przede wszystkim z niewielkiej liczności tej grupy oraz faktu wczesnych zgonów nie związanych z chorobą nowotworową u 2 z 8 pacjentów. Byli oni zdyskwalifikowani od resekcji wątroby ze względu na wysokie ryzyko okołoperacyjne związane z chorobami układu krążenia i była to ostatecznie przyczyna zgonu u obojga. Odpowiedź na pytanie, czy pojedyncze, niewielkie guzy przerzutowe rokują lepiej wymaga dalszych badań na większej grupie chorych. Teoretycznie niewielkie wymiary guzów pozwalają na uzyskanie największego prawdopodobieństwa zniszczenia całej masy nowotworu wraz z przylegającą tkanką wątrobową, mającą w badaniu USG cechy niezmiennego miąższu. Istotność wpływu zachowania odpowiedniego marginesu od guza (od 5 do 10 mm) została udowodniona w wielu doniesieniach dotyczących resekcji wątroby z powodu przerzutów raka jelita grubego [21, 26, 48, 88, 89, 133, 146, 153, 336, 346, 352, 355]. *Elias i wsp.* analizując wyniki resekcji wątroby bez wymaganego marginesu onkologicznego (w tym 0 mm u ponad 20% badanych) stwierdził brak wpływu wielkości odstepu od guza na wyniki leczenia, jednak w całym swoim materiale uznał margines ponad 9 mm za mający istotny znaczenie dla rokowania chorych [89]. *Hamady i wsp.* nie znaleźli takiej zależności w swoim materiale [129]. Podobne rezultaty, ale dla znacznie mniejszego materiału podają *Hirai i*

wsp. [133]. Dokładna ocena wielkości zniszczonego marginesu wolnego od guza jest trudna w czasie ablacji termicznej. Aparatura oparta o technikę igły *LeVeena* zwykle posiada możliwość bezpośredniego pomiaru temperatury w kilku (4-5) punktach guza, inne typy urządzeń mierzą ją dopiero po zakończeniu ablacji i w jednym punkcie. Kształt strefy ablacji może się jednak bardzo różnić w zależności od rodzaju guza, przewodności wątroby, obecności w okolicy dużych naczyń itp. [35, 119, 181, 193, 204, 230, 283, 292, 300]. Bardzo dokładne określenie zasięgu działania temperatury ponad 60 stopni Celsjusza jest możliwe jedynie za pomocą specjalnie oprogramowanego aparatu MRI [34, 324]. W materiale *Vogla i wsp.* odsetek wznów miejscowych ocenianych po 6 miesiącach wyniósł poniżej 2% dla małych zmian i 4,4% dla mierzących powyżej 4 cm [323]. Pokazuje to, jak ważna jest ocena zasięgu niszczenia tkanek dla skuteczności zabiegu. Czynnikiem limitującym możliwości wykorzystania metody jest dostępność i cena „otwartych” – przystosowanych do operowania – aparatów MRI oraz konieczność używania ablacji za pomocą lasera. Procedura, szczególnie w odniesieniu do dużych przerzutów, wymaga wielogodzinnego wyłącznego dostępu do urządzenia [324]. Większość elektrod do ablacji prądem wysokiej częstotliwości, w odróżnieniu od światłowodów, nie jest kompatybilna z tomografami rezonansu magnetycznego – stąd nie ma możliwości zastosowania tej metody oceny zasięgu ablacji dla tego typu zabiegów. Próby zastosowania pomiarów gęstości tkanki w tomografii komputerowej dla celów określenia zasięgu ablacji termicznej również nie są wolne od błędów [34]. W praktyce ocena doszczętności zabiegu prowadzona jest w trakcie ablacji za pomocą bezpośredniej kontroli USG. Tkanka poddana działaniu wysokiej temperatury zmienia swoją echogeniczność – na skutek powstawania pęcherzyków gazu w płynach ustrojowych staje się zdecydowanie bardziej echogenna [193, 259]. Całkowite pokrycie (z marginesem) widocznego przed termoablacją guza przez hiperechogenną strefę uznawane jest za wykładnik objęcia nowotworu obszarem podwyższonej temperatury. Badania doświadczalne dowiodły jednak, iż często dochodzi do niedokładnej oceny [137, 259]. W praktyce klinicznej często obserwowaliśmy wydostawanie się „bąbelków” gazu wzdłuż wprowadzonej elektrody i jego układanie się w wątrobie w obrębie istniejących tam przestrzeni. Zjawisko to nie miało wpływu na ablację niewielkich zmian, możliwych do leczenia za pomocą pojedynczych aplikacji prądu wysokiej częstotliwości, utrudniało natomiast prowadzenie termoablacji większych guzów za pomocą techniki nakładających się pól. Większa średnica guza poddanego ablacji wiąże się ze statystycznie znacząco większym odsetkiem wznów miejscowych zarówno w przedstawianym materiale, jak też w większości doniesień dotyczących tego zagadnienia [83, 87, 117, 207, 291, 300].

Suma największych średnic wszystkich guzów przerzutowych (sumaryczne zajęcie wątroby) bywa definiowane jako czynnik prognostyczny w leczeniu przerzutów raka jelita grubego do tego narządu [96, 207]. Jest to nieco inne – uproszczone – podejście do stosowanego wcześniej oznaczania zajętości mięszu wątrobowego jako powierzchni przekroju guzów lub objętości guza [95, 159]. W materiale *Eto i wsp.* oraz *Machi i wsp.* suma największych średnic ognisk metastatycznych była niezależnym czynnikiem pogarszającym rokowanie chorych po resekcji wątroby, podczas gdy *Kerker i wsp.* nie stwierdzili istotnego wpływu ilości niszczonego mięszu wątrobowego na wynik krioablacji przerzutów [96, 159, 207]. Granicą możliwości podjęcia próby leczenia za pomocą termoablacji w naszym materiale było 30-procentowe zajęcie wątroby. Ocena wolumetryczna prowadzona była (w sposób uproszczony – zakładający regularnie owalny kształt ognisk nowotworowych) przez radiologów podczas kwalifikacji do termoablacji. W przedstawianym materiale suma największych średnic wszystkich guzów przerzutowych nie korelowała znamienne z czasem przeżycia pacjentów, aczkolwiek widoczna była tendencja do dłuższego przeżycia chorych z mniej-

szym zajęciem wątroby przez guz. Suma średnic ognisk metastatycznych była znamienne statystycznie związana z ryzykiem powstania wznowy w miejscu ablacji nie była jednak skorelowana z ryzykiem powstawania nowych ognisk nowotworowych w wątrobie.

W analizowanym materiale u 30 z 95 chorych (31,6%) doszło do powstania wznowy w guzie leczonym za pomocą ablacji termicznej. W literaturze spotyka się doniesienia o dużej rozpiętości liczby notowanych wznów miejscowych – od 2 do 60% [229]. Wydaje się, iż związane jest to nie tylko z możliwościami technicznymi i umiejętnościami zespołu, ale także z doбором chorych [13, 14, 23, 40, 60, 189]. Wszyscy autorzy podkreślają zależność ryzyka miejscowego niepowodzenia ablacji od wielkości niszczonego guza [40, 44, 83, 87, 117, 207, 291, 300]. Podkreślana jest również większa skuteczność termoablacji wykonywanej podczas laparotomii, między innymi z uwagi na możliwość wykonania manewru *Pringle'a* i ograniczenia odpływu ciepła z niszczonej zmiany [181, 208, 230]. Ponad trzydziestoprocentowy odsetek niepełnych ablacji w przedstawianym materiale jest wyższy niż w wielu doniesieniach. Z drugiej strony *Livraghi i wsp.* ocenili 63-procentową skuteczność przeskórno niszczenia zmian przerzutowych w wątrobie za upoważniającą do leczenia nawet u osób z potencjalnie operacyjnymi ogniskami nowotworu („*test-of-time approach*”) [198]. Koncepcja ta zakłada wstępną termoablację zmian uznanych za operacyjne, a następnie operowanie tylko tych osób, u których termoablacja nie była lecząca oraz nie pojawiły się nowe ogniska choroby. Miałoby to, w założeniu, zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych laparotomii. Ten sposób traktowania chorych spotkał się z krytyczną oceną i od tej pory nikt nie przedstawiał podobnych propozycji [100]. Autorom zarzucano, że w przedstawionym materiale, ograniczonym do osób z maksimum trzema ogniskami nowotworowymi i maksymalnym wymiarem pojedynczego guza 4 cm mają 40% odsetek niekompletnych ablacji, a ponadto u 70% osób z doszczętnie zniszczonymi przerzutami pojawiają się nowe zmiany [100]. Wydaje się jednak, iż nie jest to wina zastosowanej metody a raczej biologii nowotworu. Odsetek nawrotów (nowych ognisk przerzutowych) w wątrobie po, z założenia leczących resekcjach tego narządu, jest znaczny i sięga 49-81% [11, 22, 183, 196, 303, 314]. W przedstawianym materiale u 51 (53%) chorych pojawiły się w okresie obserwacji nowe zmiany nowotworowe w wątrobie. Ich pojawienie się istotnie korelowało z liczbą pierwotnie leczonych zmian, nie wykazano natomiast takiej zależności w stosunku zarówno do wielkości największego guza, jak też sumy średnic wszystkich ognisk nowotworowych. Koreluje to ze spostrzeżeniami *Figueras'a i wsp.*, w których materiale obecność ponad 2 zmian nowotworowych w wątrobie poddanej resekcji z intencją wyleczenia, była związana ze zwiększoną częstością nawrotów w wątrobie [99]. *Nagakura i wsp.* zaobserwowali większą częstość nawrotów po resekcjach ograniczonych do guza i jego bezpośredniego sąsiedztwa (metastazektomia) i porównaniu do rozległych resekcji tego narządu [234]. W materiale *Finch'a i wsp.* częstość wznów wewnątrzwątrobowych była większa po nieanatomicznych resekcjach wątroby, tym niemniej nie miało to wpływu na czas przeżycia chorych [101]. Wystąpienie wznowy, podobnie jak w naszym materiale, istotnie statystycznie korelowało z liczbą pierwotnie leczonych zmian [101]. Analizując odsetek pojawiających się wznów miejscowych po różnych rodzajach chirurgicznej terapii przerzutów należy wziąć pod uwagę pewne cechy charakterystyczne każdej z nich. Wszystkie interwencje połączone z otwarciem powłok jamy brzusznej powinny być obecnie standardowo wykonywane z użyciem śródoperacyjnego USG wątroby [54, 281]. Metoda ta pozwala na wykrycie nowych ognisk choroby nowotworowej, nawet w porównaniu do tak wyrafinowanych technik jak tomografia pozytronowa w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT) czy arteriopoortotomografią komputerową [281, 296, 340]. Użycie nowoczesnych kontrastów pozwala jeszcze bardziej rozszerzyć zastosowanie metody – *Ong i Leen* chcieliby ten rodzaj diagnostyki uczynić

„złotym standardem” w chirurgii wątroby [243]. *Schlottman i wsp.* udowodnili większą czułość wspomaganej kontrastem ultrasonografii nad konwencjonalną w rozpoznawaniu guzów wątroby, *Solbiati i wsp.* wskazują na rolę kontrastu w naprowadzaniu elektrody przy przezskórnej ablacji termicznej [280, 294]. Po wstępnych problemach również laparoskopowa ultrasonografia wykazuje wyższość nad konwencjonalnymi metodami diagnostycznymi, pozwalając wykryć przeoczone przedoperacyjnie zmiany u około 20% chorych [105, 108]. Zarówno wcześniejsze, jak i ostatnie doniesienia mówią o kilkudziesięcioprocentowym odsetku odkrywanych w czasie eksploracji dodatkowych zmian w wątrobie, jak i pozawątrobowych ognisk choroby [92, 118, 221]. W materiale *Elias'a i wsp.* w blisko 35% przypadków śródoperacyjne badanie jamy brzusznej doprowadziło do znalezienia nowych zmian w wątrobie i dodatkowo 16% pozawątrobowych ognisk choroby nowotworowej, mogących mieć wpływ na rokowanie i rodzaj podejmowanych działań [92]. W tym kontekście zrozumiałe jest wyższe ryzyko przeoczenia zmian w czasie przezskórnej termoablacji. Implikuje to również dalsze konsekwencje w postaci pogłębiania różnic populacji osób operowanych oraz poddawanych ablacji i utrudnia analizę statystyczną. Część chorych zostaje bowiem po wykonaniu laparoskopii diagnostycznej lub laparotomii zdyskwalifikowana od jakiegokolwiek interwencji chirurgicznej, ewentualnie, po stwierdzeniu nieoperacyjności zmian – przekazana do leczenia za pomocą mało inwazyjnych metod niszczenia nowotworu. Powoduje to częściowe zażebanie się populacji – przechodzenie części pacjentów z większą liczbą lub niekorzystnym położeniem zmian do grupy leczonych ablacją a także odchodzenie części chorych (tych z gorszym rokowaniem) z grupy leczonych radykalnie resekcją. W konsekwencji takiej migracji wyniki leczenia resekcyjnego wydają się być lepsze – dotyczą jednak staranniej selekcjonowanych chorych. Możliwość lepszej diagnostyki śródoperacyjnej powoduje, iż część autorów zdecydowanie preferuje „otwartą” metodę termoablacji – podkreślając możliwość uzyskania lepszych wyników leczenia poszczególnych chorych [67, 181, 229, 319]. Zwolennicy przezskórnego sposobu ablacji termicznej podkreślają mniejszy odsetek powikłań związany z zabiegiem, brak konieczności głębokiego znieczulenia chorego, jego powtarzalność i niższy koszt [52, 68, 115]. Zalety dostępu przezskórnego sprawiają, iż opracowywane są metody pozwalające na jego zastosowanie w przypadku groźby oparzenia przylegających struktur wewnątrzbrzusznych [171]. Jest to również metoda z wyboru u chorych obciążonych bardzo dużym ryzykiem okołoperacyjnym lub nie wyrażających zgody na operację. 53-procentowy odsetek wznów wewnątrzwątrobowych w opisywanym materiale wydaje się w tym kontekście usprawiedliwiony. Wszyscy opisywani chorzy byli poddani ablacji przezskórnej wykonywanej pod kontrolą klasycznego aparatu USG, a diagnostyka przedoperacyjna oparta była na tomografii komputerowej lub ewentualnie MRI. Pewien odsetek zmian istniejących w narządzie musiał zostać w tej sytuacji przeoczony i ujawnił się dopiero w późniejszym okresie jako wznowa w wątrobie. Stanowi to również podstawę do wysunięcia hipotezy, w myśl której osoby kwalifikowane do leczenia z większą liczbą rozpoznanych przerzutów mają podwyższone ryzyko wystąpienia nowych zmian w leczonej wątrobie z powodu istnienia tam ognisk „ukrytych”, nie rozpoznanych. Obecność „ukrytych” („*occult liver metastases*”) zmian w wątrobie przerzutowej została potwierdzona w latach 80 i 90 ub. stulecia [103, 144, 184]. Znajomość typowej dynamiki wzrostu nowotworu powoduje jednak powstanie nowych pytań dotyczących wczesnego wykrywania nowych ognisk choroby [104]. W doniesieniach dotyczących wyników resekcji wątroby podkreśla się tendencję do wczesnego pojawiania się wznów w kikucie narządu [135, 200, 303]. Nie były one wykrywalne za pomocą metod umożliwiających detekcję nawet minimalnych ognisk (śródoperacyjne USG). Przyspieszenie wzrostu nowotworu po resekcji wątroby zostało udowodnione i przypisywane jest ekspresji cytokin, czynników wzrostu i aktywacji innych mechanizmów

w regenerującej wątrobie [205, 235, 316]. Miejscowe niszczenie nowotworów miało z założenia być obciążone znacznie mniejszym wpływem na produkcję czynników mogących mieć wpływ na wzrost komórek nowotworu [316]. Na podstawie badań teoretycznych prowadzonych w latach 80-tych i 90-tych ubiegłego wieku ustalono, iż poddanie nowotworu działaniu wysokiej temperatury może mieć wiele korzystnych, z punktu widzenia leczenia – skutków, nawet, jeśli nie dojdzie do całkowitego zniszczenia ogniska. Prace *Lefor'a i wsp.* wskazywały potencjalnie pozytywny wpływ nawet umiarkowanej hipertermii (43°C) na możliwość niszczenia komórek złośliwych guzów na drodze zmian przepuszczalności ich naczyń [186]. Inne doniesienia mówiły o potencjalnie pozytywnym wpływie „odsłonięcia” antygenów nowotworu (w tym CEA) w strefie podwyższonej temperatury, a niedoszczętnie zniszczonej, pojawieniu się białek szoku termicznego (HSP, *heat shock protein*), co miało się przekładać na poprawę wyników leczenia po zastosowaniu termoablacji [111, 186, 218, 260, 297, 344]. Badania eksperymentalne dotyczące wpływu ablacji termicznej na rozwój mikroprzerzutów w modelu zwierzęcym nie były jednak jednoznaczne. *Isbert i wsp.* znaleźli dowody na mniejszy wpływ ablacji aniżeli resekcji na rozwój przerzutów w wątrobie i rozsiew otrzewnowy [142]. *den Brok i wsp.* udowodnili, iż ablacja dostarcza źródła antygenów guza, mogącego stać się początkiem odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciw niemu [77]. Pomimo to odsetek wznów miejscowych był w niektórych doniesieniach znacznie wyższy niż po operacjach resekcyjnych [5]. Prace *Nikfariam'a i wsp.* oraz *von Breitenbuch'a i wsp.* wskazują na to, iż ablacja termiczna może stanowić silny bodziec dla rozwoju pozostawionych w mięszu ognisk metastatycznych [235, 325]. Nie jest dotychczas wiadome, jak rezultaty tych prac można przełożyć na leczenie ludzi. Zwiększony odsetek wznów miejscowych po termoablacji w konfrontacji z resekcją może wynikać z selekcji chorych – osoby o mniejszej liczbie przerzutów kwalifikowane mogły być do grupy o lepszym rokowaniu – nie ma bowiem, z punktu widzenia etycznego, możliwości całkowicie randomizowanego badania porównującego obie metody. W naszym materiale większa liczba przerzutów będąca wskazaniem do termoablacji była statystycznie znamienne ($p=0,04$) powiązana z prawdopodobieństwem wystąpienia nowych zmian w wątrobie – potwierdzałoby to hipotezę o obecności zmian ukrytych jako źródle wznowy. Dowodzące niekorzystny wpływ ablacji termicznej prace eksperymentalne prowadzone były na małych zwierzętach - nie jest wiadome, czy zakres propagacji czynników ułatwiających wzrost guza da się przenieść na wątrobę wielokrotnie większą [50]. Badania tego tematu mogą przyczynić się do poprawy naszej wiedzy o wpływie termoablacji na rozwój pozostawionych w wątrobie ognisk nowotworu. W analizowanym materiale średni czas od termoablacji do wznowy w wątrobie definiowanej jako pojawienie się nowego mierzalnego ogniska wynosił 1–26 miesięcy, średnio 5,64 ($\pm 5,29$). Mediana czasu do wykrycia przerzutów jest krótka i wynosi 3 miesiące. Spostrzeżenie to może potwierdzać twierdzenie o potencjalnie negatywnym wpływie ablacji prądem wysokiej częstotliwości na rozwój nie poddawanych jej działaniu ognisk nowotworowych w wątrobie. Analizując przyczyny tego zjawiska można jednak wziąć pod uwagę inne potencjalne źródła takich wyników. I tak, odstęp czasowy pomiędzy badaniem TK, które stanowiło podstawę do kwalifikacji chorego do termoablacji a samym zabiegiem zwykle był dłuższy niż 1 miesiąc – wynikało to z organizacji pracy poradni kwalifikujących chorych oraz samego oczekiwania na zabieg. Podstawą badania w trakcie przezskórnej ablacji termicznej była standardowa ultrasonografia w trakcie której część zmian, szczególnie mniejszych od 1 cm mogła pozostać przeoczona. W kontrolnym badaniu tomokomputerowym specjalny nacisk kładziony był na wyszukiwanie nawet najmniejszych zmian w wątrobie. Mogło to stwarzać sytuację, gdy odstęp czasowy pomiędzy badaniami mogącymi wykryć niewielkie zmiany przerzutowe wynosił około 3 miesiące. Trzymiesięczny okres przerwy pomiędzy kolejnymi badaniami mający-

mi wykryć nowe guzy nowotworowe w wątrobie jest zalecany jako optymalny sposób obserwacji chorych po resekcjach wątroby, wynikający z biologii raka jelita grubego [220]. Opisywany krótki czas pomiędzy wykonaną ablacją a pojawieniem się nowych ognisk w wątrobie nie musi być więc spowodowany niekorzystnym wpływem zabiegu, a raczej kombinacją czynników wynikających z naturalnego przebiegu choroby nowotworowej i warunków organizacyjnych. Pewnym potwierdzeniem istotności tej drugiej teorii jest fakt, iż w miarę nabywania doświadczenia przez zespół wykonujący ablację i kwalifikujący do niej, liczba wznów w wątrobie znamienne spadła (ryc. 29).

Pojawienie się nowych ognisk nowotworowych w wątrobie wydaje się pogarszać rokowanie chorych, nie jest to jednak zależność statystycznie znamienne, pomimo tego, iż prawdopodobieństwo przeżycia 3 lat przy braku nowych ognisk w wątrobie jest dwukrotnie wyższe niż u chorych, u których zostały one wykryte (28 vs 14%). Fakt braku istotnego wpływu pojawienia się nowych ognisk w wątrobie mógł wynikać z faktu częstszego występowania w tej grupie chorych większych ognisk i częstszych wznów w miejscu poddawanych termoablacji. Nie były to zależności istotne statystycznie ani w analizie jedno- ani wieloczynnikowej, tym niemniej przeżycie w grupie osób, u których nie doszło do żadnego typu odrostu w wątrobie po pierwszej ablacji termicznej jest statystycznie lepsze. Trzyletnie przeżycie estymowane z krzywej *Kapłana-Meiera* wynosi dla pierwszej z grup 44%, zaś dla drugiej tylko 12% ($p < 0,05$) (ryc. 31). Tego typu zależność może także być wynikiem większej dynamiki wzrostu nowotworu, który ujawnia się jako powstanie nowych zmian w krótkim okresie po interwencji – udowodniono, iż czas podwojenia liczby komórek jeszcze przed resekcją znamienne wpływa na wyniki leczenia przerzutów raka jelita grubego do wątroby [305].

Doświadczenie zespołu okazało się znamienne korelować z wynikami leczenia. Nie udało się odkryć konkretnego przedziału czasowego, jaki byłby wyznacznikiem jego dojrzałości, tym niemniej analiza wykazała, iż przeżycie chorych poddanych ablacji termicznej ulega poprawie z każdym rokiem od rozpoczęcia wykonywania procedury. Przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie lepsza kwalifikacja chorych do zabiegu i kontrola pooperacyjna. Zależność pomiędzy ilością niedoszczętnych ablacji a doświadczeniem technicznym zespołu jest widoczna, ale nieistotna statystycznie. Istotna okazała się natomiast zależność pomiędzy tym parametrem a występowaniem wznów w wątrobie. W miarę nabywania dojrzałości zespołu liczba leczonych osób, u których rozwinęły się nowe zmiany w wątrobie znamienne spadła. Wytlumaczeniem wydaje się poprawienie systemu kwalifikacji chorych – wykrywania małych zmian przerzutowych przedoperacyjnie. Zależność podobna była obserwowana w literaturze w odniesieniu do raka wątrobowokomórkowego [4].

Analizując materiał odkryto istotną statystycznie zależność pomiędzy odpowiedzią na chemioterapię a wynikami leczenia przerzutów raka jelita grubego do wątroby. Większość chorych leczonych za pomocą termoablacji nie odpowiadała na leczenie chemiczne – następowała progresja choroby. Ze względu na niewielką grupę osób, które zostały skierowane do leczenia w czasie remisji, połączono ją z grupą, u której obserwowano stabilizację obrazu zmian przerzutowych w wątrobie. Odsetek chorych kierowanych do ablacji termicznej w czasie progresji wynika prawdopodobnie ze standardów postępowania onkologicznego – chemioterapia stanowi pierwszy rodzaj leczenia, jakiemu poddawani są chorzy z rozpoznanymi przerzutami do wątroby. Dobrze, w znaczeniu onkologicznym (brak progresji lub nawet remisja) wyniki leczenia chemicznego stanowią powód dla jego kontynuacji do momentu utraty wrażliwości guza na lek. Z osobistego doświadczenia autora wynika, iż wielu onkologów uważa wystąpienie przerzutów raka jelita grubego do wątroby za sygnał nieuleczalności choroby i w ogóle nie posyła chorych do chirurga, nawet jeśli zmiany są potencjalnie

operacyjne. Długotrwała akcja edukacyjna w regionie spowodowała częstsze kierowanie chorych na konsultację doświadczonego w chirurgii wątroby, chirurga, wciąż jednak jest to zwykle poprzedzone wielomiesięczną chemioterapią. W naszym materiale termoablacja była często traktowana jako rodzaj „ostatniej deski ratunku” dla chorych, u których nie można było oczekiwać poprawy po leczeniu chemicznym. Wyniki leczenia chirurgicznego w tym okresie rozwoju choroby nowotworowej są złe, nawet dla zmian potencjalnie resekcyjnych [12, 106]. Wydaje się, iż wynika to z faktu konieczności zniszczenia ognisk mikroprzerzutów, również tych, powstających w stanie zmniejszenia odporności w następstwie interwencji chirurgicznej. Leczenie przerzutów raka jelita grubego nie jest leczeniem jednostronnym, w większości przypadków należy zsynchronizować wysiłki onkologów, chirurgów i radiologów inwazyjnych. Przedłużone stosowanie przedoperacyjnej chemioterapii w nadziei poprawienia możliwości resekcji zmian nie jest wskazane, nawet w synchronicznych guzach przerzutowych [20, 155]. Należy jednak podkreślić możliwość doprowadzenia za pomocą chemioterapii do „uresekcjonienia” zmian pierwotnie nieoperacyjnych u kilkunastu procent chorych [7, 8, 9, 24, 47, 94, 106, 110, 190, 320]. Niestety, doprowadzenie do braku możliwości wykrycia zmian przerzutowych w badaniach obrazujących nie oznacza ich całkowitego zniszczenia [32]. Wynika stąd konieczność ścisłej współpracy leczących chorego zespołów. Powstały nawet określenia „*Oncosurgery*” lub „*OncoSurge*” jako nazwy dla zespołu działań mających na celu zwiększenie możliwości operowania chorych z przerzutami do wątroby [315, 256]. W czasie leczenia za pomocą resekcji wątroby należy zachować zasadę operowania z intencją wycięcia wszystkich zmian przerzutowych, nawet w dwóch etapach. Pozostawienie czynnej choroby nowotworowej w miększu wątroby prowadzi do pogorszenia wyników w stosunku do samej chemioterapii [254]. Zależności takiej nie znaleziono w stosunku do leczenia ablacynego, choć i ono powinno być prowadzone z intencją wyleczenia. Przyczyną pogorszenia wyników po niedoszczętnej resekcji wątroby może być konieczność zaprzestania chemioterapii przed i kilka tygodni po zabiegu. Taka konieczność nie występuje podczas leczenia metodami minimalnie inwazyjnymi, ich stosowanie praktycznie nie wpływa na cykl chemioterapii. Może to tłumaczyć dobre wyniki leczenia termoablacją (estymowane 39% 5-letnich przeżyć) u chorych w okresie dobrej odpowiedzi na chemioterapię. Zmiany o typie mikroprzerzutów lub ognisk „ukrytych” reagują na podawaną w sposób nieprzerwany chemioterapię, widoczne są leczone za pomocą wysokiej temperatury. Progresja choroby mimo leczenia chemicznego świadczy o oporności nowotworu na stosowane chemioterapeutyki i braku możliwości dodatkowego zniszczenia zmian rezidualnych w wątrobie. Być może również biologia tych nowotworów różni się [179]. Odsetek pozytywnych odpowiedzi po zastosowaniu 5-FU z LV w schemacie *deGramonta* lub *Mayo Clinic* jest podobny i wynosi około 20%. Wynika stąd, iż w badanym materiale było procentowo więcej osób, które odpowiedziały na leczenie niż w całej populacji osób z rakiem jelita grubego. Może to mieć wpływ na wyniki analizy – nie można ich wyników przekładać bezpośrednio na wszystkich chorych. W świetle danych z literatury, jak również własnych, wydaje się jednak oczywiste, że chemioterapia jest jednym z kluczowych elementów leczenia przerzutów raka jelita grubego do wątroby. Można również przypuszczać, iż zastosowanie bardziej skutecznych schematów leczenia onkologicznego może poprawić sumaryczne wyniki skojarzonego leczenia tego typu nowotworów. Tylko wspólne wykorzystanie możliwości współczesnej chirurgii, w tym ablacji termicznej oraz onkologii daje większej liczbie chorych szansę na wyleczenie lub co najmniej długotrwałe przeżycie [32, 256, 315, 318].

Osoczowe stężenie antygenu rakowo-płodowego (*carcinoembryonic antigen*, CEA) uznawane jest za miarodajny wskaźnik rozwoju choroby nowotworowej, szczególnie, jeśli jest ono podwyższone przed leczeniem ogniska pierwotnego [25, 85, 180, 328]. W wielu

analizach podkreśla się zależność pomiędzy poziomem CEA a wynikami leczenia przerzutów raka jelita grubego do wątroby za pomocą wszystkich metod [36, 63, 136, 138, 209, 247, 286, 351]. Wpływ stężenia osoczowego CEA na czas przeżycia chorych poddawanych leczeniu badany był w różnych momentach procedury – zarówno przed- jak i pooperacyjnie. *Berber i wsp.* zaobserwowali, iż przedoperacyjny poziom CEA przekraczający 200 ng/ml jest związany ze znamienne gorszym rokowaniem chorych, *Choti i wsp.* oraz *Male i wsp.* wskazują na wartość 100 ng/ml jako progową dla pogorszenia rokowania [36, 63, 209]. Inni autorzy wskazują na istotną wartość prognostyczną pooperacyjnego poziomu antygenu rakowo-płodowego, również znajdując różne wartości łączące się ze zmianą rokowania [138, 247, 351]. *Hotta i wsp.* jako istotnego predyktora używali stosunku przed- i pooperacyjnego poziomu CEA [136]. Brak spadku stężenia antygenu rakowo-płodowego po operacji ma – według nich – świadczyć o gorszym rokowaniu chorych. *Seifert i Junginger* analizując swój materiał chorych poddanych krioablacji uznali, iż przekroczenie poziomu CEA powyżej 20 ng/ml wiąże się z gorszym rokowaniem chorych [286]. W analizowanym materiale własnym stwierdzono również statystyczną zależność pomiędzy przedoperacyjnym poziomem CEA a rokowaniem chorych. Zależność ta była istotna statystycznie zarówno dla podawanych w literaturze wartości 200 ng/ml, jak również 100 ng/ml - nie spełniała natomiast znamion istotności przy progu 20 ng/ml. W przedstawianym materiale udało się zidentyfikować, jako wartość stężenia 70 ng/ml jako graniczną – wiążącą się ze statystycznie gorszym rokowaniem chorych, u których była ona przekroczona przed zabiegiem. Nie znaleziono zależności pomiędzy poziomem CEA a liczbą, wielkością największego ogniska ani sumą średnic nowotworu w wątrobie. Wydaje się, iż na fakt gorszego rokowania chorych z wysokimi stężeniami antygenu karcinoembrionalnego może mieć wpływ zaburzenie odporności komórkowej obserwowane w tej grupie pacjentów [163]. Przetrwale – utrzymujące się po zabiegu patologiczne poziomy CEA mogą być związane z występowaniem niezniszczonych ognisk choroby w wątrobie lub też obecnością pozawątrobowych ognisk choroby. *Huang i wsp.* wykazali szybki spadek stężenia antygenu rakowopłodowego po skutecznej krioablacji, z tym, że w pierwszym okresie następował jego wzrost [138]. W niniejszym materiale kontrolne badanie kontrolne poziomu CEA wykonywane było 4-6 tygodni po zabiegu, tak, że powinno już definitywnie wskazywać tendencję do jego ewentualnego spadku. Analiza pooperacyjnego stężenia antygenu rakowopłodowego wykazała, iż osiągnięcie poziomu uznawanego za normę w wykonującym badanie laboratorium (5 ng/ml) znamienne pozytywnie koreluje z rokowaniem chorych (ryc. 36). Obserwacja krzywej *Kaplana-Meiera* pozwala wysnuć wniosek, iż u chorych tych pierwsze zgony występowały znacznie później aniżeli w grupie pacjentów, u których nie udało się doprowadzić do normalizacji poziomu CEA. Jest to prawdopodobnie związane, obok biologicznych cech guza i organizmu chorych, ze zniszczeniem w czasie ablacji większości komórek nowotworu odpowiedzialnych za wytwarzanie antygenu karcinoembrionalnego. Niewielkie liczebności grup wynikające z próby analizy tej zależności od innych czynników mogących mieć wpływ na rokowanie pacjentów nie pozwoliły na ustalenie znamienych wniosków dotyczących ich wzajemnego oddziaływania. W celu ustalenia tych zależności powinny być zbadane większe grupy chorych.

Podsumowując analizę wyników leczenia przerzutów raka jelita grubego do wątroby za pomocą przezskórnej termoaablacji prądem wysokiej częstotliwości należy stwierdzić, iż stanowi ona wartościową pozycję w arsenale metod terapeutycznych. W skojarzeniu z podstawową chemioterapią (5-FU + LV) pozwala na uzyskanie 18% 5-letnich przeżyć u chorych z pierwotnie nieuleczalną chorobą. Podkreślić należy podstawową rolę radykalnej chirurgii (resekcji) jako sposobu leczenia chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby. Jest to dogmat uznawany za niewzruszalny w ośrodku, w którym prowadzone były badania nad

rolą termoablacji. Równolegle z ablacją termiczną prowadzone jest leczenie, odpowiednio zakwalifikowanych chorych, za pomocą resekcji - od 2001 roku wykonano ponad 160 dużych operacji resekcyjnych u chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby. W części przypadków były one możliwe dzięki wykorzystaniu termoablacji do niszczenia ognisk niemożliwych do radykalnego usunięcia chirurgicznego. Aparatura używana do termoablacji służyła również do poszerzania granic resekcji – przecinania tkanek na granicy guza z równoczesnym niszczeniem jednocentymetrowego „marginesu bezpieczeństwa”. Radykalne onkologiczne resekcje wątroby wykonywane były również u osób uprzednio uznanych za nieoperacyjne i leczonych termoablacją zarówno w ośrodku macierzystym autora, jak też ośrodkach obcych. Było to możliwe dzięki modyfikacji przebiegu choroby nowotworowej za pomocą nowoczesnych metod chemioterapii. Przyjęta w pracy metodologia zakładała uniezależnienie wyników od leczenia chemioterapeutykami nowszych generacji – dla zachowania jednorodności grupy badanej wykluczono z niej osoby leczone za pomocą innych leków aniżeli 5-FU i LV. W tej populacji chorych nie stwierdzono możliwości takiego zmniejszenia rozmiaru i rozprzestrzenienia nowotworu, który umożliwiłby potencjalną resekcję wątroby u osób uprzednio zdyskwalifikowanych od operacji. Ocena takiej opcji była obowiązkowym przedmiotem rozważań podczas każdorazowej weryfikacji wyników leczenia przez konsylium specjalistów w zakresie chirurgii, onkologii i radiologii. Miało to na celu niedopuszczenie do wystąpienia „efektu młotka” (opisywanego przez Abrahama Masłowa, znanego amerykańskiego psychologa: „Gdy jedynym narzędziem jakie posiadasz jest młotek, wtedy każdy problem zaczyna wyglądać jak gwoździ”).

Termoablacja prądem wysokiej częstotliwości jest metodą mało inwazyjną i wiąże się ze stosunkowo niewielkim i krótkim pogorszeniem jakości życia chorych, w porównaniu z klasyczną resekcją, nie powinno to jednak wpływać na jej wybór jako podstawowego sposobu leczenia pacjentów z przerzutami rak jelita grubego do wątroby. Dla osób z nieoperacyjnymi zmianami stanowi jednak alternatywę dla leczenia za pomocą paliatywnej chemioterapii zapewniając stosunkowo duży odsetek długoletnich przeżyć przy zachowanej dobrej jakości życia i akceptowalnym koszcie. Niewielki odsetek poważnych (1,05% w odniesieniu do liczby pacjentów i około 0,5% w odniesieniu do liczby zabiegów) powikłań uzasadnia jej zastosowanie również jako leczenia paliatywnego w wybranych przypadkach.

6. Wnioski

W świetle przedstawionego materiału należy przyjąć, iż:

1. Termoablacja prądem wysokiej częstotliwości jest bezpieczną metodą leczenia przerzutów raka jelita grubego do wątroby.
2. Termoablacja prądem wysokiej częstotliwości poprawia rokowanie u chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby.
3. Czynniki mającymi istotny wpływ na prawdopodobieństwo przeżycia chorych po termoablacji w opisywanym materiale są:
 - poziom CEA poniżej 70 ng/ml przed włączeniem leczenia ablacją termiczną,
 - uzyskanie po termoablacji normalizacji poziomu CEA w granicach normy laboratoryjnej,
 - odpowiedź na chemioterapię - stabilizacja lub regresja zmian w wątrobie
 - brak wznowy w leczonym narządzie oraz
 - doświadczenie zespołu operującego.
 - wielkość poddawanego ablacji ogniska
4. Metoda termoablacji guzów wątroby w połączeniu z chemioterapią umożliwia uzyskanie długoletnich przeżyć u osób z nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby i wymaga uwzględnienia we współczesnym algorytmie leczenia takich chorych.

7. Streszczenie

Pomimo postępów medycyny XX i XXI wieku pojawienie się przerzutów raka jelita grubego do wątroby powiązane jest ze znaczącym pogorszeniem rokowania u chorych z tym typem nowotworu. Oczekiwana mediana czasu przeżycia bez leczenia onkologicznego to zaledwie 6–9 miesięcy, najlepsze terapie paliatywne dają nieco ponad 2-letnie mediany czasu przeżycia przy ogromnych kosztach. Resekcja wątroby w granicach zdrowych tkanek uznawana jest za jedyną możliwą wyleczenia. Metoda ta jest niedostępna dla ok. 80–90% chorych – w części przypadków z powodu niekorzystnego położenia zmian w pobliżu struktur nie mogących być poddane resekcji lub zbyt małej objętości miększu wątroby pozostałego po planowanej interwencji. Pewien odsetek pacjentów ma zbyt zaawansowane inne schorzenia ogólnoustrojowe, aby móc sprostać radykalnej resekcji. U części chorych przeciwwskazaniem do wycięcia jest obecność pozawątrobowych ognisk choroby nowotworowej. Niewielki odsetek pacjentów odmawia leczenia operacyjnego przerzutów do wątroby. Przerzuty raka jelita grubego ograniczone jedynie do tego narządu stanowią jednak znaczny odsetek (ok. 35%) wszystkich chorych, poza tym pojedyncze ogniska nowotworowe w innych organach (przede wszystkim płucach) mogą być skutecznie usunięte. W tej sytuacji metody zmierzające do lokalnego zniszczenia nowotworu w obrębie wątroby bez konieczności wycinania dużej ilości czynnego miększu wątrobowego i rozległej operacji brzusznej wydają się mieć uzasadnienie. Wśród metod miejscowego niszczenia (abłacji) zmian nowotworowych w wątrobie w ostatnich latach termoablacja prądem wysokiej częstotliwości wydaje się mieć najszersze zastosowanie. Część autorów uznaje nawet termoablację za metodę prowadzącą do wyleczenia nowotworu, inni chcieliby widzieć w niej środek do optymalizacji sposobu postępowania z pacjentem, u którego pojawiły się przerzuty do wątroby (*test of time approach*).

Wprowadzenie nowych typów chemioterapii spowodowało znaczące poprawienie wyników leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w tym przerzutów do wątroby. Dla chorych z nieoperacyjnymi zmianami przerzutowymi w wątrobie wydłużono medianę czasu przeżycia z poniżej 12 do 20 i więcej miesięcy. Ma to wpływ na wiarygodność badań nad rolą abłacji w leczeniu przerzutów do wątroby – trudność polega na oddzieleniu znaczenia nowoczesnej chemioterapii od działania samego zabiegu. W materiale Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej wśród chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby, leczonych za pomocą przezskórnej termoablacji prądem wysokiej częstotliwości wyselekcjonowano grupę chorych leczonych za pomocą jedynie chemioterapii z użyciem 5-FU i LV. Wyniki leczenia zachowawczego w tej grupie pacjentów są znane z literatury i porównywalne. Stanowi to atrakcyjny model badania roli termoablacji za pomocą prądu wysokiej częstotliwości w leczeniu przerzutów raka jelita grubego do wątroby.

Celem pracy było ustalenie wpływu abłacji termicznej dokonywanej przezskórnie na losy chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby leczonych za pomocą chemioterapii z użyciem jedynie 5-FU i LV.

Podmiotem badania było 95 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej za pomocą przezskórnej termoablacji prądem w.c.z. pomiędzy 12. kwietnia 2001 a 31. grudnia 2006. Analizowano następujące czynniki mogące mieć wpływ na czas przeżycia chorych:

– przedoperacyjne:

- o płeć
- o wiek
- o wydolność ogólna w skali ECOG (WHO)
- o odstęp czasowy pomiędzy usunięciem ogniska pierwotnego a pojawieniem się przerzutów
- o odstęp czasowy pomiędzy usunięciem ogniska pierwotnego a termoablacją
- o liczba i wielkość zmian
- o poziom CEA
- o odpowiedź na chemioterapię (remisja, stabilizacja, progresja) bezpośrednio przed ablacją

– zebrane po zabiegu:

- o doszczętność zniszczenia ognisk (i czas do wznowy)
- o pojawienie się wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych ognisk choroby (progresja)
- o poziom CEA 4-6 tygodni po ablacji
- o wyniki badań obrazowych mające ocenić efekty przeprowadzonej ablacji termicznej

Otrzymane wyniki wczesne wskazują na niewielkie ryzyko związane z ablacją prądem wysokiej częstotliwości (nie odnotowano śmiertelności okołoperacyjnej i obserwowano jedno powikłanie ciężkie – ropień wątroby po uszkodzeniu ściany jelita grubego).

Wyniki odległe wskazują na poprawę rokowania u chorych leczonych ablacją termiczną w porównaniu do opisywanych w literaturze czasów przeżycia. Mediana czasu przeżycia liczona metodą *Kapłana-Meiera* dla całej populacji badanych chorych wyniosła 18,49 miesiąca od pierwszej termoablacji i 24 miesiące od chwili wykrycia przerzutów. Brak właściwych metod statystycznych nie pozwala na istotne wnioski wynikające z porównania median czasów przeżycia w populacji badanej i podawanej w piśmiennictwie, tym niemniej po 12 miesiącach od rozpoznania przerzutów w wątrobie przy życiu pozostawało 92,6% osób leczonych termoablacją w porównaniu do ok. 50% przy leczeniu za pomocą chemioterapii 5-FU +LV. Estymowany odsetek 5-letnich przeżyć w badanym materiale to 18% – stanowi to znaczny postęp w porównaniu z leczeniem klasyczną chemioterapią (0%) i jest o połowę niższy niż w populacji osób, u których możliwa była resekcja wątroby (30–40%).

Analiza czynników wpływających na czas przeżycia po zabiegu termoablacji wykazała statystycznie znamiennej korelację pomiędzy tym parametrem a pozytywną odpowiedzią na zastosowane leczenie chemiczne, poziomem CEA poniżej 70 ng/ml, osiągnięciem prawidłowego poziomu CEA w badaniu kontrolnym po termoablacji, brakiem wznowy w ognisku leczonym i nowych zmian w wątrobie oraz doświadczeniem zespołu. Nie zanotowano natomiast istotności statystycznej w korelacji czasu przeżycia i czasem powstania przerzutów (synchronicznie, metachronicznie), ich liczbą, wielkością i stopniem zajęcia wątroby definiowanym jako suma średnic widocznych guzów. Niepełna ablacja ognisk ani pojawienie się nowych zmian w wątrobie nie były samodzielnymi czynnikami wpływającymi na powodzenie zabiegu termoablacji, podobnie jak płeć chorych.

Zebrany materiał pozwolił na wysunięcie następujących wniosków:

1. Termoablacja prądem wysokiej częstotliwości jest bezpieczną metodą leczenia przerzutów raka jelita grubego do wątroby.
2. Termoablacja prądem wysokiej częstotliwości poprawia rokowanie u chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby.
3. Czynniki mającymi istotny wpływ na prawdopodobieństwo przeżycia chorych po termoablacji w opisywanym materiale są:
 - poziom CEA poniżej 70 ng/ml przed włączeniem leczenia ablacją termiczną,
 - uzyskanie po termoablacji normalizacji poziomu CEA w granicach normy
 - odpowiedź na chemioterapię - stabilizacja lub regresja zmian w wątrobie
 - brak wznowy w leczonym narządzie
 - doświadczenie zespołu operującego.
 - wielkość poddawanego ablacji guza
4. Metoda termoablacji guzów wątroby w połączeniu z chemioterapią umożliwia uzyskanie długoletnich przeżyć u osób z nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby i wymaga uwzględnienia we współczesnym algorytmie leczenia takich chorych.

8. Summary

Despite of the development of new systemic treatment strategies, the management of colorectal liver metastases still remains as a significant problem for oncologists. The outcome of untreated disease is dismal, with a median survival 6–9 months. New palliative chemotherapy regimens offers longer survival (median up to 24 months), but the cost of such treatment is extremely high. Liver resection is the only way to cure the patients, but is still unavailable for the majority (8–90%) of them, due to tumor localization and/or number. Some patients are disqualified from resection due to bad performance status or reject offered resection. Extrahepatic disease is the contraindication for many of them, but in about 35% of patients liver is the only site for metastases. Solitary lesions in lungs, if respectable, are no more the contraindication for radical treatment. During recent years ablative procedures have offered, via palliative intention, the possibility of cure in well-selected group of patients with liver metastases. Comparing all ablation modalities, radiofrequency thermal ablation (RFTA) is by far the most frequently used worldwide. Some authors use RFTA with curative intent and postulate randomized trial vs. resection.

Effects of contemporary chemotherapy (prolongation of survival) and many variants of this treatment makes comparison of ablation results from many centers difficult. We selected a group of patients treated with 5-Fluorouracil (5-FU) and Folinic acid only. The treatment results in this cohort are well-known since years and similar across many publications, so it can be good basis for study – the estimation the of RFTA role in the treatment of colorectal liver metastases.

The aim of this study was to evaluate percutaneous radiofrequency thermal ablation (PRFTA) as a therapeutic method for patients suffered from colorectal liver metastases treated using 5-FU and Folinic acid only.

Between April 12, 2001 and December 31, 2006 195 patients were treated in the Dept of General, Endocrine and Transplantation Surgery, Medical University of Gdańsk for colorectal liver metastases using PRFTA. 95 of them were treated with 5-FU and Folinic acid solely. The following factors were collected for this cohort:

- preoperative:
 - o Sex
 - o Age
 - o General performance status (according to ECOG scale)
 - o Time between the initial (colonic) operation and metastasis development
 - o Time between the primary operation and PRFTA
 - o The number of metastases
 - o The dimensions of metastases
 - o Carcinoembryonic antigen (CEA) level
 - o The response to chemotherapy
- postoperative
 - o The local response to the treatment (and time to the local recurrence)
 - o The incidence of new foci in the liver (and time to the event)
 - o CEA level 4-6 weeks after the procedure
 - o Complications

Early results revealed, that the procedure is safe, the hospital mortality was 0%, one severe complication – liver abscess after unattended bowel thermal injury and perforation occurred.

Late results analysis demonstrated the positive impact of PRFTA on life expectancy in patients with colorectal liver metastases. Median survival for the whole population was 18,49 months from the first ablation and 24.00 months from the diagnosis of liver metastasis. The 1-year survival (from the time of diagnosis) was 92.6% compared with 50% for the population treated with 5-FU and Folinic acid. Estimated 5-years survival was 18%.

PRFTA seems to be less reliable for large metastases – local recurrence rate is higher for such lesions. Number of initially treated lesions is a predictive factor for new lesions incidence in the liver.

Following factors were significantly correlated with better survival probability in patients treated with PRFTA for colorectal liver metastases: preoperative CEA level less than 70 ng/ml, postoperative CEA level less than 5 ng/ml, good response (remission or stabilization) during chemotherapy, absence of any kind of liver recurrence and the team experience. There were no correlation between patient's survival probability and: age, sex, synchronicity of liver metastases, number and diameter of largest lesions, sum of all tumors diameters, partial response for initial ablation and new lesions incidence in the liver.

Conclusions:

1. PRFTA is a safe treatment method for inoperable colorectal liver metastases
2. PRFTA improves survival in patients with colorectal metastases
3. PRFTA with chemotherapy can produce long-term survival in patients with inoperable colorectal liver metastases and should be included into modern treatment algorithm for this disease.

9. Piśmiennictwo

1. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. Surgery, 1988, 103(3):278-88
2. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. J Clin Oncol, 1998, 16(1):301-8
3. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Colorectal Meta-analysis Collaboration. Cochrane Database Syst Rev, 2000, (2):CD001545
4. Abdalla E., Vauthey J.: Technique and patient selection, not the needle, determine outcome of percutaneous intervention for hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol, 2004, 11(3):240-1
5. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V., Pollock R., Broglio K.R. i wsp.: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg, 2004, 239(6):818-25; dyskusja 825-7
6. Adachi Y., Inomata M., Kakisako K., Sato K., Shiraishi N., Kitano S.: Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis. Dis Colon Rectum, 1999, 42(8):1053-6
7. Adam R.: Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. Ann Oncol, 2003, 14 Suppl 2:13-6
8. Adam R., Delvart V., Pascal G., Valeanu A., Castaing D., Azoulay D. i wsp.: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg, 2004, 240(4):644-57; (dyskusja 657-8)
9. Adam R., Huguet E., Azoulay D., Castaing D., Kunstlinger F., Levi F. i wsp.: Hepatic resection after down-staging of unresectable hepatic colorectal metastases. Surg Oncol Clin N Am, 2003, 12(1):211-20.
10. Adam R., Lucidi V., Karam V.: Liver transplantation in Europe: is there a room for improvement? J Hepatol, 2005, 42(1):33-40.
11. Adam R., Pascal G., Azoulay D., Tanaka K., Castaing D., Bismuth H.: Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. Ann Surg, 2003, 238(6):871-83; dyskusja 883-4.
12. Adam R., Pascal G., Castaing D., Azoulay D., Delvart V., Paule B. i wsp.: Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg, 2004, 240(6):1052-61; (dyskusja 1061-4).
13. Ahmad A., Chen S.L., Kavanagh M.A., Allegra D.P., Bilchik A.J.: Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? Am Surg, 2006, 72(10):875-9.
14. Ahmad S.A.: Limitations of radiofrequency ablation in treating liver metastases: a lesson in geometry. Ann Surg Oncol, 2004, 11(4):358-9.
15. Alberts S.R., Horvath W.L., Sternfeld W.C., Goldberg R.M., Mahoney M.R., Dakhil S.R. i wsp.: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. J Clin Oncol, 2005, 23(36):9243-9.
16. Alessiani M., Dionigi P., Fossati G., Prati U., Nazari S., Jemos V. i wsp.: Problematiche Oncologiche Cliniche e Sperimentali, rozdział: I trapianti multiorgano per le neoplasie addominali metastatiche. Coop. Soc. Il Giovane Artigiano, Pavia 1999.
17. Alessiani M., Tzakis A., Todo S., Demetris A., Fung J., Starzl T.: Assessment of five-year experience with abdominal organ cluster transplantation. J Am Coll Surg, 1995, 180(1):1-9.
18. Allen-Mersh T.G., Earlam S., Fordy C., Abrams K., Houghton J.: Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. Lancet, 1994, 344(8932):1255-60.
19. Allendorf J., Ippagunta N., Emond J.: Management of liver metastases: new horizons for biologically based therapy. J Surg Res, 2004, 117(1):144-53.
20. Aloia T.A., Vauthey J.N., Loyer E.M., Ribero D., Pawlik T.M., Wei S.H. i wsp.: Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. Arch Surg, 2006, 141(5):460-6; (dyskusja 466-7).

21. Ambiru S., Miyazaki M., Isono T., Ito H., Nakagawa K., Shimizu H. i wsp.: Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum*, 1999, 42(5):632-9.
22. Antoniou A., Lovegrove R.E., Tilney H.S., Heriot A.G., John T.G. i wsp.: Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery*, 2007, 141(1):9-18.
23. Azzarello G., Lanteri R., Gresta S., Rapisarda C., Racalbutto A., Di Cataldo A. i wsp.: Thermic ablation with RF of liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50 Suppl 2:205-207.
24. Baize N., Gerard B., Bleiberg H., Caroli-Bosc F., Berthier F., Legendre H. i wsp. Long-term survival of patients downstaged by oxaliplatin and 5- fluorouracil combination followed by rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases. *Gastroenterol Clin Biol*, 2006, 30(12):1349-53.
25. Bakalakos E., Burak W., Young D., Martin E.: Is carcino-embryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg*, 1999, 177(1):2-6.
26. Bakalakos E.A., Kim J.A., Young D.C., Martin E.W.: Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg*, 1998, 22(4):399- 404; dyskusja 404-5.
27. Barry B.D., Kell M.R., Redmond H.P.: Tumor lysis syndrome following endoscopic radio-frequency interstitial thermal ablation of colorectal liver metastases. *Surg Endosc*, 2002, 16(7):1109.
28. Bartlett D.L., Berlin J., Lauwers G.Y., Messersmith W.A., Petrelli N.J., Venook A.P.: Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(10):1284-92.
29. Bartolozzi C., Donati F., Cioni D., Procacci C., Morana G., Chiesa A. i wsp.: Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT. *Eur Radiol*, 2004, 14(1):14- 20.
30. Basdanis G., Michalopoulos A., Papadopoulos V., Tzeveleki I., Efthimiadis Ch., Kosmidis Ch. i wsp.: Clinical short-term results of radiofrequency ablation in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Tech Coloproctol*, 2004, 8 Suppl 1:s187-9.
31. Bengtsson G., Carlsson G., Hafstrom L., Jonsson P.E.: Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg*, 1981, 141(5):586-9.
32. Benoist S., Brouquet A., Penna C., Julie C., El Hajjam M., Chagnon S. i wsp.: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3939-45.
33. Benoist S., Pautrat K., Mitry E., Rougier P., Penna C., Nordlinger B.: Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg*, 2005, 92(9):1155-60.
34. Berber E., Foroutani A., Garland A., Rogers S., Engle K., Ryan T. i wsp.: Use of CT Hounsfield unit density to identify ablated tumor after laparoscopic radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Surg Endosc*, 2000, 14(9):799-804.
35. Berber E., Herceg N., Casto K., Siperstein A.: Laparoscopic radiofrequency ablation of hepatic tumors: prospective clinical evaluation of ablation size comparing two treatment algorithms. *Surg Endosc*, 2004, 18(3):390-6.
36. Berber E., Pelley R., Siperstein A.E.: Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol*, 2005, 23(7):1358-64.
37. Biasco G., Derenzini E., Grazi G., Ercolani G., Ravaioli M., Pantaleo M. A. i wsp.: Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubts, some certainties. *Cancer Treat Rev*, 2006, 32(3):214-28.
38. Bielicki D.: Epidemiologia i prewencja raka jelita grubego. *Gastroenterologia w Codziennej Praktyce Lekarskiej*, 2003, 10(5):4-8.
39. Bilchik A., Poston G., Curley S., Strasberg S., Saltz L., Adam R. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol*, 2005, 23(36):9073-8.
40. Bilchik A., Wood T., Allegra D.: Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: lessons learned. *Oncologist*, 2001, 6(1):24-33.

41. Bilchik A.J., Rose D.M., Allegra D.P., Bostick P.J., Hsueh E. i wsp.: Radiofrequency ablation: a minimally invasive technique with multiple applications. *Cancer J Sci Am*, 1999, 5(6):356-61.
42. Bipat S., van Leeuwen M., Comans E., Pijl M., Bossuyt P., Zwinderman A. i wsp.: Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis. *Radiology*, 2005, 237(1):123-31.
43. Bleiberg H., de Gramont A.: Oxaliplatin plus 5-fluorouracil: clinical experience in patients with advanced colorectal cancer. *Semin Oncol*, 1998, 25(2 Suppl 5):32-9.
44. Bleicher R., Allegra D., Nora D., Wood T., Foshag L., Bilchik A.: Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(1):52-8.
45. Bolton J., Fuhrman G.: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg*, 2000, 231(5):743-51.
46. Bonatti H., Bodner G., Obrist P., Bechter O., Wetscher G., Oefner D.: Skin implant metastasis after percutaneous radio-frequency therapy of liver metastasis of a colorectal carcinoma. *Am Surg*, 2003, 69(9):763-5.
47. Borner M.M.: Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer - too good to be true? *Ann Oncol*, 1999, 10(6):623-6.
48. Bramhall S.R., Gur U., Coldham C., Gunson B.K., Mayer A.D., McMaster P. i wsp.: Liver resection for colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl*, 2003, 85(5):334-9.
49. Brzozowski K., Osiecki M., Korniluk J., Nurzyński P., Twarkowski P., Weisło G. i wsp.: Dotętnicza chemioterapia pierwotnych nowotworów i przerzutów do wątroby - trudności techniczne i powikłania zastosowanej metody. *Współczesna Onkologia*, 2003, 7(4):302-306.
50. Burdío F., Navarro A., Guemes A., Sousa R., Tejero E., Lozano R.: Does thermal ablation promote liver metastases progression more than resection? *Surgery*, 2006, 140(3):479-80.
51. Buscarini E., Buscarini L.: Radiofrequency thermal ablation with expandable needle of focal liver malignancies: complication report. *Eur Radiol*, 2004, 14(1):31-7.
52. Buscarini E., Savoia A., Brambilla G., Menozzi F., Reduzzi L., Strobel D. i wsp.: Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *Eur Radiol*, 2005, 15(5):884-94.
53. Carrafiello G., Lagana D., Ianniello A., Dionigi G., Novario R., Recalchini C. i wsp.: Post-radiofrequency ablation syndrome after percutaneous radiofrequency of abdominal tumours: One centre experience and review of published works. *Australas Radiol*, 2007, 51(6):550-4.
54. Cervone A., Sardi A., Conaway G.L.: Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg*, 2000, 66(7):611-5.
55. Cha C., Lee F., Rikkers L., Niederhuber J., Nguyen B., Mahvi D.: Rationale for the combination of cryoablation with surgical resection of hepatic tumors. *J Gastrointest Surg*, 2001, 5(2):206-13.
56. Chapman W., Debelak J., Wright Pinson C., Washington M., Atkinson J., Venkatakrishnan A. i wsp.: Hepatic cryoablation, but not radiofrequency ablation, results in lung inflammation. *Ann Surg*, 2000, 231(5):752-61.
57. Chen E. A., Neeman Z., Lee F. T., Kam A., Wood B.: Thermal protection with 5% dextrose solution blanket during radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006, 29(6): 1093-6.
58. Chen H.X., Yin L., Peng C.H., Zhou G.W., Shen B.Y., Chen H. i wsp.: Abdominal cluster transplantation and management of perioperative hemodynamic changes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006, 5(1):28-33.
59. Chen M., Yang W., Yan K., Gao W., Dai Y., Wang Y. i wsp.: Treatment efficacy of radiofrequency ablation of 338 patients with hepatic malignant tumor and the relevant complications. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(40):6395-401.
60. Chen M., Yang W., Yan K., Zou M., Solbiati L., Liu J. i wsp.: Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients- mathematic model, overlapping mode and electrode placement process. *Radiology*, 2004, 232(1):260-71.
61. Choi D., Lim H., Kim M., Kim S., Kim S., Lee W. i wsp.: Liver abscess after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas: frequency and risk factors. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184(6):1860-7.
62. Chopra S., Dodd G.D., Chanin M.P., Chintapalli K.N.: Radiofrequency ablation of hepatic tumors adjacent to the gallbladder: feasibility and safety. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 180(3): 697-701.

63. Choti M.A., Sitzmann J.V., Tiburi M.F., Sumetchotimetha W., Rangsin R. i wsp.: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, 2002, 235(6):759-66.
64. Chu Q., Vezeridis M., Avradopoulos K., Wanebo H.: Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer. *World J Surg*, 1997, 21(3):292-6.
65. Cioni D., Lencioni R., Rossi S., Garbagnati F., Donati F., Crocetti L. i wsp.: Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: using contrast enhanced harmonic power doppler sonography to assess treatment outcome. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 177(4):783-8.
66. Cohen A.D., Kemeny N.E.: An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist*, 2003, 8(6):553-66.
67. Crucitti A., Danza F.M., Antinori A., Vincenzo A., Pirulli P.G., Bock E. i wsp.: Radiofrequency thermal ablation (RFA) of liver tumors: percutaneous and open surgical approaches.: *J Exp Clin Cancer Re*, 2003s, 22(4 Suppl):191-5.
68. Crucitti A., Danza F.M., Pirulli P.G., Antinori A., Antonacci V., La Greca A. i wsp.: Radiofrequency thermal ablation (RFA) of liver tumors: open surgical or percutaneous approach? *J Chemother*, 2004, 16 Suppl 5:82-5.
69. Cunningham D., Pyrhonen S., James R.D., Punt C.J., Hickish T.F., Heikkila R. i wsp.: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 1998, 352(9138):1413-8.
70. Curley S., Cusack J., Tanabe K., Stoelzing O., Ellis L.: Advances in the treatment of liver tumors. *Curr Probl Surg*, 2002, 39(5):449-571.
71. Curley S., Marra P., Beaty K., Ellis L., Vauthey J., Abdalla E. i wsp.: Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg*, 2004, 239(4):450-8.
72. Curley S.A., Izzo F., Abdalla E., Vauthey J.N.: Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev*, 2004, 23(1-2):165-82.
73. Curley S.A., Izzo F., Delrio P., Ellis L.M., Granchi J., Vallone P. i wsp.: Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg*, 1999, 230(1):1-8.
74. de Baere T., Risse O., Kuoch V., Dromain C., Sengel C., Smayra T. i wsp.: Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181(3):695-700.
75. de Gramont A., Bosset J. F., Milan C., Rougier P., Bouche O., Etienne P. L. i wsp.: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol*, 1997, 15(2):808-15.
76. DeMatteo R. P., Fong Y., Blumgart L. H.: Surgical treatment of malignant liver tumours. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 1999, 13(4):557-74.
77. den Brok M., Suttmuller R., van der Voort R., Bennink E., Figdor C., Ruers T. i wsp.: In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity. *Cancer Res*, 2004, 64(11):4024-9.
78. Denys A., de Baere T., Kuoch V., Dupas B., Chevallier P., Madoff D. i wsp.: Radio-frequency tissue ablation of the liver: in vivo and ex vivo experiments with four different systems. *Eur Radiol*, 2003, 13(10):2346-52.
79. Dick E.A., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C., Gedroyc W.M.: Ablative therapy for liver tumours. *Gut*, 2002, 50(5):733-9.
80. Dodd G., Napier D., Schoolfeld J., Hubbard L.: Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: postablation syndrome. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 185(1):51-7.
81. Dodd G., Soulen M., Kane R., Livraghi T., Lees W., Yamashita Y. i wsp.: Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics*, 2000, 20(1):9-27.
82. Dodd G.D., Frank M.S., Aribandi M., Chopra S., Chintapalli K.N.: Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 177(4):777-82.

83. Donckier V., Van Laethem J. L., Ickx B., Van Gansbeke D., Goldman S., Gelin M.: Local ablative treatments for liver metastases: the current situation. *Acta Chir Belg*, 2003, 103(5):452-7.
84. Dromain C., de Baere T., Elias D., Kuoch V., Ducreux M., Boige V. i wsp.: Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology*, 2002, 223(1):255-62.
85. Duffy M.J.: Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem*, 2001, 47(4):624-30.
86. Ekberg H., Tranberg K.G., Andersson R., Lundstedt C., Hagerstrand I., Ranstam J. i wsp.: Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*, 1986, 73(9):727-31.
87. Elias D., Baton O., Sideris L., Matsuhisa T., Pocard M., Lasser P.: Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(5):500-5.
88. Elias D., Cavalcanti A., Sabourin J. C., Lassau N., Pignon J. P., Ducreux M. i wsp.: Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol*, 1998, 24(3):174-9.
89. Elias D., Cavalcanti A., Sabourin J. C., Pignon J. P., Ducreux M., Lasser P.: Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol*, 1998, 69(2):88-93.
90. Elias D., Goharin A., El Otmany A., Taieb J., Duvillard P., Lasser P. i wsp.: Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not with hepatectomy. *Eur J Surg Oncol*, 2000, 26(8):763-9.
91. Elias D., Ouellet J. F., Bellon N., Pignon J. P., Pocard M., Lasser P.: Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2003, 90(5):567-74.
92. Elias D., Sideris L., Pocard M., de Baere T., Dromain C., Lassau N. i wsp.: Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation). *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(4):298-302.
93. Elias D., Sideris L., Pocard M., Ouellet J.F., Boige V., Lasser P. i wsp.: Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease.: *Ann Surg Onco*, 2004, 11(3):274-80.
94. Elias D., Youssef O., Sideris L., Dromain C., Baton O., Boige V. i wsp.: Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol*, 2004, 86(1):4-9.
95. Ercolani G., Grazi G.L., Ravaioli M., Cescon M., Gardini A., Varotti G. i wsp.: Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg*, 2002, 137(10):1187-92.
96. Eto T.A., Chijiwa K., Hidaka H., Ohuchida J., Kai M.H., Kondo K. i wsp.: Sum of the longest diameters of metastatic liver tumors is a possible new prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2006, 53(72):909-12.
97. Evrard S., Becouarn Y., Fonck M., Brunet R., Mathoulin-Pelissier S., Picot V.: Surgical treatment of liver metastases by radiofrequency ablation, resection, or in combination. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30(4):399-406.
98. Fernandez E., La Vecchia C., Gonzalez J. R., Lucchini F., Negri E., Levi F.: Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer*, 2005, 41(3):430-7.
99. Figueras J., Burdio F., Ramos E., Torras J., Llado L., Lopez-Ben S. i wsp.: Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol*, 2007, 18(7):1190-5.
100. Figueras J., Llado L.: Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time" approach. *Cancer*, 2003, 98(10):2303-4.
101. Finch R.J., Malik H.Z., Hamady Z.Z., Al-Mukhtar A., Adair R., Prasad K.R. i wsp.: Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg*, 2007, 94(10):1242-8.

102. Finlay I., Seifert J., Stewart G., Morris D.: Resection with cryotherapy of colorectal hepatic metastases has the same survival as hepatic resection alone. *Eur J Surg Oncol*, 2000, 26(3):199-202.
103. Finlay I.G., McArdle C.S.: The role of occult hepatic metastases in staging colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1988, 149:150-4.
104. Finlay I.G., Meek D., Brunton F., McArdle C.S.: Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg*, 1988, 75(7):641-4.
105. Foley E., Kolecki R., Schirmer B.: The accuracy of laparoscopic ultrasound in the detection of colorectal cancer liver metastases. *Am J Surg*, 1998, 176(3):262-4.
106. Folprecht G., Grothey A., Alberts S., Raab H.R., Köhne C.H.: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*, 2005, 16(8):1311-9.
107. Fong Y., Fortner J., Sun R.L., Brennan M.F., Blumgart L.H.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 1999, 230(3):309-18; dyskusja 318-21.
108. Fontana R., Hamidullah H., Nghiem H., Greenson J., Hussain H., Marrero J. i wsp.: Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation. *Liver Transpl*, 2002, 8(12):1165-74.
109. Frilling A., Rogiers X., Malago M., Liedke O., Kaun M., Broelsch C.: Liver transplantation in patients with liver metastases of neuroendocrine tumors. *Transplant Proc*, 1998, 30(7):3298-300.
110. Fusai G., Davidson B.R.: Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg*, 2003, 20(6):481-96.
111. Ganss R., Ryschich E., Klar E., Arnold B., Hammerling G.J.: Combination of Tcell therapy and trigger of inflammation induces remodeling of the vasculature and tumor eradication. *Cancer Res*, 2002, 62(5):1462-70.
112. Garcea G., Lloyd T., Aylott C., Maddern G., Berry D.: The emergent role of focal liver ablation techniques in the treatment of primary and secondary liver tumours. *Eur J Cancer*, 2003, 39(15):2150-64.
113. Garrean S., Hering J., Helton W.S., Espat N.J.: A primer on transarterial, chemical, and thermal ablative therapies for hepatic tumors. *Am J Surg*, 2007, 194(1):79-88.
114. Gatta G., Capocaccia R., Sant M., Bell C.M., Coebergh J.W., Damhuis R.A. i wsp.: Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *Gut*, 2000, 47(4):533-8.
115. Gazelle G.S., McMahon P.M., Beinfeld M.T., Halpern E.F., Weinstein M.C.: Metastatic colorectal carcinoma: cost-effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation versus that of hepatic resection. *Radiology*, 2004, 233(3):729-39.
116. Geoghegan J.G., Scheele J.: Treatment of colorectal liver metastases.: *Br J Surg* 1999, 86(2):158-69.
117. Germer C., Buhr H., Isbert C.: Nichtoperative Ablation. Möglichkeiten und Grenzen der Ablationsverfahren zur Behandlung von Lebermetastasen unter kurativer Intention. *Chirurg*, 2005, 76(6):552-4, 556-63.
118. Gibbs J.F., Weber T.K., Rodriguez-Bigas M.A., Driscoll D.L., Petrelli N.J.: Intraoperative determinants of unresectability for patients with colorectal hepatic metastases. *Cancer*, 1998, 82(7):1244-9.
119. Gillams A., Lees W.: CT mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2005, 28(4):476-80.
120. Gillams A.R., Lees W.R.: Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2000, 43(5):656- 61.
121. Gillams A.R., Lees W.R.: Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol*, 2004, 14(12):2261-7.
122. Gillams A.R., Lees W.R.: Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Abdom Imaging*, 2005, 30(4):419-26.
123. Giorgio A., Tarantino L., de Stefano G., Coppola C., Ferraioli G.: Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184(1):207- 11.

124. Goldberg S.: Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound*, 2001, 13(2):129-47.
125. Goldberg S., Ahmed M., Gazelle G., Kruskal J., Huertas J., Halpern E. i wsp.: Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation-phantom and porcine liver study. *Radiology*, 2001, 219(1):157-65.
126. Goldberg S., Gazelle G., Dawson S., Rittman W., Mueller P., Rosenthal D.: Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol*, 1995, 2(5):399-404.
127. Goldberg S., Gazelle G., Halpern E., Rittman W., Mueller P., Rosenthal D.: Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size. *Acad Radiol*, 1996, 3(3):212-8.
128. Gunven P., Blomgren H., Lax I.: Radiosurgery for recurring liver metastases after hepatectomy. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(53):1201-4.
129. Hamady Z.Z., Cameron I.C., Wyatt J., Prasad R.K., Toogood G.J., Lodge J.P.: Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(5):557-63.
130. Heinrich S., Petrowsky H., Schwinnen I., Staib-Sebler E., Gog C., El-Ganainy A. i wsp.: Technical complications of continuous intra-arterial chemotherapy with 5-fluorodeoxyuridine and 5-fluorouracil for colorectal liver metastases. *Surgery*, 2003, 133(1):40-8.
131. Hertl M., Cosimi A.B.: Liver transplantation for malignancy. *Oncologist*, 2005, 10(4):269-81.
132. Hertl M., Cosimi A.B.: Living donor liver transplantation: how can we better protect the donors? *Transplantation*, 2007, 83(3):263-4.
133. Hirai I., Kimura W., Fuse A., Isobe H., Hachiya O., Moriya . i wsp.: Surgical management for metastatic liver tumors. *Hepatogastroenterology*, 2006, 53(71):757-63.
134. Hoff P.M., Cassidy J., Schmoll H.J.: The evolution of fluoropyrimidine therapy: from intravenous to oral. *Oncologist*, 2001, 6 Suppl 4:3-11.
135. Holm A., Bradley E., Aldrete J.S.: Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma. Morbidity, mortality, and pattern of recurrence. *Ann Surg*, 1989, 209(4):428- 34.
136. Hotta T., Takifuji K., Uchiyama K., Yokoyama S., Matsuda K., Higashiguchi T. i wsp.: Potential predictors of survival after surgery for colorectal cancer patients with synchronous unresectable liver metastases. *Oncol Rep*, 2006, 16(6):1369-74.
137. Hsu C.P., Razavi M.K., So S.K., Parachikov I.H., Benaron D.A.: Liver tumor gross margin identification and ablation monitoring during liver radiofrequency treatment. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(11):1473-8.
138. Huang A., McCall J., Weston M., Mathur P., Quinn H., Henderson D. i wsp.: Phase I study of percutaneous cryotherapy for colorectal liver metastasis. *Br J Surg*, 2002, 89(3):303-10.
139. Hugh T.J., Kinsella A.R., Poston G.J.: Management strategies for colorectal liver metastases-Part I. *Surg Oncol*, 1997, 6(1):19-30.
140. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W. i wsp.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350(23):2335-42.
141. Irie T., Itai Y., Hatsuse K., Mochizuki H.: Does resection of small liver metastases from colorectal cancer improve survival of patients? *Br J Radiol*, 1999, 72(855):246-9.
142. Isbert C., Boerner A., Ritz J., Schuppan D., Buhr H., Germer C.: In situ ablation of experimental liver metastases delays and reduces residual intrahepatic tumour growth and peritoneal tumour spread compared with hepatic resection. *Br J Surg*, 2002, 89(10):1252-9.
143. Jakobs T.F., Hoffmann R.T., Trumm C., Reiser M.F., Helmberger T.K.: Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res*, 2006, 26(1B): 671-80.
144. Jarnagin W.R., Fong Y., Ky A., Schwartz L.H., Paty P.B., Cohen A.M. i wsp.: Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectable disease. *J Am Coll Surg*, 1999, 188(1):33-42.
145. Jaskolka J.D., Asch M.R., Kachura J.R., Ho C.S., Ossip M., Wong F. i wsp.: Needle tract seeding after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(4):485-91.

146. Ji Z.L., Peng S.Y., Yuan A.J., Li P.J., Zhang W., Yu Y.: Hepatic resection for metastasis from colorectal cancer. *Tech Coloproctol*, 2004, 8 Suppl 1: s47-9.
147. Jiao L.R., Szyszko T., Al-Nahhas A., Tait P., Canelo R., Stamp G. i wsp.: Clinical and imaging experience with yttrium-90 microspheres in the management of unresectable liver tumours. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(5): 597-602.
148. Johnson S.T., Blitz M., Kneteman N., Bigam D.: Combined hepatic and inferior vena cava resection for colorectal metastases. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(2): 220-6.
149. Kamel I., Choti M., Horton K., Braga H., Birnbaum B., Fishman E. i wsp.: Surgically staged focal liver lesions: accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization. *Radiology*, 2003, 227(3): 752-7.
150. Kamel I., Fishman E.: Recent advances in CT imaging of liver metastases. *Cancer J*, 2004, 10(2): 104-20.
151. Kane A.R.: Ultrasound-Guided Hepatic Cryosurgery for Tumor Ablation. *Seminars in Interventional Radiology*, 1993, 10(2): 132-142.
152. Kanellos I., Demetriades H., Blouhos K., Tsachalis T., Pramateftakis M. G., Betsis D.: Radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Tech Coloproctol*, 2004, 8 Suppl 1: s119-22.
153. Kato T., Yasui K., Hirai T., Kanemitsu Y., Mori T., Sugihara K. i wsp.: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46(10 Suppl): S22-31.
154. Katz A.W., Carey-Sampson M., Muhs A.G., Milano M.T., Schell M.C., Okunieff P.: Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(3): 793-8.
155. Kemeny M.M.: Surgery should be the primary treatment of synchronous colorectal metastases in the asymptomatic patient (tytuł po korekcie autorskiej). *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(2): 140-1.
156. Kemeny N., Jarnagin W., Paty P., Gonen M., Schwartz L., Morse M. i wsp.: Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 4888-96.
157. Kemeny N.E., Niedzwiecki D., Hollis D.R., Lenz H.J., Warren R.S., Naughton M.J. i wsp.: Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol*, 2006, 24(9): 1395-403.
158. Kennedy A.S., Coldwell D., Nutting C., Murthy R., Wertman D.E., Loehr S.P. i wsp.: Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(2): 412-25.
159. Kerkar S., Carlin A.M., Sohn R.L., Steffes C., Tyburski J., Littrup P. i wsp.: Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. *Surgery*, 2004, 136(4): 770-9.
160. Kerr D., McArdle C., Ledermann J., Taylor I., Sherlock D., Schlag P. i wsp.: Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2003, 361(9355): 368-73.
161. Khajanchee Y.S., Streeter D., Swanstrom L.L., Hansen P.D.: A mathematical model for preoperative planning of radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Surg Endosc*, 2004, 18(4): 696-701.
162. Kim S.K., Rhim H., Kim Y.S., Koh B.H., Cho O.K., Seo H.S. i wsp.: Radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: pitfalls and challenges. *Abdom Imaging*, 2005, 30(6): 727-33.
163. King J., Caplehorn J.R., Ross W.B., Morris D.L.: High serum carcinoembryonic antigen concentration in patients with colorectal liver metastases is associated with poor cell-mediated immunity, which is predictive of survival. *Br J Surg*, 1997, 84(10): 1382-5.
164. Kinkel K., Lu Y., Both M., Warren R.S., Thoeni R.F.: Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*, 2002, 224(3): 748-56.

165. Klintmalm G.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg*, 1998, 228(4):479-90.
166. Koch M., Kienle P., Logan E., Antolovic D., Galindo L., Schmitz-Winnenthal F.H. i wsp.: Detection of Disseminated Tumor Cells in Liver Biopsies of Colorectal Cancer Patients Is not Associated with a Worse Prognosis. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2):810-7.
167. Köhne C., Cunningham D., Di C., Glimelius B., Blijham G., Aranda E. i wsp.: Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol*, 2002, 13(2): 308-17.
168. Köhne C.H., van Cutsem E., Wils J., Bokemeyer C., El-Serafi M., Lutz M.P. i wsp.: Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):4856-65.
169. Köhne C.H., Wils J., Lorenz M., Schoffski P., Voigtmann R., Bokemeyer C. i wsp.: Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol*, 2003, 21(20):3721-8.
170. Kokudo N., Imamura H., Sugawara Y., Sakamoto Y., Yamamoto J., Seki M. i wsp.: Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2004, 11(2): 84-91.
171. Kondo Y., Yoshida H., Shiina S., Tateishi R., Teratani T., Omata M.: Artificial ascites technique for percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer adjacent to the gastrointestinal tract. *Br J Surg*, 2006, 93(10):1277-82.
172. Korniluk J.: Chemioterapia raka jelita grubego. *Współczesna Onkologia*, 2004, (8):411-414.
173. Korniluk J., Wcisło G., Nurzyński P., Barzał J., Brzozowski K., Twarkowski P. i wsp.: Chemioterapia lokoregionalna pierwotnych i wtórnych nowotworów złośliwych wątroby - przegląd literatury. *Współczesna Onkologia*, 2002, 4: 234-241.
174. Korniluk J., Wcisło G., Nurzyński P., Stec R., Bodnar L., Obrocka B. i wsp.: Epidemiologia raka jelita grubego. *Współczesna Onkologia*, 2006, 10(3):136.
175. Korniluk J., Wcisło G., Nurzyński P., Stec R., Bodnar L., Obrocka B. i wsp.: Leczenie uzupełniające raka jelita grubego. *Współczesna Onkologia*, 2006, 10(3):139-140.
176. Kornprat P., Jarnagin W.R., Gonen M., DeMatteo R.P., Fong Y., Blumgart L.H. i wsp.: Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(3):1151-60.
177. Krawczyk M.: Historia resekcji wątroby. W: *Resekcja wątroby. Biblioteka Polskiego Przeglądu Chirurgicznego*, Warszawa, 1995. strony 7-9.
178. Krawczyk M.: Refleksje na temat stanu chirurgii polskiej w ostatniej dekadzie XX wieku: *Chirurgia wątroby. Pol Przegl Chir*, 2001, 73:308-320.
179. Kuramochi H., Hayashi K., Uchida K., Miyakura S., Shimizu D., Vallbohmer D. i wsp.: 5-fluorouracil-related gene expression levels in primary colorectal cancer and corresponding liver metastasis. *Int J Cancer*, 2006, 119(3):522-6.
180. Kutun S., Celik A., Hatiboglu C., Ulucanlar H., Cetin A.: Carcinoembryonic antigen to detect hepatic metastases of colorectal cancers. *Surg Today*, 2003, 33(8):590-4.
181. Kuvshinov B.W., Ota D.M.: Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery*, 2002, 132(4):605-11; dyskusja 611-2.
182. Larson T., Bostwick D., Corica A.: Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1996, 47(4):463-9.
183. Lau W.Y., Lai E.C.: Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Singapore Med J*, 2007, 48(7):635-9.
184. Leen E.: The detection of occult liver metastases of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 1999, 6(1):7-15.
185. Leen E., Horgan P.G.: Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*, 2007, 16(1):47-51.

186. Lefor A.T., Foster C.E., Sartor W., Engbrecht B., Fabian D.F., Silverman D.: Hyperthermia increases intercellular adhesion molecule-1 expression and lymphocyte adhesion to endothelial cells. *Surgery*, 1994, 116(2):214-20; dyskusja 220-1.
187. Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C.: Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies: techniques, indications, imaging findings, and clinical results. *Abdom Imaging*, 2001, 26(4):345-60.
188. Lencioni R., Crocetti L., Cioni D., Della Pina C., Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol*, 2004, 39(11):689-97.
189. Lencioni R., Goletti O., Armillotta N., Paolicchi A., Moretti M., Cioni D. i wsp.: Radiofrequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol*, 1998, 8(7):1205-11.
190. Leonard G. D., Brenner B., Kemeny N.E.: Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9):2038-48.
191. Leforrier J., Maurel J., Chiche L., Bara S., Segol P., Launoy G.: A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 2006, 93(4):465-74.
192. Leśniewski-Kmak K.: Chemioterapia zaawansowanego raka jelita grubego z zastosowaniem irinotekanu. *Współczesna Onkologia*, 2006, 10(3):133-135.
193. Leyendecker J., Dodd G., Halff G., McCoy V., Napier D., Hubbard L. i wsp.: Sonographically observed echogenic response during intraoperative radiofrequency ablation of cirrhotic livers: pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178(5):1147-51.
194. Limanond P., Zimmerman P., Raman S., Kadell B., Lu D.: Interpretation of CT and MRI after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181(6):1635-40.
195. Lise M., Bacchetti S., Da Pian P., Nitti D., Pilati P.: Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: prediction by models of outcome analysis. *World J Surg*, 2001, 25(5):638-44.
196. Liska V., Treska V., Holubec L., Kormunda S., Skalicky T., Sutnar A. i wsp.: Recurrence of colorectal liver metastases after surgical treatment: multifactorial study. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(78):1741-4.
197. Liu L.X., Zhang W.H., Jiang H.C.: Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(2):193-200.
198. Livraghi T., Solbiati L., Meloni F., Ierace T., Goldberg S.N., Gazelle G.S.: Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach". *Cancer*, 2003, 97(12):3027-35.
199. Livraghi T., Solbiati L., Meloni M.F., Gazelle G.S., Halpern E.F., Goldberg S.N.: Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*, 2003, 226(2):441-51.
200. Lochan R., White S.A., Manas D.M.: Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol*, 2007, 16(1):33-45.
201. Lokich J.J., Ahlgren J.D., Gullo J.J., Philips J.A., Fryer J.G.: A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol*, 1989, 7(4):425-32.
202. Lokich J.J., Moore C.L., Anderson N.R.: Comparison of costs for infusion versus bolus chemotherapy administration-Part two. Use of charges versus reimbursement for cost basis. *Cancer*, 1996, 78(2):300-3.
203. Lokich J.J., Moore C.L., Anderson N.R.: Comparison of costs for infusion versus bolus chemotherapy administration: analysis of five standard chemotherapy regimens in three common tumors-Part one. Model projections for cost based on charges. *Cancer*, 1996, 78(2):294-9.
204. Lu D.S., Raman S.S., Limanond P., Aziz D., Economou J., Busuttill R. i wsp.: Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14(10):1267-74.

205. Lukomska B., Dłużniewska J., Polański J., Zając L.: Expression of growth factors in colorectal carcinoma liver metastatic patients after partial hepatectomy: implications for a functional role in cell proliferation during liver regeneration. *Comp Hepatol*, 2004, 3 Suppl 1:S52.
206. Machi J.: Radiofrequency ablation for multiple hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(4):379-80.
207. Machi J., Oishi A.J., Sumida K., Sakamoto K., Furumoto N.L., Oishi R.H. i wsp.: Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J*, 2006, 12(4):318-26.
208. Machi J., Uchida S., Sumida K., Limm W.M., Hundahl S.A., Oishi A.J. i wsp.: Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. *J Gastrointest Surg*, 5(5):477-89, 2001.
209. Mala T., Bohler G., Mathisen O., Bergan A., Soreide O.: Hepatic resection for colorectal metastases: can preoperative scoring predict patient outcome? *World J Surg*, 2002, 26(11): 1348-53.
210. Mancini R., Ettorre G., Vennarecci G., Sperduti I., Garufi C., Esposito A. i wsp.: Personal experience on treatment of colorectal liver metastases: a multidisciplinary approach. *J Exp Clin Cancer Res*, 2003, 22(4 Suppl):213-7.
211. Manfredi S., Lepage C., Hatem C., Coatmeur O., Faivre J., Bouvier A. M.: Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*, 2006, 244(2):254-9.
212. Martin R., Edwards M., McMasters K.: Morbidity of adjuvant hepatic arterial infusion pump chemotherapy in the management of colorectal cancer metastatic to the liver. *Am J Surg*, 2004, 188(6):714-21.
213. Masi G., Cupini S., Marcucci L., Cerri E., Loupakis F., Allegrini G. i wsp.: Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(1):58-65.
214. Maughan T., James R., Kerr D., Ledermann J., McArdle C., Seymour M. i wsp.: Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002, 359(9317):1555-63.
215. McGahan J., Browning P., Brock J., Tesluk H.: Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol*, 1990, 25(3):267-70.
216. McGahan J., Dodd G. I.: Radiofrequency Ablation of the Liver: Current Status. *Am J Roentgenol*, 2001, 176(1):3-16.
217. McMillan D.C., McArdle C.S.: Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*, 2007, 16(1):3-5.
218. Melcher A., Todryk S., Hardwick N., Ford M., Jacobson M., Vile R.G.: Tumor immunogenicity is determined by the mechanism of cell death via induction of heat shock protein expression. *Nat Med*, 1998, 4(5):581-7.
219. Meloni M.F., Goldberg S.N., Moser V., Piazza G., Livraghi T.: Colonic perforation and abscess following radiofrequency ablation treatment of hepatoma. *Eur J Ultrasound*, 2002, 15(1-2):73-6.
220. Metcalfe M., Mullin E., Maddern G.: Choice of surveillance after hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg*, 2004, 139(7):749-54.
221. Metcalfe M.S., Close J.S., Iswariah H., Morrison C., Wemyss-Holden S.A., Maddern G.J.: The value of laparoscopic staging for patients with colorectal metastases. *Arch Surg*, 2003, 138(7): 770-2.
222. Meyerhardt J.A., Mayer R.J.: Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2005, 352(5):476-87.
223. Michiels S., Piedbois P., Burdett S., Syz N., Stewart L., Pignon J.P.: Meta-analysis when only the median survival times are known: a comparison with individual patient data results. *Int J Technol Assess Health Care*, 2005, 21(1):119-25.
224. Minagawa M., Makuuchi M., Torzilli G., Takayama T., Kawasaki S., Kosuge T. i wsp.: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*, 2000, 231(4):487-99.

225. Moon J.I., Tzakis A.G.: Intestinal and multivisceral transplantation. *Yonsei Med J*, 2004, 45(6):1101-6.
226. Moroz P., Salama P.R., Gray B.N.: Resecting large numbers of hepatic colorectal metastases. *ANZ J Surg*, 2002, 72(1):5-10.
227. Mulcahy H.E., O'Donoghue D.P.: Duration of colorectal cancer symptoms and survival: the effect of confounding clinical and pathological variables. *Eur J Cancer*, 1997, 33(9):1461-7.
228. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Michel L., Marchal G., Ruers T.: Radiofrequency Ablation Versus Resection for Resectable Colorectal Liver Metastases: Time for a Randomized Trial? *Ann Surg Oncol*, 2007.
229. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L.: Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*, 2005, 242(2):158-71.
230. Mulier S., Ni Y., Miao Y., Rosiere A., Khoury A., Marchal G. i wsp.: Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(10):867-78.
231. Müller H., Nakchbandi V., Chatzisavvidis I., vonVoigt C.: Repetitive chemoembolization with melphalan plus intra-arterial immuno-chemotherapy within 5-fluorouracil and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as effective first and second-line treatment of disseminated colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(54):1919-26.
232. Mutsaerts E., van Ruth S., Zoetmulder F., Rutgers E., Hart A., van Coevorden F.: Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10-year single-institute experience. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(2):178-86.
233. Nag S., DeHaan M., Scruggs G., Mayr N., Martin E.: W. Long-term follow-up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(3):736-44.
234. Nagakura S., Shirai Y., Yokoyama N., Wakai T., Suda T., Hatakeyama K.: Major hepatic resection reduces the probability of intrahepatic recurrences following resection of colorectal carcinoma liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(51):779-83.
235. Nikfarjam M., Muralidharan V., Christophi C.: Altered growth patterns of colorectal liver metastases after thermal ablation. *Surgery*, 2006, 139(1):73-81.
236. Niu R., Yan T.D., Zhu J.C., Black D., Chu F., Morris D.L.: Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(7):2078-87.
237. Norstein J., Silen W.: Natural history of liver metastases from colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg*, 1997, 1(5):398-407.
238. Nyckowski P., Wróblewski T.: Leczenie chirurgiczne nowotworów wątroby. W: *Chirurgia nowotworów*, strony 215-233. alpha -medica press, 2003.
239. O'Grady J., Polson R., Rolles K., Calne R., Williams R.: Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg*, 1988, 207(4):373-9.
240. Ohlsson B., Stenram U., Tranberg K.G.: Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg*, 1998, 22(3):268-76; dyskusja 276-7.
241. Ohmoto K., Yamamoto S.: Percutaneous microwave coagulation therapy for superficial hepatocellular carcinoma using intraperitoneal infusion of local anesthetic. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(5):1660-2.
242. Olausson M., Friman S., Herlenius G., Cahlin C., Nilsson O., Jansson S. i wsp.: Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl*, 2007, 13(3):327-33.
243. Ong K.O., Leen E.: Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*, 2007, 16(1):7-14.
244. Paluszewska M.: Oksaliplatyna - właściwości farmakologiczne i zastosowanie kliniczne. *Współczesna Onkologia*, 2003, 7(1):12-16.
245. Pawlik T.M., Abdalla E.K., Ellis L.M., Vauthey J.N., Curley S.A.: Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(2):240-8.

246. Pawlik T.M., Izzo F., Cohen D.S., Morris J.S., Curley S.A.: Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(9):1059-69.
247. Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D., Abdalla E.K., Andres A., Eng C. i wsp.: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*, 2005, 241(5):715-22, dyskusja 722-4.
248. Penn I.: Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery*, 1991, 110(4):726-34; dyskusja 734-5.
249. Pereira P.L.: Actual role of radiofrequency ablation of liver metastases. *Eur Radiol*, 2007, 17(8):2062-70.
250. Pichlmayr R., Weimann A., Oldhafer K., Schlitt H., Klempnauer J., Bornscheuer A. i wsp.: Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg*, 1995, 19(6):807-13.
251. Pitot H.C., Adjei A.A., Reid J.M., Sloan J.A., Atherton P.J., Rubin J. i wsp.: A phase I and pharmacokinetic study of a powder-filled capsule formulation of oral irinotecan (CPT-11) given daily for 5 days every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58(2):165-72.
252. Polk W., Fong Y., Karpeh M., Blumgart L.: A technique for the use of cryosurgery to assist hepatic resection. *J Am Coll Surg*, 1995, 180(2):171-6.
253. Poon R., Ng K., Lam C., Ai V., Yuen J., Fan S., Wong J.: Learning curve for radiofrequency ablation of liver tumors: prospective analysis of initial 100 patients in a tertiary institution. *Ann Surg*, 2004, 239(4):441-9.
254. Popov I.P., Milicevic M., Kecmanovic D., Tomasevic Z., Radosevic-Jelic Lj., Borojevic N. i wsp.: Incomplete operative removal of colorectal liver metastases followed by chemotherapy decreases survival in comparison to chemotherapy alone. *J Exp Clin Cancer Res*, 2006, 25(3):313-9.
255. Poston G.: The use of irinotecan and oxaliplatin in the treatment of advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31(4):325-30.
256. Poston G.J., Adam R., Alberts S., Curley S., Figueras J., Haller D. i wsp.: OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(28):7125-34.
257. Rada Miasta Gdańska. Program przeciwdziałania wybranym chorobom społecznym w Gdańsku na lata 2004-2006. Załącznik do Uchwały Nr XVIII/548/2003 Rady Miasta Gdańska z dnia 30 grudnia 2003 roku, 2003.
258. Raman S., Aziz D., Chang X., Sayre J., Lassman C., Lu D.: Minimizing diaphragmatic injury during radiofrequency ablation: efficacy of intraabdominal carbon dioxide insufflation. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, 183(1):197-200.
259. Raman S., Lu D., Vodopich D., Sayre J., Lassman C.: Creation of radiofrequency lesions in a porcine model: correlation with sonography, CT, and histopathology. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 175(5):1253-8.
260. Rees A.D., Donati Y., Lombardi G., Lamb J., Polla B., Lechler R.: Stress-induced modulation of antigen-presenting cell function. *Immunology*, 1991, 74(3):386-92.
261. Rhim H., Dodd G.D., Chintapalli K.N., Wood B.J., Dupuy D.E., Hvizda J.L. i wsp.: Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: lessons learned from complications. *Radiographics*, 2004, 24(1):41-52.
262. Rhim H., Goldberg S., Dodd G., Solbiati L., Lim H., Tonolini M. i wsp.: Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics*, 2001, 21 Spec No:S17-35; dyskusja S36-9.
263. Ricke J., Wust P., Stohlmann A., Beck A., Cho C., Pech M. i wsp.: CT-gesteuerte Brachytherapie. Eine neue perkutane Technik zur interstitiellen Ablation von Lebermetastasen. *Strahlenther Onkol*, 2004, 180(5):274-80.
264. Rodgers M., McCall J.: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg*, 2000, 87(9):1142-55.

-
265. Rossi S., Fornari F., Pathies C., Buscarini L.: Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori*, 1990, 76(1):54-7.
 266. Rougier P., Lepere C.: Metastatic colorectal cancer: first- and second-line treatment in 2005. *Semin Oncol*, 2005, 32(6 Suppl 8):15-20.
 267. Rougier P., Lepere C.: Second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol*, 2005, 32(6 Suppl 9):S48-54.
 268. Routley D., Ramage J., McPeake J., Tan K., Williams R.: Orthotopic liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors of the liver. *Liver Transpl Surg*, 1995, 1(2):118-21.
 269. Ruers T.J., Bleichrodt R.P.: Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer*, 2002, 38(7):1023-33.
 270. Ruers T.J., Joosten J.J., Wiering B., Langenhoff B.S., Dekker H.M., Wobbes T. i wsp.: Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(3):1161-9.
 271. Ruiz P., Kato T., Tzakis A.: Current status of transplantation of the small intestine. *Transplantation*, 2007, 83(1):1-6.
 272. Russo M.W., Wei J.T., Thiny M.T., Gangarosa L.M., Brown A., Ringel Y. i wsp.: Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology*, 2004, 126(5):1448-53.
 273. Ruszniewski P., O'Toole D.: Ablative therapies for liver metastases of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 2004, 80 Suppl 1:74-8.
 274. Sangro B., Herraiz M., Martinez-Gonzalez M., Bilbao I., Herrero I., Belouqui O. i wsp.: Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment: a multivariate analysis of 178 patients from a single European institution. *Surgery*, 1998, 124(3):575-83.
 275. Sasaki A., Iwashita Y., Shibata K., Matsumoto T., Ohta M., Kitano S.: Analysis of preoperative prognostic factors for long-term survival after hepatic resection of liver metastasis of colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(3):374-80.
 276. Sato T., Konishi K., Yabushita K., Nojima N., Kimura H., Maeda K. i wsp.: The time interval between primary colorectal carcinoma resection to occurrence of liver metastases is the most important factor for hepatic resection. Analysis of total course following primary resection of colorectal cancer. *Int Surg*, 1998, 83(4):340-2.
 277. Scheithauer W., Rosen H., Kornek G.V., Sebesta C., Depisch D.: Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*, 1993, 306(6880):752-5.
 278. Schindl M., Wigmore S.J., Currie E.J., Laengle F., Garden O.J.: Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch Surg*, 2005, 140(2):183-9.
 279. Schlag P.M., Benhidjeb T., Stroszczyński C.: Resection and local therapy for liver metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2002, 16(2):299-317.
 280. Schlottmann K., Klebl F., Zorger N., Feuerbach S., Scholmerich J.: Contrast-enhanced ultrasound allows for interventions of hepatic lesions which are invisible on conventional B-mode. *Z Gastroenterol*, 2004, 42(4):303-10.
 281. Schmidt J., Strotzer M., Fraunhofer S., Boedeker H., Zirngibl H.: Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriportography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg*, 2000, 24(1):43-7; dyskusja 48.
 282. Schrag D.: The price tag on progress-chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351(4):317-9.
 283. Scudamore C.H., Patterson E.J., Shapiro A.M., Buczkowski A.K.: Liver tumor ablation techniques. *J Invest Surg*, 1997, 10(4):157-64.
 284. Seidenfeld J., Korn A., Aronson N.: Radiofrequency ablation of unresectable liver metastases. *J Am Coll Surg*, 2002, 195(3):378-86.
 285. Seifert J., Staupendahl D., Junginger T.: Wiederholungseingriffe bei Metastasen. *Chirurg*, 1997, 68(3):247-54.
 286. Seifert J.K., Junginger T.: Prognostic factors for cryotherapy of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30(1):34-40.

287. Seifert J.K., Morris D.L.: Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*, 1998, 228(2):201-8.
288. Seki T., Wakabayashi M., Nakagawa T., Imamura M., Tamai T., Nishimura A. i wsp.: Percutaneous microwave coagulation therapy for solitary metastatic liver tumors from colorectal cancer: a pilot clinical study. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(2):322-7.
289. Shen P., Hoffman A., Howerton R., Loggie B.W.: Cryosurgery of close or positive margins after hepatic resection for primary and metastatic hepatobiliary malignancies. *Am Surg*, 2002, 68(8):695-703; dyskusja 703.
290. Siewert J.: Lebermetastasen-ein lokoregionales Problem? *Chirurg*, 1999, 70(2):113.
291. Siperstein A., Garland A., Engle K., Rogers S., Berber E., Foroutani A. i wsp.: Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(2):106-13.
292. Siperstein A., Garland A., Engle K., Rogers S., Berber E., String A. i wsp.: Laparoscopic radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors. Technical considerations. *Surg Endosc*, 2000, 14(4):400-5.
293. Skitzki J.J., Chang A.E.: Hepatic artery chemotherapy for colorectal liver metastases: technical considerations and review of clinical trials. *Surg Oncol*, 2002, 11(3):123-35.
294. Solbiati L., Ierace T., Tonolini M., Cova L.: Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol*, 2004, 51 Suppl:S19-23.
295. Solbiati L., Livraghi T., Goldberg S.N., Ierace T., Meloni F., Dellanoce M. i wsp.: Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*, 2001, 221(1):159-66.
296. Soyer P., Levesque M., Elias D., Zeitoun G., Roche A.: Detection of liver metastases from colorectal cancer: comparison of intraoperative US and CT during arterial portography. *Radiology*, 1992, 183(2):541-4.
297. Srivastava P.: Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(3):185-94.
298. Stangl R., Altendorf-Hofmann A., Charnley R.M., Scheele J.: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*, 1994, 343(8910):1405-10.
299. Starzl T., Todo S., Tzakis A., Podesta L., Mieses L., Demetris A. i wsp.: Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg*, 1989, 210(3):374-85; dyskusja 385-6.
300. Stippel D., Brochhagen H., Arenja M., Hunkemoller J., Holscher A., Beckurts K.: Variability of size and shape of necrosis induced by radiofrequency ablation in human livers: a volumetric evaluation. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(4):420-5.
301. Strasberg S., Linehan D.: Radiofrequency ablation of liver tumors. *Curr Probl Surg*, 2003, 40(8):459-98.
302. Szczylik C., Wcisło G.: Cetuksimab w skojarzonym leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego - druga linia terapii. *Współczesna Onkologia*, 2006, 10(3):128-132.
303. Takahashi S., Konishi M., Nakagohri T., Gotohda N., Saito N., Kinoshita T.: Short time to recurrence after hepatic resection correlates with poor prognosis in colorectal hepatic metastasis. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36(6):368-75.
304. Tanaka K., Adam R., Shimada H., Azoulay D., Levi F., Bismuth H.: Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg*, 2003, 90(8):963-9.
305. Tanaka K., Shimada H., Miura M., Fujii Y., Yamaguchi S., Endo I. i wsp.: Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg*, 2004, 28(3):263-70.
306. Tanaka K., Shimada H., Nagano Y., Endo I., Sekido H., Togo S.: Outcome after hepatic resection versus combined resection and microwave ablation for multiple bilobar colorectal metastases to the liver. *Surgery*, 2006, 139(2):263-73.

307. Tanaka K., Shimada H., Togo S., Ota M., Yamagichi S., Ike H.: Is hepatic resection for multiple liver metastases from colorectal carcinoma acceptable treatment? *Hepatogastroenterology*, 2001, 48(39):803-7.
308. Taylor I.: Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br J Surg*, 1996, 83(4):456-60.
309. Taylor M., Forster J., Langer B., Taylor B.R., Greig P.D., Mahut C.: A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg*, 1997, 173(6):467-71.
310. Teague B.D., Wemyss-Holden S.A., Fosh B.G., Dennison A.R., Maddern G.J.: Electrolysis and other local ablative treatments for non-resectable colorectal liver metastases. *ANZ J Surg*, 2002, 72(2):137-41.
311. Tepel J., Hinz S., Klomp H.J., Kapischke M., Kremer B.: Intraoperative radiofrequency ablation (RFA) for irresectable liver malignancies. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30(5):551-5.
312. Thirion P., Michiels S., Pignon J.P., Buyse M., Braud A.C., Carlson R.W. i wsp.: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18):3766-75.
313. Thirion P., Wolmark N., Haddad E., Buyse M., Piedbois P.: Survival impact of chemotherapy in patients with colorectal metastases confined to the liver: a reanalysis of 1458 non-operable patients randomised in 22 trials and 4 meta-analyses. Meta-Analysis Group in Cancer. *Ann Oncol*, 1999, 10(11):1317-20.
314. Tomizawa N., Ohwada S., Ogawa T., Tanahashi Y., Koyama T., Hamada K. i wsp.: Factors affecting the prognosis of anatomical liver resection for liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, 2006, 53(67):89-93.
315. Topham C., Adam R.: Oncosurgery: a new reality in metastatic colorectal carcinoma. *Semin Oncol*, 2002, 29(5 Suppl 15):3-10.
316. Tranberg K.G.: Percutaneous ablation of liver tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004, 18(1):125-45.
317. Utracka-Hutka B.: Leczenie celowane chorych na raka jelita grubego – aktualny stan wiedzy. *Współczesna Onkologia*, 2006, 10(3):121-127.
318. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Köhne C.H., Pozzo C., Poston G. i wsp.: Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*, 2006, 42(14):2212-21.
319. Van Duijnhoven F.H., Jansen M.C., Junggeburst J.M., van Hillegersberg R., Rijken A.M., van Coevorden F. i wsp.: Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(5):651-8.
320. Vauthey J., Zorzi D., Pawlik T.: Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable: does it work? *Semin Oncol*, 2005, 32(6 Suppl 9):S118-22.
321. Vogl T., Eichler K., Zangos S., Herzog C., Hammerstingl R., Balzer J. i wsp.: Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2007, 133(3):177-84.
322. Vogl T., Müller P., Mack M., Straub R., Engelmann K., Neuhaus P.: Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol*, 1999, 9(4):675-84.
323. Vogl T., Straub R., Eichler K., Sollner O., Mack M.: Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy-local tumor control rate and survival data. *Radiology*, 2004, 230(2):450-8.
324. Vogl T.J., Straub R., Zangos S., Mack M.G., Eichler K.: MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: experimental and clinical data. *Int J Hyperthermia*, 2004, 20(7):713-24.
325. Von Breitenbuch P., Kohl G., Guba M., Geissler E., Jauch K.W., Steinbauer M.: Thermoablation of colorectal liver metastases promotes proliferation of residual intrahepatic neoplastic cells. *Surgery*, 2005, 138(5):882-7.
326. Wah T.M., Arellano R.S., Gervais D.A., Saltalamacchia C.A., Martino J., Halpern E.F. i wsp.: Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome: prospective survey. *Radiology*, 2005, 237(3):1097-102.

327. Wanebo H., Chu Q., Vezeridis M., Soderberg C.: Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg*, 1996, 131(3):322-9.
328. Wang W.S., Lin J.K., Lin T.C., Chiou T.J., Liu J.H., Fan F.S. i wsp.: Carcinoembryonic antigen in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2001, 16(2):96-101.
329. Ward S., Kaltenthaler E., Cowan J., Brewer N.: Clinical and cost-effectiveness of capecitabine and tegafur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2003, 7(32):1-93.
330. Ward S.E., Kaltenthaler E., Cowan J., Marples M., Orr B., Seymour M.T.: The clinical and economic benefits of capecitabine and tegafur with uracil in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2006, 95(1):27-34.
331. Watanabe Y., Sato M., Abe Y., Horiuchi S., Kito K., Kimura K. i wsp.: Laparoscopic microwave coagulo-necrotic therapy for hepatocellular carcinoma: a feasible study of an alternative option for poor-risk patients. *J Laparoendosc Surg*, 1995, 5(3):169-75.
332. Wawrocka-Pawlak M.: Jak działa 5-fluorouracyl. *Współczesna Onkologia*, 2005, 9(10):414-423.
333. Weisło G., Szczylik C., Szarlej-Weisło K., Korniluk J.: Rak jelita grubego - Chemioterapia adiuwantowa i zaawansowanych postaci z zastosowaniem cetuximabu samego i w skojarzeniu z cytostatykami. *Współczesna Onkologia*, 2005, 9(7):300-307.
334. Weber S., Jarnagin W., DeMatteo R., Blumgart L., Fong Y.: Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(9):643-50.
335. Weber S., Lee F.: Expanded treatment of hepatic tumors with radiofrequency ablation and cryoablation. *Oncology (Williston Park)*, 2005, 19(11 Suppl 4):27-32.
336. Wei A.C., Greig P.D., Grant D., Taylor B., Langer B., Gallinger S.: Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(5):668-76.
337. Wein A., Riedel C., Kockerling F., Martus P., Baum U., Brueckl W.M. i wsp.: Impact of surgery on survival in palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid. *Ann Oncol*, 2001, 12(12):1721-7.
338. Weiss L., Grundmann E., Torhorst J., Hartveit F., Moberg I., Eder M. i wsp.: Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*, 1986, 150(3):195-203.
339. Weitz J., Koch M., Debus J., Hohler T., Galle P.R., Buchler M.W.: Colorectal cancer. *Lancet*, 2005, 365(9454):153-65.
340. Wildi S.M., Gubler C., Hany T., Petrowsky H., Clavien P.A., Jochum W. i wsp.: Intraoperative sonography in patients with colorectal cancer and resectable liver metastases on preoperative FDG-PET-CT. *J Clin Ultrasound*, 2007, 36(1):20-26.
341. Winawer S., Fletcher R., Rex D., Bond J., Burt R., Ferrucci J. i wsp.: Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*, 2003, 124(2):544-60.
342. Witczak-Malinowska K., Zadrożny D., Studniarek M., Szurowska E., Michalska Z., Stalke, P. i wsp.: Preliminary assessment of utility of radiofrequency ablation technique in treatment of primary hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with hepatic cirrhosis. *Med Sci Monit*, 2003, 9 Suppl 3, 68-72
343. Witczak-Malinowska K., Zielińska W., Wajda Z., Pętlak O., Zbrzeźniak G., Tomaszewska M.: Wpływ dewaskularyzacji i chemioterapii na zmiany przerzutowe w wątrobie u chorych na raka jelita grubego. *Acta Biol et Med. Soc Gedan*, 1992, 18, 85-94
344. Wong J.Y., Mivechi N.F., Paxton R.J., Williams L.E., Beatty B.G., Beatty J.D. i wsp.: The effects of hyperthermia on tumor carcinoembryonic antigen expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(4):803-8.
345. Wood C.B., Gillis C.R., Blumgart L.H.: A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol*, 1976, 2(3):285-8.
346. Wray C., Lowy A., Mathews J., Park S., Choe K., Hanto D. i wsp.: The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(5):374-80.

-
347. Wright A., Mahvi D., Haemmerich D., Lee F.: Minimally invasive approaches in management of hepatic tumors. *Surg Technol Int*, 2003, 11:144-53.
 348. Wronkowski Z., Zwierko M.: Epidemiologia, czynniki ryzyka i możliwości zapobiegania. W: Nowotwory jelita grubego. Wiedza i Życie Warszawa, 1996.
 349. Xu H., Xie X., Lu M., Chen J., Yin X., Xu Z., Liu G.: Ultrasound-guided percutaneous thermal ablation of hepatocellular carcinoma using microwave and radiofrequency ablation. *Clin Radiol*, 2004, 59(1):53-61.
 350. Yan T.D., Lian K.Q., Chang D., Morris D.L.: Management of intrahepatic recurrence after curative treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2006, 93(7):854-9.
 351. Yan T.D., Nunn D.R., Morris D.L.: Recurrence after complete cryoablation of colorectal liver metastases: analysis of prognostic features. *Am Surg*, 2006, 72(5):382-90.
 352. Yan T.D., Padang R., Xia H., Zhao J., Li J., Morris D.L.: Management of involved or close resection margins in 120 patients with colorectal liver metastases: edge cryotherapy can achieve long-term survival. *Am J Surg*, 2006, 191(6):735-42.
 353. Yoon S.S., Tanabe K.K.: Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol*, 1998, 7(3-4):197-207.
 354. You Y., Changchien C., Huang J., Ng K.: Combining systemic chemotherapy with chemoembolization in the treatment of unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2006, 21(1):33-7.
 355. Zorzi D., Mullen J.T., Abdalla E.K., Pawlik T.M., Andres A., Muratore A. i wsp.: Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10 (1): 86-94.

10. ANEKS

Dane wszystkich chorych

Nr	Inicjały	Płeć	Wiek	Czas 1	Czas 2	Odpowiedź na chemioterapię	Data pierwszej abiacji	Liczba abiacji	Data zgo- nu/obserwacji	Doświadczenie zespołu (mies)	Pozostaje przy życiu?	Przeżył 1 (dni)
1	AT	K	60	0	3	stabilizacja	29-07-2004	1	29-08-2005	39,57	tak	390
2	AT	M	79	15	6	progresja	15-12-2005	1	06-01-2008	56,10	tak	741
3	AJ	M	76	0	9	progresja	12-12-2001	3	21-01-2003	8,00	nie	399
4	BW	M	52	3	10	progresja	30-09-2001	5	13-08-2002	5,60	nie	313
5	BJ	M	61	6	6	stabilizacja	18-05-2004	1	06-01-2008	37,20	tak	1308
6	BS	M	79	4	10	stabilizacja	17-06-2004	1	06-01-2008	38,17	tak	1279
7	BJ	M	70	6	10	stabilizacja	21-10-2002	1	28-07-2003	18,30	nie	277
8	BW	M	48	0	6	progresja	23-07-2003	2	11-11-2004	27,37	nie	468
9	BZ	K	61	0	4	progresja	27-01-2004	4	04-01-2005	33,50	nie	337
10	BW	M	70	0	4	progresja	02-09-2002	1	05-06-2003	16,67	nie	273
11	BW	K	70	23	6	stabilizacja	07-01-2002	1	18-09-2003	8,83	nie	611
12	CA	K	71	100	8	progresja	14-01-2004	1	20-06-2004	33,07	nie	156
13	CH	M	54	0	4	progresja	09-01-2002	1	12-05-2003	8,90	nie	483
14	CS	M	53	0	6	progresja	28-11-2001	1	29-01-2002	7,53	nie	61
15	DL	K	48	0	6	progresja	20-01-2003	1	06-11-2004	21,27	nie	646
16	DL	K	83	8	7	stabilizacja	10-05-2005	1	06-01-2008	48,93	tak	956
17	DZ	M	56	32	8	progresja	04-11-2002	2	18-01-2005	18,73	nie	794
18	DJ	M	53	0	5	remisja	21-08-2002	3	29-08-2005	16,30	tak	1088
19	DB	K	76	0	4	remisja	08-12-2003	1	07-07-2005	31,87	nie	569
20	DJ	K	66	0	2	progresja	13-08-2003	2	06-01-2005	28,03	nie	503
21	EM	K	46	16	4	progresja	12-05-2002	2	31-01-2004	13,00	nie	619
22	FH	M	75	8	8	stabilizacja	25-02-2002	3	06-01-2008	10,43	tak	2111
23	FH	M	75	0	9	progresja	22-02-2005	3	06-01-2008	46,33	tak	1034
24	GJ	M	63	0	8	progresja	28-05-2001	6	28-04-2003	1,53	nie	690
25	GJ	K	53	0	4	stabilizacja	15-01-2003	1	24-05-2004	21,10	nie	489
26	GE	M	75	0	3	stabilizacja	19-02-2004	1	06-01-2008	34,23	tak	1397
27	GG	K	53	13	7	stabilizacja	25-06-2003	4	05-05-2006	26,43	nie	1030
28	GS	M	71	0	7	progresja	22-10-2002	1	11-08-2004	18,33	nie	649
29	GH	K	73	8	6	progresja	02-10-2002	1	09-08-2004	17,67	nie	667
30	HR	K	53	0	8	progresja	26-08-2002	3	04-01-2005	16,47	nie	848
31	HR	M	77	0	3	stabilizacja	09-06-2004	3	06-01-2008	37,90	tak	1287
32	JE	M	78	4	8	progresja	19-05-2003	1	19-03-2005	25,23	tak	660
33	JH	M	70	0	5	progresja	03-02-2003	2	19-03-2005	21,70	tak	766
34	JB	K	67	0	7	stabilizacja	17-12-2002	3	04-04-2004	20,17	nie	467
35	JG	K	85	0	7	progresja	29-07-2004	2	29-08-2005	39,57	tak	390
36	KJ	M	45	0	5	progresja	05-12-2001	3	09-07-2002	7,77	nie	214
37	KB	M	69	0	6	remisja	18-08-2003	1	06-01-2008	28,20	tak	1578
38	KK	K	56	0	6	progresja	26-11-2001	1	20-12-2002	7,47	nie	384
39	KJ	K	64	4	7	progresja	19-11-2001	1	18-05-2002	7,23	nie	179

Przeżyłcie 1 (mies.)	Przeżyłcie 2 (mies.)	Niedoszczętność ?	Czas ujawnienia 1 (mies.)	Nowe ogniska ?	Czas ujawnienia 2 (mies.)	Początkowa liczba ognisk	Największy wymiar guza (mm)	Suma średnic guzów (mm)	CEA 0	CEA 1
13,00	16,00	nie		nie		2	13	23	22	6
24,70	30,70	nie		nie		1	30	30	6	6
13,30	22,30	tak	2	tak	2	6	60	240	160	10
10,43	20,43	tak	1	tak	2	3	60	170	210	120
43,60	49,60	nie		nie		1	44	44	40	4
42,63	52,63	nie		nie		3	30	45	4,5	4
9,23	19,23	nie		nie		2	20	40	NA	NA
15,60	21,60	tak	2	tak	2	5	50	200	380	40
11,23	15,23	tak	2	tak	2	4	80	180	240	240
9,10	13,10	nie		tak	2	2	25	45	128	230
20,37	26,37	nie		nie		1	50	50	3	4
5,20	13,20	nie		nie		2	35	55	200	180
16,10	20,10	nie		nie		3	25	70	4	6
2,03	8,03	nie		nie		1	25	25	150	169
21,53	27,53	nie		nie		1	65	65	2	4
31,87	38,87	nie		nie		2	36	67	4,5	6
26,47	34,47	tak	5	nie		4	45	100	12	5
36,27	41,27	nie		tak	8	3	40	105	24	4
18,97	22,97	nie		nie		2	40	60	200	65
16,77	18,77	tak	4	tak	4	5	80	145	400	380
20,63	24,63	nie		tak	2	5	30	84	28	16
70,37	78,37	tak	2	tak	26	2	60	90	5	4
34,47	43,47	nie		nie		1	55	55	34	22
23,00	31,00	tak	2	tak	2	3	55	98	240	200
16,30	20,30	nie		nie		1	25	25	68	60
46,57	49,57	nie		nie		1	16	16	4	4
34,33	41,33	nie		tak	4	2	25	42	120	26
21,63	28,63	nie		tak	6	2	30	55	47	23
22,23	28,23	nie		tak	14	1	32	32	14	4
28,27	36,27	tak	4	tak	11	3	52	100	45	30
42,90	45,90	nie		nie		5	19	86	1	1
22,00	30,00	nie		nie		1	30	30	4	3
25,53	30,53	nie		tak	4	3	35	90	32	12
15,57	22,57	tak	8	tak	10	5	35	120	3	3
13,00	20,00	tak	3	nie		3	45	120	NA	NA
7,13	12,13	nie		tak	3	3	25	60	230	200
52,60	58,60	tak	6	tak	14	2	35	60	6	4
12,80	18,80	nie		tak	3	3	50	125	45	12
5,97	12,97	nie		tak	3	1	60	60	210	36

Nr	Inicjały	Płeć	Wiek	Czas 1	Czas 2	Odpowiedź na chemioterapię	Data pierwszej abiacji	Liczba abiacji	Data zgonu/obserwacji	Doświadczenie zespołu (mies)	Pozostaje przy życiu?	Przeżył 1 (dni)
40	KR	M	68	5	8	stabilizacja	23-09-2002	2	05-05-2005	17,37	nie	942
41	KN	M	59	24	5	stabilizacja	05-11-2001	3	11-09-2002	6,77	nie	306
42	KW	M	80	7	3	stabilizacja	01-03-2006	1	06-01-2008	58,63	tak	665
43	KJ	M	79	0	3	stabilizacja	09-06-2003	4	05-03-2006	25,90	tak	986
44	LR	M	62	8	5	progresja	18-05-2005	1	06-01-2008	49,20	tak	948
45	LA	K	78	0	7	progresja	15-01-2004	2	04-12-2004	33,10	nie	319
46	MW	M	79	12	6	progresja	16-02-2006	1	06-01-2008	58,13	tak	680
47	MJ	M	70	8	4	progresja	18-02-2002	1	31-01-2004	10,20	nie	703
48	MB	M	73	13	8	progresja	08-10-2001	2	22-08-2002	5,87	nie	314
49	MP	M	48	0	5	progresja	10-12-2003	2	20-03-2004	31,93	nie	100
50	MJ	M	65	33	6	progresja	13-11-2002	1	21-01-2004	19,03	nie	428
51	ME	M	70	0	6	stabilizacja	30-10-2003	1	24-04-2005	30,60	nie	534
52	MK	M	70	60	5	progresja	04-09-2002	1	14-12-2003	16,73	nie	460
53	MM	K	56	0	9	progresja	16-10-2002	3	19-08-2004	18,13	nie	663
54	MR	K	80	7	5	progresja	27-05-2002	2	13-06-2003	13,50	nie	376
55	NZ	M	58	6	5	progresja	02-12-2002	3	02-09-2004	19,67	nie	630
56	OJ	M	64	0	6	stabilizacja	13-11-2002	1	11-07-2003	19,03	nie	238
57	OK.	M	62	19	9	progresja	25-04-2001	1	20-02-2002	0,43	nie	295
58	OE	M	74	40	6	progresja	17-11-2003	1	04-06-2004	31,17	nie	197
59	PM	K	82	0	3	stabilizacja	25-03-2002	2	18-12-2002	11,43	nie	263
60	PZ	M	70	13	6	progresja	11-03-2002	2	22-04-2003	10,97	nie	401
61	PI	K	79	0	4	progresja	24-09-2003	1	18-03-2004	29,40	nie	174
62	PS	M	69	0	7	stabilizacja	08-10-2003	3	05-03-2005	29,87	nie	507
63	PJ	M	49	24	5	progresja	09-12-2002	1	11-09-2003	19,90	nie	272
64	PJ	M	70	11	6	progresja	14-10-2002	3	08-01-2004	18,07	nie	444
65	RG	K	38	14	5	stabilizacja	25-02-2002	1	31-12-2003	10,43	nie	666
66	RJ	M	79	10	5	stabilizacja	04-11-2002	2	01-01-2004	18,73	tak	417
67	RF	M	70	37	6	progresja	11-09-2001	2	04-08-2002	4,97	nie	323
68	SJ	M	64	0	8	progresja	02-12-2002	2	14-02-2004	19,67	nie	432
69	SH	K	68	0	4	stabilizacja	28-10-2002	4	20-08-2005	18,53	nie	1012
70	ST	M	70	31	6	remisja	01-05-2001	3	10-01-2004	0,63	nie	969
71	SE	K	57	6	2	stabilizacja	10-02-2005	2	06-01-2008	45,93	tak	1046
72	SA	M	49	0	7	stabilizacja	18-11-2002	4	29-08-2005	19,20	tak	1001
73	SH	K	52	0	4	remisja	03-06-2002	7	28-09-2005	13,70	tak	1195
74	SJ	K	61	0	9	progresja	02-10-2001	2	12-05-2002	5,67	nie	220
75	SG	K	64	0	6	stabilizacja	07-01-2002	2	31-01-2004	8,83	tak	744
76	SW	M	77	18	4	stabilizacja	12-02-2004	1	07-08-2005	34,00	nie	535
77	SK	K	51	10	7	stabilizacja	07-11-2001	2	29-08-2005	6,83	tak	1372
78	S.C.	M	74	0	3	progresja	15-04-2002	2	05-10-2002	12,10	nie	170

Przeżyłcie 1 (mies.)	Przeżyłcie 2 (mies.)	Niedoszłość ?	Czas ujawnienia 1 (mies.)	Nowe ogniska ?	Czas ujawnienia 2 (mies.)	Początkowa liczba ognisk	Największy wymiar guza (mm)	Suma średnic guzów (mm)	CEA 0	CEA 1
31,40	39,40	tak	10	nie		3	40	75	65	4
10,20	15,20	nie		tak	4	3	35	67	46	21
22,17	25,17	nie		nie		2	13	23	6	4
32,87	35,87	nie		tak	9	1	30	30	4	4
31,60	36,60	nie		nie		4	44	74	16	5
10,63	17,63	nie		tak	1	4	30	90	15	15
22,67	28,67	nie		nie		1	50	50	34	6
23,43	27,43	tak	7	tak	7	2	60	35	5	5
10,47	18,47	nie		tak	3	4	30	80	17	10
3,33	8,33	nie		tak	2	4	50	110	24	30
14,27	20,27	tak	4	nie		1	65	65	15	15
17,80	23,80	nie		nie		2	35	65	4	4
15,33	20,33	tak	1	nie		1	65	65	24	14
22,10	31,10	nie		tak	3	3	30	65	45	10
12,53	17,53	tak	5	tak	5	3	40	95	6	6
21,00	26,00	nie		tak	2	4	40	103	2	2
7,93	13,93	nie		tak	3	3	35	83	16	20
9,83	18,83	nie		nie		2	35	55	108	100
6,57	12,57	tak	1	nie		1	60	60	56	56
8,77	11,77	nie		tak	3	1	55	55	5	5
13,37	19,37	tak	3	tak	3	3	45	75	6	4
5,80	9,80	nie		tak	1	2	25	50	230	240
16,90	23,90	tak	1	tak	2	1	70	70	23	18
9,07	14,07	nie		tak	1	1	20	20	124	120
14,80	20,80	tak	1	tak	2	2	32	47	44	13
22,20	27,20	nie		nie		2	20	80	8	4
13,90	18,90	tak	3	nie		2	32	52	18	8
10,77	16,77	nie		tak	3	4	35	90	120	45
14,40	22,40	nie		tak	5	1	30	30	27	20
33,73	37,73	nie		tak	3	1	60	60	4	4
32,30	38,30	nie		tak	20	1	45	45	12	4
34,87	36,87	nie		tak	13	1	38	38	12	4
33,37	40,37	nie		tak	3	3	50	100	46	5
39,83	43,83	nie		tak	2	4	30	90	3	4
7,33	16,33	tak	1	nie		1	70	70	6	6
24,80	30,80	nie		tak	12	2	33	63	15	10
17,83	21,83	nie		tak	11	1	45	45	6	4
45,73	52,73	nie		nie		4	35	105	68	6
5,67	8,67	nie		tak	4	4	50	150	130	120

Nr	Inicjały	Płeć	Wiek	Czas 1	Czas 2	Odpowiedź na chemioterapię	Data pierwszej ablacji	Liczba ablacji	Data zgonu/obserwacji	Doświadczenie zespołu (mies.)	Pozostaje przy życiu?	Przeżycie 1 (dni)
79	SJ	K	60	8	4	progresja	05-05-2003	2	31-01-2004	24,77	tak	266
80	ŚJ	M	78	7	6	progresja	28-11-2001	2	13-04-2003	7,53	nie	495
81	ŚS	M	53	6	2	progresja	03-08-2004	1	21-01-2005	39,70	nie	168
82	TG	M	70	0	2	progresja	21-05-2003	1	30-08-2003	25,30	nie	99
83	TI	K	69	40	7	progresja	20-05-2004	1	29-08-2005	37,27	tak	459
84	TS	M	48	7	6	progresja	25-09-2002	2	15-09-2003	17,43	nie	350
85	UJ	M	69	0	4	progresja	23-10-2002	3	28-11-2003	18,37	nie	395
86	VH	M	68	0	7	progresja	28-08-2003	1	02-04-2005	28,53	nie	574
87	WA	M	76	0	3	stabilizacja	14-01-2004	2	20-07-2005	33,07	nie	546
88	WE	K	68	14	5	progresja	12-05-2005	3	06-01-2008	49,00	tak	954
89	WS	M	53	12	6	progresja	15-06-2004	1	08-07-2005	38,10	tak	383
90	WI	K	75	13	9	progresja	27-09-2001	1	28-06-2003	5,50	nie	631
91	WD	K	69	0	5	progresja	18-05-2004	1	15-06-2005	37,20	tak	387
92	WE	K	55	0	7	progresja	07-07-2003	1	31-01-2004	26,83	tak	204
93	ZK	M	62	0	3	stabilizacja	07-07-2003	1	29-08-2005	26,83	tak	772
94	ŻJ	M	69	0	6	progresja	02-10-2002	1	21-01-2003	17,67	nie	109
95	ŻJ	M	77	20	5	progresja	03-02-2004	1	29-08-2005	33,70	tak	566

Użyte skróty i symbole:

Czas 1 – okres, jaki upłynął pomiędzy pierwotną operacją jelita grubego a rozpoznaniem przerzutów w wątrobie (w miesiącach)

Czas 2 – okres, jaki upłynął od rozpoznania przerzutów w wątrobie do pierwszej ablacji termicznej (w miesiącach)

Data zgonu/obserwacji – w przypadku chorego żyjącego data ostatniej wizyty kontrolnej, w przypadku zmarłych – data zgonu

Doświadczenie zespołu (mies.) – okres, jaki upłynął pomiędzy rozpoczęciem wykonywania procedury ablacji termicznej w AMG (12.04.2001) a terminem pierwszej termoablacji u danego chorego (w miesiącach)

Przeżycie 1 (dni) – okres, jaki upłynął pomiędzy pierwszą termoablacją a datą akwizycji danych (ostatnia wizyta kontrolna lub data zgonu) – w dniach

Przeżycie 1 (mies.) – okres, jaki upłynął pomiędzy pierwszą termoablacją a datą akwizycji danych (ostatnia wizyta kontrolna lub data zgonu) – w miesiącach

Przeżycie 2 (mies.) – okres, jaki upłynął pomiędzy rozpoznaniem przerzutów w wątrobie a datą akwizycji danych (ostatnia wizyta kontrolna lub data zgonu) – w miesiącach

Niedoszczętność? – „tak” jeśli w leczonej zmianie doszło do wznowy miejscowej

Czas ujawnienia 1 – okres, jaki upłynął pomiędzy termoablacją a wykryciem wznowy w leczonym ognisku (niedoszczętna ablacja) – w miesiącach

Nowe ogniska? – „tak” jeśli w wątrobie chorego pojawiły się nowe ogniska przerzutowe (poza leczonymi ablacją)

Czas ujawnienia 2 – okres, jaki upłynął pomiędzy termoablacją a wykryciem wznowy w wątrobie (nowe ogniska) – w miesiącach

Największy wymiar guza (mm) – największy wymiar (w mm) największego ogniska w chwili kwalifikacji do termoablacji

Suma średnic guzów (mm) – suma największych wymiarów wszystkich ognisk w chwili kwalifikacji do termoablacji (w mm)

CEA 0 – poziom CEA przed termoablacją (ng/ml, NA-nie wykonano)

CEA 1 – poziom CEA 4-6 tyg. po termoablacji (ng/ml, NA - nie wykonano)

Przeżycie 1 (mies.)	Przeżycie 2 (mies.)	Niedoszczędność ?	Czas ujawnienia 1 (mies.)	Nowe ogniska ?	Czas ujawnienia 2 (mies.)	Początkowa liczba ognisk	Największy wymiar guza (mm)	Suma średnic guzów (mm)	CEA 0	CEA 1
8,87	12,87	tak	1	nie		2	70	130	68	34
16,50	22,50	nie		tak	13	4	20	65	6	3
5,60	7,60	nie		tak	1	2	50	80	120	140
3,30	5,30	tak	1	nie		1	90	90	140	67
15,30	22,30	nie		tak	6	2	60	78	15	10
11,67	17,67	nie		tak	2	3	50	100	46	17
13,17	17,17	tak	1	nie		1	60	60	17	9
19,13	26,13	tak	12	nie	0	6	50	150	128	67
18,20	21,20	tak	2	nie		3	30	70	24	13
31,80	36,80	nie		tak	11	3	21	55	14	10
12,77	18,77	tak	7	nie		4	47	130	68	34
21,03	30,03	nie		nie		2	45	85	21	20
12,90	17,90	nie		nie		3	22	55	3	3
6,80	13,80	tak	1	nie		4	50	160	400	380
25,73	28,73	nie		nie		2	30	60	38	6
3,63	9,63	nie		nie		4	40	140	180	45
18,87	23,87	nie		nie		2	43	73	25	12

Fotografie



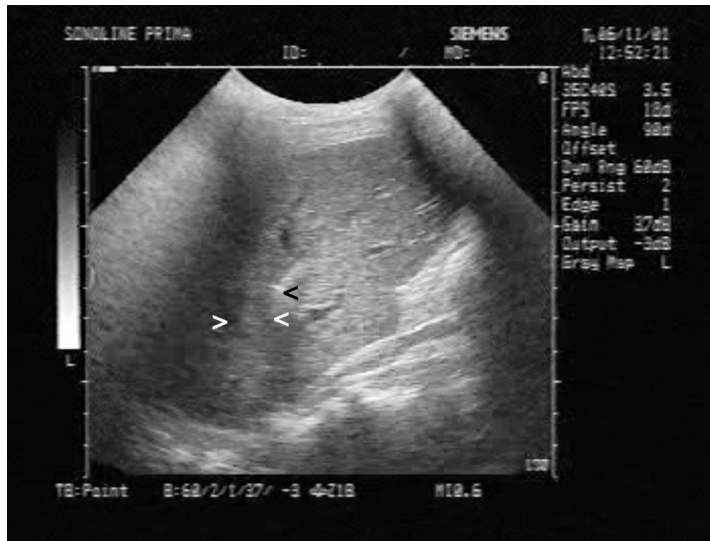
Ryc. 39. Widoczna przez międzyżebra zmiana przerzutowa (strzałki)

Fig. 39.. Metastasis (arrows) - view through the intercostal space



Ryc. 40. W miąższu wątroby widoczna końcówka elektrody (z cieniem akustycznym - czarna strzałka) zbliżająca się do guza (strzałki białe)

Fig. 40. Tip of the electrode in the liver parenchyma (with acoustic shadow – black arrow) approaching the target metastasis (white arrows)



Ryc. 41. Końcówka elektrody (czarna strzałka) na granicy guza (strzałki białe)
 Fig. 41. Tip of the electrode (black arrow) on the tumors order (white arrows)



Ryc. 42. Widoczna cała elektroda przechodząca przez miąższ wątroby i guz.
 W tej płaszczyźnie widać kolejne ognisko przerzutowe (strzałki)
 Fig. 42. The whole electrode visible in the liver parenchyma. Tip of the needle
 passed through the lesion. At that plane next metastasis is visible (arrows)



Ryc. 43. Początek ablacji termicznej. Widoczne pojawienie się hiperecho-
gennej strefy przed elektrodą (strzałka)

*Fig. 43. Start of thermal ablation. Hyperechogenic zone indicates local
heating (arrow)*



Ryc. 44. W miarę trwania ablacji termicznej widoczne jest poszerzanie się
hiperecho-gennej strefy

Fig. 44. The hyperechogenic zone is growing during the thermal ablation



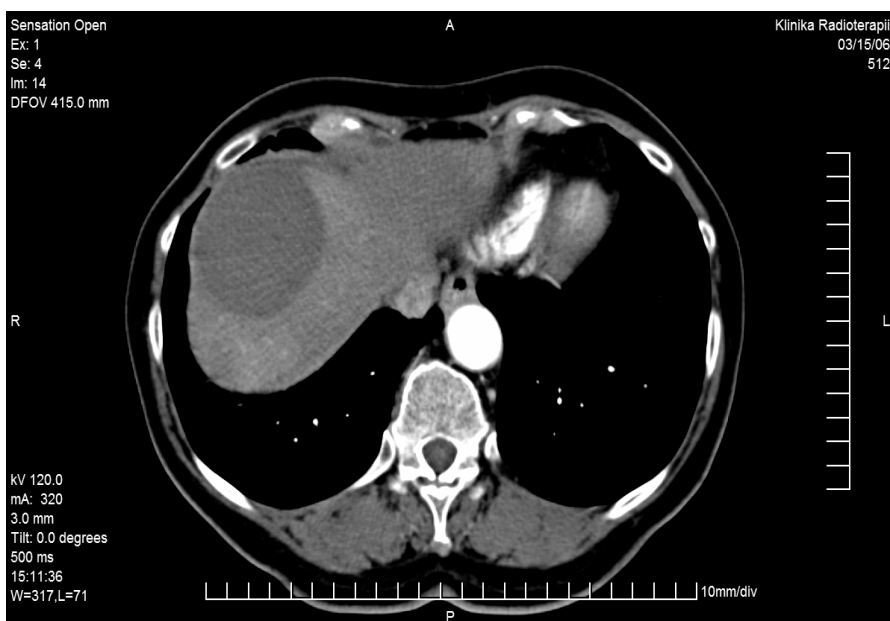
Ryc. 45. Koniec ablacji guza. Strefa hiperechogenna jest większa aniżeli niszczone ognisko

Fig. 45. At the end of ablation cycle the hyperechogenic zone is larger than initially observed lesion



Ryc. 46. Ablacja kolejnego ogniska przerzutowego (czarne strzałki). W tle widoczny uprzednio niszczony guz (biała strzałka) z widocznym szerokim cieniem akustycznym

Fig. 46. Ablation of next metastasis (black arrows). Previously destroyed lesion is visible



Ryc. 47. Efekt termoablacji obserwowany w tomografii komputerowej 4 miesiące po zabiegu. Brak cech wznowy w dużym, położonym podprzeponowo guzie

Fig. 47. Result of thermal ablation on CT scan 4 months after the procedure. No signs of recurrence in a large subphrenic tumor are visible

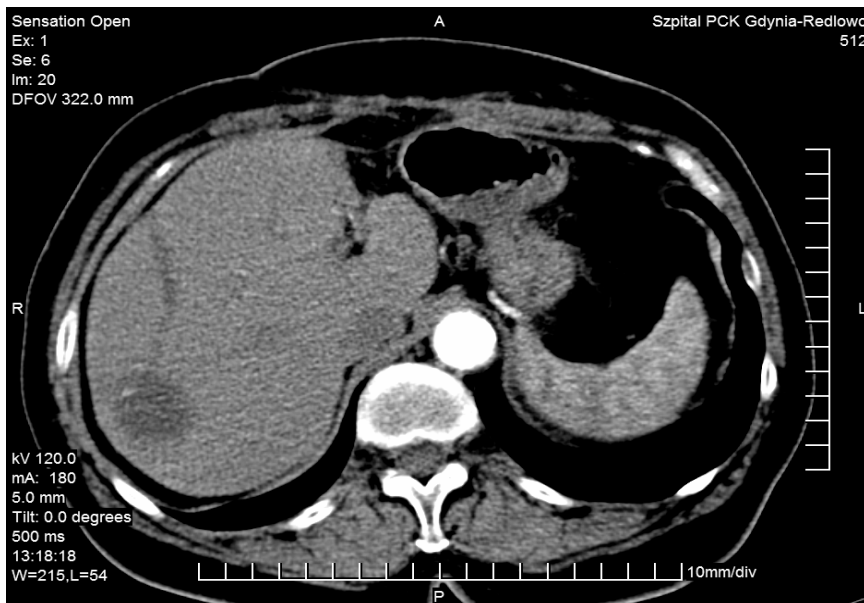


Ryc. 48. Wznowa miejscowa w dużym podprzeponowym guzie (strzałki). Obraz 5 tygodni po zabiegu

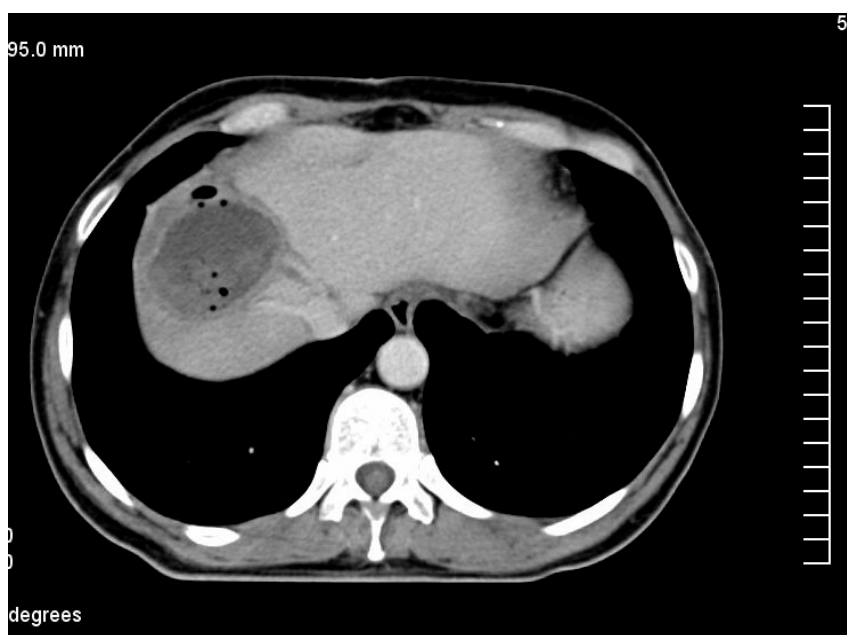
Fig. 48. Local recurrence in large subphrenic tumor (arrows). CT scan 5 weeks after the procedure



Ryc. 49. Obraz MRI leczonej zmiany. 6 miesięcy od ablacji, brak cech wznowy
 Fig. 49. Magnetic resonance scan 6 month after ablation. No signs of recurrence



Ryc. 50. Badanie TK 4 tygodnie po zabiegu. Widoczne leczone ognisko oraz ślad po usuwanej elektrodzie
 Fig. 50. CT-scan 4 weeks after the procedure. Ablated tumor and needle track are visible



Ryc. 51. Powikłanie ablacji termicznej: ropień wątroby

Fig. 51. Liver abscess as a complication of thermal ablation



Ryc. 52. Zastosowanie ablacji termicznej do poszerzania możliwości leczenia resekcyjnego. Stan po hemihepatektomii prawostronnej i doszczętniej ablacji zmiany w płacie lewym 8 miesięcy wcześniej

Fig. 52. The use of thermal ablation for indication extension for liver resection. CT scan 8 months after right hemihepatectomy combined with thermal ablation