

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XLI
2011
SUPPLEMENT 3**

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Edyta Szurowska

**OCENA ZMIAN WSPÓŁCZYNNIKA DYFUZJI
W NOWOTWORACH WĄTROBY LECZONYCH
ABLACJĄ PRĄDEM O WYSOKIEJ CZĘSTOTLIWOŚCI
NA PODSTAWIE BADAŃ MR**

*MR evaluation of apparent diffusion coefficient in liver
neoplasms treated with radiofrequency ablation*

Rozprawa habilitacyjna

Zakład Radiologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. Michał Studniarek

Gdańsk 2011

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
Marek Grzybiak

HONOROWY REDAKTOR NACZELNY
HONORARY EDITOR-IN-CHIEF
Stefan Raszeja

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
z-ca redaktora naczelnego – Adam Szarszewski
sekretarz redakcji – Włodzimierz Kuta
redaktor techniczny – Tadeusz Skowyrza
Tomasz Bączek, Zdzisław Bereznowski, Anna Grygorowicz, Andrzej Hellmann,
Jerzy Kuczkowski, Józefa de Laval, Krzysztof Narkiewicz, Michał Obuchowski,
Zbigniew Kmieć, Julian Świerczyński, Aleksandra Żurowska

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
Zakład Anatomii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@gumed.edu.pl

Artykuły opublikowane w Annales Academiae Medicae Gedanensis
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published in Annales Academiae Medicae Gedanensis are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

Podziękowania

Pragnę gorąco podziękować kierownikowi Zakładu Radiologii Profesorowi Michałowi Studniarkowi za olbrzymią życzliwość, stworzenie warunków do dalszego rozwoju, a także opiekę podczas przygotowywania niniejszej pracy.

Podziękowania za okazywaną mi wielką życzliwość oraz za cenne uwagi kieruję też do Dziekana Wydziału Nauk o Zdrowiu Profesora Piotra Lassa, który skutecznie mnie zachęcał i mobilizował do pracy.

Bardzo dziękuję kolegom: Doktorowi habilitowanemu Dariuszowi Zadroźnemu i Doktorowi Walentemu Adamonisowi za wsparcie, pełną entuzjazmu i zapału współpracę. Bez ich pomocy nie zebrałabym materiału do niniejszego opracowania.

Z serdecznymi podziękowaniami zwracam się do swojej koleżanki Pani Docent Mirosławy Dubaniewicz-Wybieralskiej za okazywaną mi przyjaźń, życzliwość i codzienną „pogodę ducha”.

Dziękuję też moim Synom, Mężowi i Rodzicom za wsparcie, cierpliwość i wyrozumiałość.

Im tę pracę poświęcam.

Praca była sfinansowana poprzez granty KBN:

2 P05B 008 27

2 P05B 095 27

Spis treści

1. WSTĘP.....	12
1.1. Obrazowanie wątroby metodą rezonansu magnetycznego	13
1.1.1. Badanie MR bez podania środków kontrastujących.....	13
1.1.2. Badanie MR po podaniu środków kontrastujących	14
1.1.3. Obrazowanie zależne od dyfuzji.....	16
1.2. Epidemiologia nowotworów złośliwych wątroby.....	20
1.2.1. Rak pierwotny wątroby	20
1.2.2. Rak pierwotny wątroby włóknisto-blaszkowy	21
1.2.3. Przerzuty nowotworowe do wątroby	22
1.3. Diagnostyka MR nowotworów wątroby	23
1.3.1. Rak pierwotny wątroby	23
1.3.2. Rak włóknisto-blaszkowy.....	26
1.3.3. Przerzuty nowotworowe do wątroby	27
1.4. Metody leczenia nowotworów złośliwych wątroby.....	28
1.4.1. Leczenie operacyjne	28
1.4.1.1. Leczenie operacyjne przerzutów raka jelita grubego do wątroby	28
1.4.1.2. Leczenie chirurgiczne pierwotnego raka wątroby	31
1.4.2. Leczenie systemowe	32
1.4.2.1. Leczenie systemowe raka jelita grubego.....	32
1.4.2.2. Leczenie systemowe pierwotnego raka wątroby.....	34
1.4.3. Metody miejscowego niszczenia nowotworów wątroby	35
1.4.3.1. Ablacja prądem o wysokiej częstotliwości	35
1.4.3.2. Ablacja z zastosowaniem mikrofal	38
1.4.3.3. Laserowa termoablacja śródmiąższowa.....	39
1.4.3.4. Ablacja skupioną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu	39
1.4.3.5. Ablacja za pomocą impulsów elektrycznych.....	40
1.4.3.6. Krioablacja.....	40
1.4.3.7. Alkoholizacja	41
1.4.3.8. Chemoembolizacja tętnicza	42
1.4.3.9. Chemioterapia dotętnicza.....	43
1.4.3.10. Radioterapia z zewnętrznego źródła promieniowania	43
1.4.3.11. Selektywna wewnętrzna radioterapia.....	44
1.5. Metody obrazowe w ocenie odpowiedzi na leczenie	44
1.5.1. Badania TK i MR	45
1.5.2. Obrazowanie dyfuzji w badaniu MR.....	47
1.5.3. Obrazowanie perfuzji tkankowej.....	48
1.5.4. Pozytonowa tomografia emisyjna.....	50
2. CEL PRACY	55
3. MATERIAŁ I METODY	56
3.1. Materiał.....	56
3.1.1. Chorzy z przerzutami gruczolakoraka jelita grubego do wątroby	58

3.1.2. Chorzy z rakiem pierwotnym wątroby	59
3.2. Metody.....	61
3.2.1. Technika badania MR.....	61
3.2.2. Technika przezskórnej ablacji prądem o wysokiej częstotliwości guzów wątroby	62
3.2.3. Ocena obrazów MR.....	63
3.2.4. Ocena odpowiedzi na terapię.....	64
3.2.5. Analiza parametrów ilościowych i jakościowych.....	65
3.2.6. Weryfikacja przyjętych kryteriów do oceny obrazów MR.....	66
3.2.7. Metody analizy statystycznej.....	66
3.2.8. Etapy analiz statystycznych.....	68
4. WYNIKI.....	70
4.1. Ocena zgodności metodyki badań	70
4.2. Analizy populacyjne	72
4.3. Analizy wstępne.....	73
4.3.1. Porównanie grup klinicznych: liczby i wielkości ognisk oraz lokalizacji w segmentach wątroby.....	73
4.3.2. Normalność rozkładu wartości współczynnika dyfuzji tkankowej w nowotworach wątroby.....	75
4.3.3. Stabilność czasowa (rzetelność pomiarów) współczynników dyfuzji tkankowej w nowotworach wątroby.....	75
4.3.4. Porównanie współczynników dyfuzji tkankowej w pierwotnych i wtórnych nowotworach wątroby	77
4.3.5. Porównanie współczynników dyfuzji tkankowej w mięszu wątroby u chorych z przerzutami i pierwotnym rakiem wątroby	78
4.4. Analizy zasadnicze	79
4.4.1. Analiza wpływu ablacji prądem o wysokiej częstotliwości na dyfuzję tkankową w nowotworach wątroby	79
4.4.2. Analiza przydatności współczynnika dyfuzji nowotworów wątroby w przewidywaniu skutków ablacji prądem o wysokiej częstotliwości	83
4.4.3. Analiza przydatności współczynnika dyfuzji w ocenie wczesnej (w ciągu pierwszych 24 godzin) odpowiedzi nowotworów wątroby na ablację termiczną	86
4.4.4. Analiza przydatności współczynnika dyfuzji w ocenie odpowiedzi nowotworów wątroby na ablację termiczną po 6 tygodniach od zabiegu.....	88
4.4.5. Zmiany procentowe współczynników dyfuzji a skuteczna ablacja nowotworów wątroby.....	90
4.4.5.1. Zmiany procentowe współczynników dyfuzji w grupach klinicznych a skuteczna ablacja nowotworów	93
4.4.6. Czynniki wpływające na skuteczność leczenia ablacją prądem o wysokiej częstotliwości chorych z nowotworami wątroby oraz na długość ich przeżycia.....	96
4.4.6.1. Czynniki predykcji całkowitej ablacji ogniska nowotworowego	97

4.4.6.2. Prawdopodobieństwo osiągnięcia skutecznej ablacji w nowotworach wątroby na podstawie dwuczynnikowego modelu	99
4.4.6.3. Czynniki predykcji uzyskania doszczętnej ablacji u pacjenta	106
4.4.6.4. Czynniki predykcji uzyskania doszczętnej ablacji u pacjenta z uwzględnieniem antygenów nowotworowych	108
4.4.6.5. Wpływ skuteczności ablacji na przeżycie chorych z nowotworami wątroby	108
5. DYSKUSJA	112
5.1. Charakterystyka grupy	113
5.2. Omówienie metodyki badania	114
5.2.1. Badanie MR z opcją dyfuzji	114
5.2.2. Procedura termoablacji	115
5.2.3. Metody oceny skuteczności ablacji termicznej	116
5.3. Omówienie wyników	121
5.3.1. Weryfikacja przyjętych do oceny kryteriów ilościowych i jakościowych	121
5.3.2. Porównanie współczynników dyfuzji w pierwotnych i wtórnych nowotworach wątroby	122
5.3.3. Porównanie współczynników dyfuzji w mięszu wątroby u chorych z przerzutami i pierwotnym rakiem wątroby	124
5.3.4. Wpływ ablacji prądem o wysokiej częstotliwości na dyfuzję tkankową w nowotworach wątroby	126
5.3.5. Wartość prognostyczna współczynnika dyfuzji	127
5.3.6. Odpowiedź na leczenie w pierwszej dobie po zabiegu	130
5.3.7. Odpowiedź na leczenie 6 tygodni po ablacji termicznej	132
5.3.8. Czynniki wpływające na skuteczność leczenia ablacją prądem o wysokiej częstotliwości chorych z nowotworami wątroby oraz na długość ich przeżycia	135
6. WNIOSKI	146
7. STRESZCZENIE	147
8. SUMMARY	151
9. BIBLIOGRAFIA	154
10. ZAŁĄCZNIK	197

Wykaz używanych skrótów

- 18F-FDG (ang. *fluorodeoxyglucose* (^{18}F)) – F-18-fluorodeoksyglukoza
ADC (ang. *apparent diffusion coefficient*) – współczynnik dyfuzji
AJCC – American Joint Committee on Cancer
ARDS (ang. *acute respiratory distress syndrome*) – zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych
AUC (ang. *area under the curve*) – pole powierzchni pod krzywą
BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification
BF (ang. *blood flow*) – przepływ krwi
BV (ang. *blood volume*) – objętość krwi
CEA (ang. *carcino-embryonic antygen*) – antygen rakowo-płodowego
CEUS (ang. *contrast enhanced ultrasound*) - ultrasonografia ze wzmocnieniem kontrastowym
CM (ang. *contrast media*) – środki kontrastujące
CR (ang. *complete response*) – odpowiedź całkowita
CRC (ang. *colorectal cancer*) – rak jelita grubego
CT (ang. *computed tomography*) – tomografia komputerowa
DSM (ang. *degradable starch microspheres*) – mikrosfery ze zmodyfikowanej skrobi
DTI (ang. *diffusion tensor imaging*) – obrazowanie tensora dyfuzji
DWI (ang. *diffusion weighted imaging*) – obrazowanie zależne od dyfuzji
EASL – European Association for the Study of the Liver
EGF (ang. *epidermal growth factor*) – naskórkowy czynnik wzrostu
EKG – elektrokardiografia
EPI (ang. *echo planar imaging*) – obrazowanie echoplanarne
FLC (ang. *fibrolamellar carcinoma*) – rak włóknisto-błazkowy
FLL (ang. *focal liver lesion*) – zmiana ogniskowa w wątrobie
FNH (ang. *focal nodular hyperplasia*) – ogniskowy rozrost guzkowy
FUS (ang. *focused ultrasound ablation*) – ablacja skupioną wiązką fal ultradźwiękowych
GIST (ang. *gastrointestinal stromal tumors*) – guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego
HAF (ang. *hepatic artery fraction*) – wątrobowa frakcja tętnicza
HAI (ang. *hepatic artery infusion*) – chemioterapia dotętnicza
HBV (ang. *hepatitis B virus*) – wirus zapalenia wątroby typu B
HCC (ang. *hepatocellular carcinoma*) – rak wątrobowokomórkowy
HCV (ang. *hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C
LITT (ang. *laser interstitial thermal therapy*) – laserowa termoablacja śródmiąższowa
LTA (ang. *laser thermal ablation*) – laserowa termoablacja śródmiąższowa
M (ang. *mean*) – średnia arytmetyczna
MR (ang. *magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny

- MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
- MTT (ang. *mean transit time*) – średni czas przejścia
- MWA (ang. *microwave ablation*) – ablacja z zastosowaniem mikrofal
- NCI – National Cancer Institute
- NSA (ang. *number of signals acquired*) – liczba powtórzeń sygnału
- OATP (ang. *organic anion transporting polypeptide*) – polipepty odpowiedzialny za transport anionów organicznych
- PD (ang. *progression of disease*) – progresja choroby
- PEI (ang. *percutaneous ethanol injection*) – przezskórna alkoholizacja
- PERCIST (ang. *PET Response Criteria in Solid Tumors*) – system oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych w badaniu PET
- PET (ang. *positron emission tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna
- PET/TK (ang. *positron emission tomography / computed tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna / tomografia komputerowa
- PR (ang. *partial response*) – odpowiedź częściowa
- PS (ang. *permeability surface*) – współczynnik przepuszczalności naczyń
- PVP (ang. *portal venous phase*) – faza żylna wrotna
- RANO – Response Assessment In Neuro-Oncology
- RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
- RFA (ang. *radiofrequency ablation*) – ablacja prądem o wysokiej częstotliwości
- RFTA (ang. *radiofrequency thermal ablation*) – termoablacja, ablacja termiczna, ablacja prądem o wysokiej częstotliwości
- RITA (ang. *radiofrequency interstitial tissue ablation*) – śródmiąższowa termoablacja, śródmiąższowa ablacja prądem o wysokiej częstotliwości
- ROC / ROC curve (ang. *receiver operating characteristic curve*) – krzywa charakterystyki skuteczności percepcji / krzywa ROC
- ROI (ang. *region of interest*) – region zainteresowania
- SD (ang. *stabilization of disease*) – stabilizacja procesu
- SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe
- SHARP – Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol
- SI (ang. *signal intensity*) – intensywność sygnału
- SNR (ang. *signal to noise ratio*) – stosunek sygnału do szumu
- SPIO (ang. *superparamagnetic iron oxide*) – superparamagnetyczny środek kontrastujący zawierający tlenek żelaza
- SUV (ang. *standardized uptake value*) – standardowa wartość wychwytu
- TACE (ang. *transarterial chemoembolization*) – chemioembolizacja tętnicza
- TK (ang. *computed tomography*) – tomografia komputerowa
- TMR – tomografia magnetyczno-rezonansowa
- TNM / klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania nowotworów, gdzie: T (ang. *tumor*) – guz pierwotny, N (ang. *nodus*) – węzeł chłonny, M (ang. *metastases*) – przerzuty odległe
- USG (ang. *ultrasonography*) – ultrasonografia
- VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) – naczyniowy, śródbłonkowy czynnik wzrostu
- WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia
- WZW – wirusowe zapalenie wątroby

1. WSTĘP

Rak wątrobowokomórkowy jest szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u ludzi [396], natomiast przerzuty nowotworowe do wątroby występują około 20-krotnie częściej niż rak pierwotny tego narządu, a ich obecność została potwierdzona prawie u połowy osób zmarłych z powodu choroby nowotworowej [27]. Najczęstsze przerzuty do wątroby stwierdza się w przebiegu raków przewodu pokarmowego: jelita grubego, żołądka i trzustki.

W ciągu ostatnich dwóch dekad dokonał się znaczący postęp w dziedzinie technik chirurgicznych, którego beneficjentami mogą być zarówno chorzy z pierwotnym, jak i wtórnym nowotworem wątroby. U osób z wczesną postacią raka pierwotnego wątroby (zdefiniowaną wg *Barcelona-Clinic Liver Cancer staging classification* [54]) pięcioletnie przeżycia stwierdza się u 50 - 70% pacjentów, u których wykonano transplantację lub resekcję wątroby [58, 313]. Natomiast w przypadku izolowanych przerzutów do wątroby z raka jelita grubego pięcioletnie przeżycia zanotowano u 40 - 58% osób poddanych resekcji wątroby [31]. Jednak zastosowanie operacyjnych metod leczenia jest możliwe u 15% chorych z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC) [55, 314] i u 10 - 20% pacjentów z przerzutami z raka jelita grubego [19, 146]. U pozostałych chorych stosuje się chemioterapię i w ostatniej dekadzie coraz szerzej rozpowszechnione nieoperacyjne metody miejscowego niszczenia zmian nowotworowych, między innymi termoablację za pomocą prądu o wysokiej częstotliwości [152, 175, 185, 459].

Termoablacja (ang. *radiofrequency ablation* – RFA) jest metodą terapeutyczną polegającą na niszczeniu patologicznej tkanki poprzez stosowanie wysokiej temperatury wzbudzonej przepływem prądu o wysokiej częstotliwości [297]. Doszczędność zniszczenia nowotworu po zabiegu ocenia się na podstawie badań obrazowych z dożylnym podaniem środków kontrastujących, takich jak wielorzędowa tomografia komputerowa (TK) i/lub tomografia rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance* – MR) [155], ale ocena ta obarczona jest błędami wynikającymi z obecności wzmacniającej się strefy przekrwienia w sąsiedztwie obszaru martwicy po termoablacji oraz występowania zmian odczynowych do 6 miesięcy od terapii [158, 523]. Żadna ze standardowo stosowanych technik opartych na morfologii guza nie umożliwia pewnego rozpoznania przetrwałego procesu nowotworowego w pierwszych dniach po subtotalnej ablacji. Wczesna ocena odpowiedzi na leczenie ma zasadnicze znaczenie w planowaniu dalszego postępowania terapeutycznego [98, 351, 549]. U chorych z rakiem jelita grubego to przerzuty do wątroby mają większy wpływ na długość przeżycia niż ognisko pierwotne [353, 534].

W praktyce klinicznej brakuje wystandaryzowanego sposobu oceny odpowiedzi na miejscowe leczenie nowotworów wątroby, wykorzystującego potencjalne możliwości współczesnej radiologii.

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się zastosowaniu takich badań czynnościowych, jak pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography* – PET) oraz obrazowanie MR zależne od dyfuzji (ang. *diffusion-weighted imaging* – DWI) w monitorowaniu efektów terapii [255, 341, 460, 474, 518]. Szybki rozwój technologiczny w dziedzinie metod obrazowania wymaga systematycznej weryfikacji ich użyteczności klinicznej. Tematyka ta została została podjęta w niniejszej rozprawie.

Autorce w momencie składania manuskryptu do druku znana jest jedna praca poświęcona zastosowaniu obrazowania DWI w ocenie skuteczności leczenia nowotworów pierwotnych i wtórnych wątroby za pomocą ablacji prądem o wysokiej częstotliwości [455].

1.1. Obrazowanie wątroby metodą rezonansu magnetycznego

1.1.1. Badanie MR bez podania środków kontrastujących

Miażdż wątroby tworzą w 80% hepatocyty, w 16% komórki fagocytów jednojądrzastych i w 4% komórki nabłonka dróg żółciowych [109]. Cytoplazma hepatocytów składa się z cytoplazmy podstawowej, w której zawieszono są ziarna glikogenu, białka, tłuszcze, ferrytyna, lipofuscyna oraz organelle komórkowe. Prawidłowa wątroba prezentuje jednorodny sygnał w badaniu MR o intensywności niższej od sygnału śledziony w obrazach T2-zależnych oraz wyższej od sygnału mięśni grzbietu w obrazach T1- i T2-zależnych. Większość zmian ogniskowych w wątrobie objawia się wzrostem intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych i jego obniżeniem w obrazach T1-zależnych [22]. Wysoki sygnał w obrazach T1-zależnych obserwuje się w zmianach zawierających tłuszcz, glikogen, miedź, melaninę, methemoglobinę oraz w ogniskach o dużej koncentracji protein lub ze zwolnionym przepływem krwi albo zakrzepicą. Zawartość elementów tłuszczowych można potwierdzić, wykonując sekwencje „w fazie” (ang. *in phase*) i „przeciwfazie” (ang. *out of phase*), a obniżenie intensywności sygnału w przeciwfazie świadczy o obecności lipidów. Tkanka włóknista jest przyczyną obniżenia intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych, zaś występowanie obszarów martwicy w zależności od jej typu skraca lub przedłuża czasy relaksacji. W martwicy skrzepowej (dehydracyjnej) stwierdza się wzrost intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych i jego znaczne obniżenie w obrazach T2-zależnych, zaś w martwicy rozplywnej intensywność sygnału zbliżona jest do płynu – silnie hiperintensywna w obrazach T2 i hipointensywna w obrazach T1-zależnych. Ognisko krwotoczne w fazie methemoglobiny przyjmuje hiperintensywny sygnał w obrazach T1-zależnych [342]. Ten sam efekt wywołuje gromadzenie się glikogenu lub tłuszczu w cytoplazmie komórkowej [343]. Melanina posiada właściwości paramagnetyczne przejawiające się wzrostem intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych i obniżeniem w obrazach T2-zależnych. Złogi miedzi w komórkach wątrobowych prowadzą do niewielkiego obniżenia intensywności sygnału, zaś depozyty żelaza wyraźnie redukują intensywność sygnału we wszystkich czasach: T1, PD, T2 i T2*-zależnych [142]. Sygnał nowotworów wątroby jest wypadkową ich cech histologicznych, cytologicznych, intensywności unaczynienia, obecności zmian wstecznych itp. Wysoki sygnał w obrazach T1-zależnych może świadczyć o obecności methemoglobiny w przebiegu krwawienia do guza, które najczęściej występuje w gruczolakach, rakach wątrobowokomórkowych i rzadziej w bogato unaczynionych przerzutach. Podobny obraz można stwierdzić w przypadku gromadzenia się tkanki tłuszczowej lub jej pochodnych, co często obserwuje się w guzkach regeneracyjnych, rakach pierwotnych wątroby i rzadziej w gruczolakach [343]. Możliwość ilościowej oceny intensywności sygnału ułatwia różnicowanie guzów wątroby [87, 124]. Zmiany łagodne o charakterze naczyń i torbieli cechują się wyższą intensywnością sygnału niż nowotwory złośliwe – przerzuty i raki pierwotne wątroby [87, 124]. Niektórzy autorzy twierdzą, że

cechy łagodności łatwiej stwierdzić w obrazach wysoko T2-zależnych [349]. Jeszcze inni porównują intensywność sygnału ognisk w obrazach umiarkowanie i wysoko T2-zależnych, a wzrost sygnału wraz ze wzrostem czasu echa przypisuje się naczyniakom i torbielom [208].

Sekwencje z wytlumieniem intensywności sygnału z tkanki tłuszczowej w obrazach T2-zależnych są standardowo stosowane w obrazowaniu jamy brzusznej. W latach dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia uważano, że są bardzo czułe w wykrywaniu przerzutów do wątroby [434]. Obecnie ich znaczenie w detekcji ognisk metastatycznych spadło wobec wprowadzenia środków kontrastujących organospecyficznych i obrazowania zależnego od dyfuzji.

Wysoko T2-zależne sekwencje echa gradientowego używane są w trzech konkretnych sytuacjach klinicznych. Po pierwsze, sekwencja ta jest wykonywana w celu potwierdzenia genetycznie uwarunkowanej hemochromatozy ze względu na jej wysoką czułość na zawartość wewnątrzkomórkowej ferrytyny i hemosyderyny. Ma także zastosowanie do ilościowego lub jakościowego oznaczania zawartości żelaza wewnątrz hepatocytów. W dalszej kolejności jest wykorzystywana do diagnostyki zmian ogniskowych wątroby po zastosowaniu superparamagnetycznego środka kontrastującego (ang. *superparamagnetic iron oxide* – SPIO), który wykazuje powinowactwo do układu fagocytów jednojądrzastych. Sekwencja ta jest stosowana głównie w wykrywaniu małych przerzutów nowotworowych.

1.1.2. Badanie MR po podaniu środków kontrastujących

Wykrywanie i różnicowanie zmian ogniskowych w wątrobie (ang. *focal liver lesion* – FLL), mimo ciągłego postępu w dziedzinie technik obrazowych, nadal stanowi powszechny problem kliniczny. Objawy kliniczne i markery nowotworowe w diagnostyce FLL są często nieswoiste, a prawidłowe rozpoznanie i wybór metody leczenia zazwyczaj opiera się na badaniach TK i MR. W wielu ośrodkach standardem postępowania u pacjentów, u których wykryto niejednoznaczną zmianę ogniskową w wątrobie w ultrasonografii, jest wykonanie wielofazowego badania TK, a w dalszej kolejności badania MR; w innych ośrodkach diagnostyka MR jest zalecana jako następna po ultrasonografii (ang. *ultrasonography* – USG). Dublowanie badań obrazowych może niepotrzebnie wydłużyć diagnostykę i podnieść jej koszty, narażając chorego na stesy, stratę czasu oraz możliwe powikłania związane z podaniem dożylnie środków kontrastujących. W ostatnich latach, mimo ogromnego postępu w dziedzinie wielorzędowych aparatów TK, obserwuje się stały wzrost roli badania MR wątroby z wykorzystaniem organospecyficznych środków kontrastujących w diagnostyce nowotworów wątroby [173, 193, 247, 405, 433].

Do oceny zmian ogniskowych w badaniu MR stosuje się trzy podstawowe rodzaje środków kontrastujących (ang. *contrast media* – CM), do których zalicza się związki przestrzeni zewnątrzkomórkowej, CM hepatotropowe (o powinowactwie do komórki wątrobowej) oraz o powinowactwie do układu fagocytów jednojądrzastych [23].

Najstarsze i od wielu lat stosowane w diagnostyce wątroby są związki przestrzeni zewnątrzkomórkowej, na przykład Magnevist (Bayer-Schering Pharma, Niemcy), Prohance (Bracco Diagnostics, USA). Środki te, podawane dożylnie, penetrują z łożyska naczyniowego, poprzez naczynia włosowate, do przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Głównie są wykorzystywane do oceny rodzaju wzmocnienia zmian ogniskowych w badaniu dynamicznym.

Badanie dynamiczne po podaniu środka kontrastującego dożylnie ma ugruntowaną pozycję w różnicowaniu nowotworów łagodnych i złośliwych na podstawie rodzaju ich unaczynienia. Wyróżnia się zmiany hiperwaskularne, hipowaskularne i o opóźnionym, stałym wzmocnieniu [165]. Do grupy pierwszej należą: FNH, gruczolak, HCC oraz przerzuty mięsaków, guzów endokrynych, czerniaka i raka sutka. Zmiany hipowaskularne to przerzuty torbielowate i raka gruczołowego przewodu pokarmowego, chłoniaki ziarnicze i niezziarnicze, ropnie oraz krwiaki pourazowe. Opóźnione, stałe wzmocnienie obserwowano w raku dróg żółciowych, przerzutach guzów podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors* – GIST), naczyniakach i naczyniakiomięsakach. Podział ten wprowadza uporządkowanie, jednak nie różnicuje w sposób pewny zmian ogniskowych w wątrobie.

Od około 10 lat znane są środki kontrastujące hepatotropowe, czyli związki paramagnetyczne wychwytywane przez hepatocyty i wydzielane do żółci, z którą dostają się do przewodu pokarmowego, na przykład Gd-BOPTA – Multihance (Bracco Diagnostics, USA), Gd-EOB-DTPA – Primovist (Bayer-Schering Pharma, Niemcy), Mn-DPDP – Teslascan (GE Healthcare, USA). Po dożylnym podaniu związki te wnikają w różnym czasie do hepatocytów, co powoduje wzmocnienie zdrowego mięszu wątroby. Fazę hepatocytarną w przypadku Primovistu uzyskuje się po 10 - 20 minutach od podania CM, Teslascanu – po 20 - 30 minutach i Multihance’u – po 60 minutach. Faza ta umożliwia odróżnienie zmian zawierających funkcjonujące komórki wątrobowe od pozbawionych prawidłowych hepatocytów. Środki kontrastujące hepatotropowe mogą zawierać dwa różne pierwiastki paramagnetyczne: gadolin Multihance oraz Primovist lub mangan Teslascan.

Środki oparte na bazie gadolinu, czyli Gd-BOPTA (Multihance) oraz Gd-EOB-DTPA (Primovist), należą do CM, które, oprócz właściwości hepatotropowych, posiadają cechy związków przestrzeni zewnątrzkomórkowej i standardowo podawane są w bolusie ręcznym lub ze strzykawki automatycznej, aby przed fazą hepatocytarną uzyskać także fazę tętniczą, żylną wrotną, równowagi oraz ewentualnie opóźnioną.

Hepatotropowym środkiem kontrastującym, w skład którego wchodzi mangan, jest mangafodipir trisodium (Teslascan). Związek ten nie posiada właściwości środków przestrzeni zewnątrzkomórkowej i nie może być wykorzystywany do badań dynamicznych; stosowany jest jedynie w fazie hepatocytarnej [86]. W fazie tej ogniska, które nie zawierają prawidłowo funkcjonujących hepatocytów, na przykład przerzuty nowotworowe, są hipointensywne, natomiast ogniska wywodzące się z komórki wątrobowej mają wyższy lub zbliżony do wątroby sygnał [387, 450]. W niektórych przypadkach przerzutów z guzów neuroendokrynych i naczyniaków stwierdzono wzmocniony wychwyty Teslascanu, co nieco ogranicza możliwość zastosowania tego CM do różnicowania ognisk bogato unaczynionych, jednak główną wadą tego preparatu jest brak możliwości użycia badania dynamicznego [338, 345, 528].

Środki kontrastujące o powinowactwie do układu fagocytów jednojądrzastych są superparamagnetykami zawierającymi tlenek żelaza (ang. *superparamagnetic iron oxide* – SPIO) o handlowej nazwie Resovist (Bayer-Schering Pharma, Niemcy). Związki te wychwytywane są przez prawidłowe komórki Browicza-Kupffera w wątrobie, co prowadzi do obniżenia sygnału wątroby w obrazach T2-zależnych [240, 390]. Znaczna większość nowotworów ma podwyższony sygnał w obrazach T2-zależnych (zmiany hiperintensywne), ale ponieważ tkanka guza nie zawiera prawidłowych komórek Browi-

cza-Kupffera, nie może gromadzić SPIO, natomiast niezmienny chorobowo miąższ wątroby wychwytuje związki żelaza zawarte w środku kontrastującym, co skutkuje obniżeniem jego sygnału. Niski sygnał wątroby zwiększa kontrast pomiędzy procesem rozrostowym i niezmiennym narządem, dzięki czemu łatwiejsze jest wykrycie zmian patologicznych. Środki te cechuje wysoka skuteczność w wykrywaniu przerzutów do wątroby. Nie zostały one zarejestrowane w Polsce.

Obecnie stale wzrasta znaczenie środka kontrastującego Gd-EOB-DTPA, który jest liderem w swojej grupie. Primovist, oprócz zewnątrzkomórkowej dystrybucji i nerkowego wydzielenia, charakteryzuje się aktywnym wychwytem przez hepatocyty. Jest to środek kontrastujący pozytywny, posiadający powinowactwo do komórki wątrobowej. Paramagnetyczne właściwości soli disodowej kwasu gadoksetynowego (Gd-EOB-DTPA) powodują skrócenie czasu relaksacji T1 [397]. W rezultacie wzrasta intensywność sygnału w obrazach T1-zależnych w tych komórkach lub tkankach, w których gromadzi się ten związek. W warunkach fizjologii środek ten powoduje silniejsze wzmocnienie sygnału z miąższu wątroby w fazie hepatocytarnej niż inne oferowane na rynku CM ze względu na największe (50%) powinowactwo do hepatocytów. Multihance w niewielkim procencie (2 - 4%) wychwytywany jest przez komórki wątrobowe i wydzielany z żółcią, natomiast w pozostałej części wydzielany jest przez nerki.

Środek kontrastujący Gd-EOB-DTPA posiada lepsze właściwości hepatotropowe niż Gd-BOPTA oraz zadowalające właściwości perfuzyjne, wykorzystywane w badaniu dynamicznym. W badaniach wielośrodkowych wykazano, że z powodu doskonałych właściwości hepatotropowych Gd-EOB-DTPA faza hepatocytarnej uzyskiwana po podaniu tego związku pozwala na skuteczniejsze wykrywanie przerzutów do wątroby z raka jelita grubego niż wielofazowe badanie TK, MR po podaniu związków przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz Gd-BOPTA [556]. Jednocześnie stwierdzono, że badanie to umożliwia najwłaściwszą kwalifikację do zabiegu operacyjnego, co zmniejsza liczbę niepotrzebnych resekcji wątroby i hemihepatektomii oraz minimalizuje sumaryczne koszty postępowania z pacjentem.

1.1.3. Obrazowanie zależne od dyfuzji

Obrazowanie zależne od dyfuzji (ang. *diffusion weighted imaging* – DWI) jest czułą metodą umożliwiającą obrazowanie mikrodyfuzji wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Jej zastosowanie w praktyce klinicznej po raz pierwszy zostało opisane przez Le Bihana w 1986 roku [285]. Metoda ta jest wykorzystywana z powodzeniem w diagnostyce MR od około 20 lat. We wczesnych latach dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia prowadzone były intensywne prace nad przydatnością tego obrazowania w diagnostyce udarów mózgu, a z czasem również innych chorób ośrodkowego układu nerwowego [286, 339, 408, 464, 530]. Najczęstszym wskazaniem do badania DWI jest ocena zmian niedokrwiennych w mózgowiu – technika ta umożliwia ich wykrycie w fazie nadostrej, gdy inne sekwencje i metody obrazowe nie są wystarczająco czułe [215].

Dyfuzja jest fizyczną własnością cząsteczek zależną od ich energii cieplnej, czyli tak zwanych ruchów Browna. W obrazowaniu dyfuzyjnym MR wykorzystuje się zjawisko wielokierunkowej dyfuzji protonów cząsteczek wody w obrębie tkanek. W trakcie badania MR, dzięki zastosowaniu zmieniających swą biegunowość cewek gradientowych o dużej mocy, dochodzi do znakowania spinów protonów ruchomych i stacjonarnych.

Przesunięcie fazowe między rozfazowanymi spinami ruchomych protonów cząsteczek wody a ulegającymi fazowaniu w tym momencie spinami protonów stacjonarnych zobrazowane jest obszarem o odmiennym sygnale w badaniu MR i zależy od szybkości dyfuzji w danej tkance [526]. Parametrem biofizycznym świadczącym o szybkości procesu dyfuzji jest współczynnik dyfuzji (ang. *apparent diffusion coefficient* – ADC), mianowany w mm^2/s . Zmiany wartości tego współczynnika są proporcjonalne do intensywności dyfuzji w badanym obszarze i wszelkie procesy (patologiczne czy terapeutyczne) powodują odpowiednią modyfikację swobody ruchów Browna. Przy użyciu oprogramowania dedykowanego do tej metody można uzyskać mapę ADC pokazującą rozkład współczynników dyfuzji w badanej tkance oraz otrzymać liczbowe wartości współczynników dyfuzji. W badaniu DWI obszary o zwiększonej dyfuzji charakteryzują się niższym sygnałem, natomiast o zmniejszonej są hiperintensywne.

Stejskal i Tanner jako pierwsi wykorzystali badanie MR do obserwacji i pomiaru dyfuzji wody poprzez modyfikację sekwencji T2-zależnej [481]. Na czułość DWI wpływa zmiana wartości czynnika b , który zależy od parametrów sekwencji gradientowej. Parametr b mianowany jest w s/mm^2 i opisany następującym wzorem:

$$b = \gamma^2 \times G^2 \times \delta^2 \times (\Delta - \delta/3)$$

gdzie:

- γ – współczynnik żyromagnetyczny (ang. *gyromagnetic ratio*);
- G – amplituda gradientu dyfuzji (ang. *diffusion gradient amplitude*);
- δ – czas trwania gradientu dyfuzji (ang. *gradient diffusion length*);
- Δ – czas pomiędzy kolejnymi impulsami gradientu dyfuzji (ang. *interval between diffusion gradients onset*).

Aby zmierzyć szybkość dyfuzji należy „oznakować” mikrocząsteczki wody poprzez wprowadzenie silnego gradientu w krótkim czasie, a następnie zastosować kolejny gradient, który doprowadzi do wyrównania faz spinów protonów wodoru związanych w cząsteczce wody. Na molekuly, które poruszają się swobodnie, nie wpłynie drugi gradient, gdyż w momencie jego działania będą znajdowały się w innym położeniu, natomiast odległość, o jaką się przemieszczą, będzie zależała od ich prędkości. Cząsteczki wody, które nie mają możliwości swobodnego poruszania się na skutek toczących się procesów, będą w zasięgu drugiego gradientu, co zostanie zobrazowane jako obszar wysokiego sygnału. W badaniu DWI obszary o niskiej dyfuzji widoczne są jako hiperintensywne pola, natomiast o wysokiej – jako hipointensywne. Na mapie ADC sytuacja jest odwrotna: region o niskim sygnale odpowiada restrykcji dyfuzji. Pomiar wartości współczynnika dyfuzji tkankowej coraz częściej wykorzystuje się do wykrywania i różnicowania zmian ogniskowych w wątrobie.

Badanie DWI obejmuje co najmniej dwie akwizycje; do pierwszej z nich nie wprowadza się gradientu kodującego, natomiast następną wykonuje się z wartością parametru b większą od zera. Zmiana wartości czynnika b odbywa się poprzez zmianę wartości amplitudy oraz czasu trwania gradientu. Gdy stosuje się niższe wartości czynnika b (15 - 100 s/mm^2), szybciej poruszające się spiny wywołują większy efekt (ang. *perfusion effect*). Wartość współczynnika dyfuzji jest wypadkową wartością szybkości dyfuzji w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, zewnątrznaczyniowej i wewnątrznaczyniowej perfuzji. Ponieważ sygnał zmiany patologicznej, a przez to możliwość jej uwidocznienia zależy od parametru b , wskazane jest obrazowanie z kilkoma wartościami b do momentu

standaryzacji badania DWI [490]. W obrazowaniu zależnym od dyfuzji na uzyskaną intensywność sygnału (ang. *signal intensity* – SI) wpływa nie tylko szybkość dyfuzji, ale także wielkość perfuzji, temperatura, czas relaksacji T2 oraz inne zjawiska obecne w biostrukturach. Wpływ perfuzji jest silniej wyrażony w badaniu przy niskich wartościach parametru b ($b < 100 - 150 \text{ s/mm}^2$).

W organizmie człowieka można wyróżnić trzy podstawowe, różniące się właściwościami izotropowymi i dyfuzyjnymi, ośrodki: przestrzeń zewnątrzkomórkową, przestrzeń wewnątrzkomórkową i przestrzeń trzecią. Przestrzeń zewnątrzkomórkowa posiada właściwości zbliżone do izotropowych i stosunkowo wysoką „zdolność” do dyfuzji, która wynika z obecności płynu zewnątrzkomórkowego oraz dość dużych odległości pomiędzy barierami w postaci błon komórkowych w porównaniu z szybkością przemieszczania się cząsteczek wody [527]. Przestrzeń wewnątrzkomórkowa, wypełniona przez cytozol oraz między innymi przez wiele uporządkowanych błon wewnątrzkomórkowych, cechuje się anizotropią oraz niższą dyfuzją [527]. Przestrzeń trzecia jest z reguły izotropowa, a szybkość dyfuzji zależy od wypełniającego ją środowiska (np. treść ropna, surowicza, śluzowa itp.). Procesy patologiczne i terapeutyczne mogą prowadzić do przesunięć między ośrodkami, co prowadzi do zmian w szybkości dyfuzji. Na przykład, gdy wzrasta objętość przestrzeni wewnątrzkomórkowej, maleją odległości między błonami komórkowymi w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co skutkuje restrykcją dyfuzji.

W mięszu wątroby dyfuzja jest jednakowa we wszystkich kierunkach [494], natomiast w istocie białej mózgu [74, 408, 510], rdzeniu kręgowym [99, 360] i rdzeniu nerki [430] obserwuje się efekt anizotropii wyrażający się podwyższeniem sygnału obszarów na przebiegu włókien nerwowych, mięśniowych lub kanalików nerkowych. Aby zminimalizować wpływ anizotropii, należy powtórzyć sekwencję co najmniej 3-krotnie, zmieniając kierunek gradientów kodujących [264]. Niemniej w środowisku anizotropowym dyfuzję dokładniej opisuje tensor dyfuzji. Jest to rodzaj wektora, który obrazuje rozkład wartości współczynnika dyfuzji w zależności od kierunku dyfuzji w biostrukturze anizotropowej. Aby obliczyć wartość tensora dyfuzji, konieczne jest wykonanie pomiarów minimum w sześciu różnych kierunkach [527]. Obrazowanie tensora dyfuzji (ang. *diffusion tensor imaging* – DTI) jest głównie wykorzystywane w praktyce klinicznej do oceny procesów chorobowych istoty białej mózgu [106].

Cząsteczki wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej w tkance mózgowej przemieszczają się z prędkością około 0,1 - 0,2 mm/ms. Aby zarejestrować ten ruch, konieczne jest zastosowanie szybkich sekwencji typu pojedynczego strzału (ang. *single-shot*) lub wielokrotnego strzału (ang. *multi-shot*) oraz obrazowania echoplanarnego (ang. *echo planar imaging* – EPI). Szybkie techniki gradientowe, stosowane w tym obrazowaniu, są podatne na artefakty związane z przepływem krwi oraz artefakty ruchowe. Dlatego często stosuje się specjalne techniki ich redukcji. Aby zminimalizować artefakty od poruszającej się przepony w trakcie obrazowania jamy brzusznej, wykorzystuje się opcję bramkowania oddechu lub wykonuje się szybkie sekwencje na wstrzymanym oddechu.

Zaletą akwizycji z bramkowaniem oddechu jest lepszy stosunek sygnału do szumu (ang. *signal to noise ratio* – SNR), zwiększający czułość sekwencji na przykład w wykrywaniu zmian ogniskowych [391, 492]. Do wad takiego obrazowania należy zaliczyć zdecydowanie dłuższy czas badania – jedna sekwencja DWI z bramkowaniem oddechu trwa kilka minut w porównaniu z około 25-sekundowymi sekwencjami wykonywanymi w trakcie wstrzymanego oddechu. Ponadto zwielokrotniony czas akwizycji utrudnia pacjentom pozostawanie w bezruchu. Kolejną niedogodnością bramkowania oddechu

jest wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia artefaktów rzekomoanizotropowych, co skutkuje błędnymi pomiarami ADC, przy czym ryzyko tego zjawiska jest mniejsze u chorych z marskością wątroby [368]. W obrazowaniu lewego płata wątroby pojawiają się artefakty spowodowane ruchem serca i defazowaniem spinów, co również objawia się błędnymi pomiarami ADC [369], które nasilają się wraz ze wzrostem czynnika b. Błędów tych można uniknąć, stosując sekwencje z wykorzystaniem bramkowania EKG, co jednak 6-krotnie wydłuża czas w porównaniu z akwizycją na wolnym oddechu.

W interpretacji obrazów DWI trzeba zwrócić uwagę na dwa czynniki, które mają wpływ na wypadkowy sygnał w tej sekwencji. Pierwszym z nich jest efekt prześwitywania obrazów T2-zależnych (tzw. *T2-shining* lub *T2-shine through*) dotyczący zmian o długim czasie relaksacji T2 (np. torbieli, naczynek) [91, 490]. Hiperintensywne (w wyniku prześwitywania obrazów T2-zależnych) ognisko w badaniu DWI dalej prezentuje wysoki sygnał na mapie ADC w przeciwieństwie do obszarów rzeczywistej restrikcji dyfuzji, które zmieniają sygnał na niski. Kolejna pomyłka może być wynikiem ubożego w protony środowiska (np. tkanka kostna czy martwica koagulacyjna), gdzie niski sygnał na mapie DWI nie świadczy o wysokiej dyfuzji, tylko jest wynikiem jej ograniczenia wskutek niewielkiego uwodnienia tkanki (brak cząsteczek wody, które mogłyby się poruszać) [490]. Na przełomie XX i XXI wieku pojawiły się pierwsze doniesienia poświęcone zastosowaniu obrazowania zależnego od dyfuzji w diagnostyce zmian ogniskowych w wątrobie i możliwości wykorzystania współczynnika ADC w różnicowaniu nowotworów łagodnych i złośliwych [201, 246, 365, 382, 538]. Jednak ze względu na niską jakość badania DWI w sekwencji EPI i liczne artefakty nie zostało ono włączone do praktyki klinicznej w tamtym okresie. W ciągu ostatnich kilku lat DWI wątroby nabrało znaczenia. Nasiliły się próby jego standaryzacji, a w ośrodkach z ambicjami badawczymi wprowadzano je do diagnostyki jamy brzusznej. Zaczęto także stosować techniki równoległe do obrazowania EPI, co wpłynęło na poprawę jego jakości [257, 491, 547]. Wzrosło także zainteresowanie pomiarami wartości współczynnika dyfuzji tkankowej w różnicowaniu zmian ogniskowych w wątrobie, a uzyskiwane wyniki są obiecujące. Wykazano, że zmiana wartości ADC wątroby i FLL wraz ze wzrostem czynnika b nie układa się liniowo [284, 285, 361, 538], a zależność jest logarytmiczna (bieksponentialna). Prawidłowy miąższ wątroby charakteryzuje się stosunkowo krótkim czasem relaksacji T2, który wynosi dla systemów 1,5 T około 46 ms. Z tego względu wartości b stosowane do badań jamy brzusznej są mniejsze niż 1000 i powinny być odpowiednio dobrane do celu badania. W przypadku wykrywania nowotworów wątroby zaleca się niskie wartości czynnika b – do 100 - 150 s/mm², dzięki czemu sygnał naczyń wewnątrzwątrobowych jest wytłumiony i powstają obrazy tak zwanej czarnej krwi (ang. *black-blood images*), co sprzyja uwidocznieniu dodatkowych ognisk [196, 370, 382, 515]. Natomiast w różnicowaniu zmian ogniskowych w wątrobie używa się wyższych wartości b – w zależności od autora przyjmuje się wartość nie mniejszą niż 300 - 500 s/mm² [246, 490, 494]. W celu uzyskania szerszych informacji konieczne jest zwielokrotnienie sekwencji DWI z różnymi wartościami czynnika b.

W obrazowaniu zależnym od dyfuzji badania MR obraz wywodzi się z różnic mobilności protonów (przede wszystkim związanych w cząsteczce wody). W tkankach o dużej gęstości komórkowej, na przykład w tkance nowotworowej, zmniejsza się przestrzeń zewnątrzkomórkowa i zwiększa gęstość hydrofobowych błon komórkowych, co powoduje ograniczenie dyfuzji wody [374, 486]. W takim ośrodku mówi się o relatywnej restrikcji dyfuzji wody w przeciwieństwie do zmian torbielowatych lub martwiczych, gdzie dyfuzja jest relatywnie nieograniczona (ang. *relatively free diffusion*). W

związku z tym DWI jest wyjątkowe ze względu na możliwość uzyskania unikalnych informacji dotyczących gęstości komórkowej i integralności błon komórkowych [255].

1.2. Epidemiologia nowotworów złośliwych wątroby

1.2.1. Rak pierwotny wątroby

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC) jest pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby, stanowiącym czwartą pod względem częstości przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej [396]. Rocznie na świecie stwierdza się 626 tysięcy nowych zachorowań. Rak wątrobowokomórkowy klasyfikowany jest na szóstym miejscu wśród najczęstszych nowotworów złośliwych [396]. Szczyt zachorowań przypada na 6. - 7. dekadę życia i występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn. Zdecydowana większość przypadków HCC dotyczy krajów rozwijających się (głównie wschodniej Azji i środkowej Afryki), ale obserwuje się wzrost częstości jego występowania w Europie i Ameryce Północnej [117, 498]. W Azji i Afryce na 100 tysięcy mieszkańców przypada 120 zachorowań wśród mężczyzn i 30 wśród kobiet, natomiast w Europie Północnej nowotwór ten jest znacznie rzadszy (ok. 5 zachorowań na 100 tys.). Nowotwór ten stanowi niejednorodną jednostkę chorobową pod względem etiologii i obrazu klinicznego. Rozwija się zazwyczaj na podłożu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B* – HBV) lub C (ang. *hepatitis C* – HCV) wskutek zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus* – HBV) lub C (ang. *hepatitis C virus* – HCV). W krajach o niższym poziomie gospodarczym wiąże się głównie z zakażeniem HBV [24, 25] W wyniku szczepień przeciwko zakażeniu HBV doszło do zmniejszenia nie tylko liczby zachorowań na zapalenie wątroby typu B, ale także na raka wątrobowokomórkowego [68, 72]. Natomiast w krajach rozwiniętych główną grupę ryzyka rozwoju HCC stanowią chorzy z marskością wątroby na tle przewlekłego zapalenia typu C oraz nadmiernego spożycia alkoholu [7, 53, 508]. Prawdopodobieństwo rozrostu HCC wzrasta wraz z czasem trwania marskości wątroby. Raka wątrobowokomórkowego stwierdzono u 2% chorych z marskością na tle wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu B, u 3 - 8% pacjentów z marskością na tle WZW typu C oraz w 5% przypadków marskości wywołanej wrodzoną hemochromatozą i niedoborem alfa-1-antytrypsyny [58]. Kolejnymi czynnikami ryzyka są: marskość żółciowa, zaawansowane włóknienie wątroby, zatrucie toksycznymi związkami aromatycznymi oraz przewlekłe zapalenie wątroby ze współistniejącym narażeniem na aflotoksynę, co jest jednym z powodów zachorowań młodszej populacji Afryki i Azji. W etiologii raka pierwotnego wątroby wskazuje się na znaczenie przewlekłych lub wielokrotnie powtarzających się uszkodzeń wątroby, które w sposób długotrwały pobudzają procesy regeneracyjne tego narządu [11]. W wyniku tej stymulacji niektóre hepatocyty wymykają się spod kontroli mechanizmów regulujących podziały komórkowe i dochodzi wówczas do niekontrolowanego rozrostu. Teoria ta tłumaczy częstsze występowanie HCC na obszarach endemicznych zakażeń wątroby. Różnice geograficzne wykazano także w występowaniu poszczególnych makroskopowo-morfologicznych postaci HCC. Dotyczy to postaci otorebkowanej HCC, która jest częstsza w Japonii oraz histologicznej postaci włóknisto-blaszkowego raka pierwotnego wątroby częstszej w Stanach Zjednoczonych [166, 259].

Dokładna znajomość nasilenia choroby umożliwia podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych oraz określenie rokowania. Konwencjonalne systemy oceny zaawansowania, na przykład TNM, okazały się nieprzydatne, wypracowano więc nowe kryteria [413], oparte głównie na klasyfikacji *Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification* (BCLC), która przyporządkowuje stopień zaawansowania choroby określonej strategii leczenia [315]. U osób z wczesną postacią pierwotnego raka wątroby (zdefiniowaną wg klasyfikacji BCLC) pięcioletnie przeżycia stwierdza się u 50 - 70% chorych, u których wykonano transplantację lub resekcję wątroby [136, 281].

W ostatnich latach zaobserwowano dalszy postęp w radykalnym leczeniu pierwotnego raka wątroby, ale jedynie 10 - 15% pacjentów może odnieść korzyści z tej terapii ze względu na brak dawców do przeszczepu wątroby oraz zbyt zaawansowaną chorobę w chwili rozpoznania [55]. Według danych szacunkowych większość chorych leczonych objawowo przeżywa jedynie kilka miesięcy od chwili rozpoznania HCC [267]. U pacjentów leczonych na raka wątrobowokomórkowego zanotowano zależność między czasem przeżycia a stopniem złośliwości wyrażonym ekspansją guza poza torebkę oraz obecnością zatorów z komórek nowotworowych w odgałęzieniach żyły wrotnej, a także powstawaniem wewnątrzwątrobowych ognisk wtórnych. Stwierdzono także, że niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest współistnienie toksycznego uszkodzenia wątroby (alkohol) i jej przewlekłego zapalenia wywołanego wirusem typu C. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (ang. *European Association for the Study of the Liver* – EASL) w bardzo wczesnej (pojedyncze ognisko < 2 cm) postaci HCC wskazana jest resekcja wątroby, a przy współistnieniu przeciwwskazań do operacji – ablacja. U chorych z wczesną postacią HCC (pojedyncze ognisko < 5cm lub 3 ogniska < 3 cm) preferowana jest transplantacja wątroby lub gdy występują choroby towarzyszące – ablacja. W zmianach wieloogniskowych u chorych w stopniu zaawansowania A lub B w skali *Child-Pugh* leczeniem w wyborze jest chemoembolizacja. Natomiast w stadium zaawansowanej choroby z towarzyszącym naciekiem na żyłę wrotną lub jej niedrożnością zaleca się stosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie – obecnie na polskim rynku jest zarejestrowany i refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia nowy lek hamujący angiogenezę nowotworów i działający antyproliferacyjnie – Sorafenib, wprowadzony pod handlową nazwą Nexavar (Bayer-Schering Pharma, Niemcy). Mimo dostępnych różnych metod leczenia nie ma wypracowanych jednolitych schematów postępowania terapeutycznego głównie z powodu braku randomizowanych badań.

1.2.2. Rak pierwotny wątroby włóknisto-blaszkowy

Rak włóknisto-blaszkowy (ang. *fibrolamellar carcinoma* – FLC) jest pierwotnym złośliwym nowotworem wątroby wywodzącym się z komórki wątrobowej, stanowi około 1 - 2% wszystkich pierwotnych raków wątroby [118]. Rokowanie w tym typie guza jest lepsze niż w HCC, pięcioletnie przeżycia stwierdza się w połowie przypadków.

Nowotwór ten częściej występuje u ludzi młodych, w 2. - 4. dekadzie życia, z podobną częstością u obu płci. Wykazuje odwrotne zróżnicowanie geograficzne niż HCC – rzadziej stwierdzany jest w populacji Afryki i Azji, natomiast częściej w Europie i Ameryce Północnej. Nie wykazuje związku z zakażeniami wirusowymi (HCV, HBV) ani marskością wątroby czy jej przewlekłym zapaleniem. U większości osób z FLC docho-

dzi do wzrostu w niezmiętej chorobowo wątrobie oraz rzadko obserwuje się wzrost wartości alfa-fetoproteiny (jedynie u 7 - 15% chorych), co dodatkowo sprzyja i tak częstym w przypadku tego typu guza pomyłkom diagnostycznym [483]. W badaniu USG nowotwór ten jest błędnie rozpoznawany jako naczynek, natomiast w tomografii komputerowej traktowany jako ogniskowy rozrost guzkowy (ang. *focal nodular hyperplasia* – FNH) ze względu na obecność blizny centralnej. Różnicowanie pomiędzy FNH a FLC ułatwia obecność zwapnień i torebki, które są charakterystyczne dla raka włóknisto-blaszkowego. Profil wzmocnienia postaci włóknisto-blaszkowej pierwotnego raka wątroby w badaniu dynamicznym TK lub MR jest zbliżony do HCC, czyli obserwuje się silne wzmocnienie w fazie tętnicznej i wypłukiwanie środka kontrastującego w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi. W badaniu MR po podaniu środków kontrastujących o powinowactwie do komórki wątrobowej guz ten ma niski sygnał w fazie hepatocytarnej podobnie jak znaczna większość HCC. Rak włóknisto-blaszkowy posiada charakterystyczny obraz morfologiczny wyrażony znacznymi rozmiarami zmiany, obecnością centralnej martwicy i zwłóknień oraz torebki.

Leczeniem z wyboru u chorych z FLC jest resekcja wątroby [267]. Transplantacja wątroby ze względu na ryzyko nawrotu nie jest metodą preferowaną, chociaż może być brana pod uwagę w 16 przypadku zmian nieoperacyjnych. Pięcioletnie przeżycia u chorych leczonych operacyjnie wynoszą około 70% [483]. Nowotwór ten charakteryzuje się stosunkowo powolnym wzrostem, jednak pooperacyjne nawroty są dość częste. Ze względu na brak innych opcji leczenia należy rozważyć powtórne resekcje wątroby.

1.2.3. Przerzuty nowotworowe do wątroby

Nazwa przerzuty nowotworowe (ang. *metastases*) pochodzi z języka greckiego (gr. *methistanai*, gdzie *meta* znaczy zdolne do zmiany, a *histanai* – umiejscawiać, lokalizować, powodować). Wątroba jest najczęstszym organem mięszowym, w którym rozwijają się przerzuty nowotworowe [211]. Wynika to z jej podwójnego unaczynienia od tętnicy wątrobowej i żyły wrotnej oraz z obecności czynników humoralnych (ang. *humeral factors*) wpływających na wzrost komórek. Nowotworem, w przebiegu którego najczęściej występują przerzuty w wątrobie, jest rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer* – CRC) [337]. Rak jelita grubego stanowi drugą, pod względem częstości, przyczynę zgonów w Ameryce Północnej i Europie. W Europie notuje się niemal 380 tysięcy nowych przypadków raka jelita grubego i 205 tysięcy zgonów rocznie [46]. Według danych epidemiologicznych długość przeżycia chorych na raka jelita grubego zależy od obecności przerzutów w wątrobie [353, 534]. O skali problemu świadczą obserwacje z autopsji, w których u 90% badanych z tą jednostką chorobową znajdowano ogniska wtórne w wątrobie [497]. Z drugiej strony, u części chorych z rakiem jelita grubego w IV stadium zaawansowania klinicznego, u których przerzuty występują jedynie w wątrobie, możliwe jest całkowite wyleczenie. U 15 - 25% pacjentów w momencie rozpoznania stwierdza się przerzuty synchroniczne, a u 20 - 25% w późniejszym okresie choroby przerzuty metachroniczne [514].

Statystyki te potwierdzają badania Bengmarka i współautorów, opisujące zajęcie wątroby już w chwili rozpoznania raka jelita grubego u 25% chorych [29]. Na początku lat 90. ubiegłego stulecia w zachodniej części Szkocji przeanalizowano dane 3200 pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego w latach 1991 i 1994 i stwierdzono

występowanie przerzutów synchronicznych (rozpoznanych równoległe z ogniskiem pierwotnym raka jelita grubego) u 20% [348]. W badaniu wielośrodowym prowadzonym przez EURO CARE w 6 krajach europejskich (w tym na terenie Polski) w 1990 roku obecność synchronicznych przerzutów wykazano u 23% badanych [145]. Rokowanie w tych przypadkach jest złe, bez leczenia czas przeżycia wynosi zaledwie kilka miesięcy (5 miesięcy wg opracowania Jaffe i wsp. z 1968 r.) [211, 478]. Inni autorzy rozgraniczają chorych z przerzutami wieloogniskowym, którzy średnio umierają w ciągu roku oraz z pojedynczymi, którzy żyją 2-krotnie dłużej [534]. Manfredi i współautorzy [337], na podstawie obserwacji prowadzonych w dużej grupie osób z rakiem jelita grubego (13 tys.) w latach 1976-2000 w południowej Francji, stwierdzili wzrost liczby pacjentów z synchronicznymi przerzutami do wątroby (z 12,9% do 17,0%), przy jednoczesnym spadku liczby przerzutów metachronicznych (19,8% do 12,2%). Na wyniki te należy spojrzeć poprzez pryzmat olbrzymiego postępu, jaki dokonał się w radiologii. Dzięki stosowaniu nowoczesnych metod obrazowania (wielofazowe TK, MRI) skuteczność diagnostyki zmian ogniskowych wzrosła i obecnie przerzuty wykrywane są wcześniej, a dodatkowo część małych zmian, których nie można było uwidocznić 20 lat temu, dzisiaj stwierdza się już w chwili rozpoznania raka jelita grubego. Inna ciekawa obserwacja, jaka wynikła z tego zakrojonego na szeroką skalę badania, dotyczy większego prawdopodobieństwa wystąpienia ognisk wtórnych w wątrobie u młodszych chorych – jest ono 2 - 5 razy wyższe u osób przed 75. rokiem życia. Do czynników ryzyka powstania przerzutów metachronicznych (pojawiających się w dowolnym czasie po ustaleniu rozpoznania raka jelita grubego) należą: stopień zaawansowania choroby podstawowej, nacieki nowotworowe na struktury naczyniowe oraz zajęcie węzłów chłonnych poza krezką jelita [5, 337, 377]. O zależności pomiędzy zaawansowaniem choroby w momencie jej wykrycia a zdolnością do przerzutów świadczą statystyki *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), według których połowa pacjentów z III stopniem i 20% w II stadium zaawansowania choroby będzie miała zmiany metastatyczne w wątrobie [36]. Ponadto wcześniejsze prace wskazywały na związek pomiędzy wrzodziejącą postacią ogniska pierwotnego a skłonnością do tworzenia przerzutów [356, 480]. Pojawienie się przerzutów w wątrobie znacznie pogarsza rokowanie osób z rakiem jelita grubego, a szansę na wyleczenie choroby stwarza jedynie doszczętna resekcja z bezpiecznym marginesem prawidłowego mięszu wątroby. U pacjentów z izolowanymi przerzutami do wątroby z raka jelita grubego 5-letnie przeżycia obserwuje się u 40 - 58% osób poddanych resekcji wątroby, która jednak jest możliwa do przeprowadzenia w niewielkiej grupie pacjentów [19, 31, 146]. Dużo uwagi poświęca się nowym metodom miejscowego niszczenia nowotworów, które mogą stworzyć kolejną szansę leczenia chorym zdyskwalifikowanym z zabiegu operacyjnego.

1.3. Diagnostyka MR nowotworów wątroby

1.3.1. Rak pierwotny wątroby

Pierwotny rak wątroby może występować w trzech różnych postaciach makroskopowych. Najczęstsza jest forma pojedynczego guza o średnicy większej niż 2 cm, stwierdzana w ponad połowie przypadków u chorych z HCC. U około 1/3 chorych spotyka się postać wieloogniskową, natomiast rzadko obserwuje się postać rozsianą, okre-

ślana także jako naciekowa. W ostatnich latach wyróżniono tak zwaną bardzo wczesną postać raka wątrobowokomórkowego (ang. *small HCC*) ze względu na znacznie lepsze rokowanie w tej grupie chorych, w której wykazano ponad 90% przeżyć 5-letnich w przypadku doszczętej resekcji zmian lub transplantacji wątroby. Bardzo wczesna postać HCC odpowiada pojedynczemu ognisku nowotworowemu o średnicy mniejszej lub równej 2 cm.

W 2000 roku w Barcelonie odbyło się pierwsze interdyscyplinarne sympozjum poświęcone diagnostyce i leczeniu pierwotnego raka wątroby, na którym opracowano kryteria rozpoznania tego nowotworu. Wyróżniono kryterium inwazyjne – cytohistologiczne oraz kryteria nieinwazyjne o charakterze radiologicznym i mieszanym (radiologiczno-biochemicznym). Badanie cytologiczne materiału uzyskanego drogą biopsji cienkoigłowej albo histologiczne bioptatu lub wycinka z guza jest standardową oceną stosowaną we wszystkich typach nowotworów. Natomiast nowatorskim podejściem było dopuszczenie możliwości rozpoznania pierwotnego raka wątroby u chorych z potwierdzoną marskością wątroby i dzięki temu wdrożenie postępowania terapeutycznego na podstawie charakterystycznych cech radiologicznych w dwóch badaniach obrazowych lub w jednym badaniu obrazowym przy współistnieniu wysokiego poziomu alfa-fetoproteiny [57].

Za nieinwazyjne kryterium radiologiczne uznano obecność hiperwaskularnego ogniska w fazie tętnicznej (silnie wzmacniającego się w fazie tętnicznej) o średnicy większej niż 2 cm, stwierdzonego w dwóch badaniach obrazowych (sTK, MRI, arteriografia) u chorych z potwierdzoną marskością wątroby. Kryterium mieszane obejmowało obecność hiperwaskularnego ogniska w fazie tętnicznej guza większego niż 2 cm w jednym badaniu obrazowym (sTK, MRI, arteriografia) z jednoczesnym współistnieniem podwyższonego stężenia alfa-fetoproteiny powyżej 400 ng/ml u pacjentów z marskością wątroby [57].

W badaniach usuniętej wątroby u 50 chorych z marskością wątroby zakwalifikowanych do transplantacji stwierdzono, że w różnicowaniu HCC czułość dynamicznego badania MR jest większa niż trójfazowej tomografii komputerowej i wzrasta w zmianach większych niż 1 cm [60]. Ito i współautorzy [207] zaobserwowali, że 85% ognisk HCC jest bogato unaczynionych w fazie tętnicznej, a do wypłukiwania środka kontrastującego dochodzi w fazie żylniej wrotnej lub w fazie równowagi, w przeciwieństwie do łagodnych guzków związanych z marskością, gdzie wzmocnienie utrzymuje się do fazy opóźnionej.

Pierwotny rak wątroby powstaje na skutek przemiany „krok po kroku” z guzka regeneracyjnego w guzek dysplastyczny o niskim i wysokim stopniu dysplazji. Następnie pojawiają się pojedyncze komórki nowotworowe w guzku dysplastycznym oraz w dalszej kolejności rozwija się bardzo wczesna postać raka wątrobowokomórkowego, która przechodzi w postać pojedynczego guza [197]. Karcinogeneza współistnieje z procesem neoangiogenezy, który powoduje szybki wzrost HCC, co prowadzi do tworzenia bogatej sieci nieprawidłowych naczyń tętnicznych. Proces neowaskularyzacji skutkuje przewagą unaczynienia tętniczego nad unaczynieniem od żyły wrotnej w ogniskach raka wątrobowokomórkowego. W badaniach obrazowych unaczynienie tętnicze objawia się wzmocnieniem kontrastowym widocznym w ciągu 20 - 50 sekund od rozpoczęcia podawania środka kontrastującego, a następnie zanika. W późniejszym czasie można obserwować wzmocnienie spowodowane unaczynieniem przez żyłę wrotną, które jest typowe dla łagodnych guzków w marskości wątroby.

W 2005 roku zaktualizowano kryteria barcelońskie umożliwiające rozpoznanie pierwotnego raka wątroby u chorych z marskością wątroby na podstawie cech radiolo-

gicznych. Uznano, że aby rozpoznać raka o średnicy większej niż 2 cm wystarczający jest charakterystyczny sposób wzmocnienia w jednym (a nie w dwóch jak w rekomendacji z 2000 r.) badaniu obrazowym, natomiast w przypadku raka o średnicy 1 - 2 cm niezbędne jest stwierdzenie hiperwaskularnego ogniska w 2 badaniach [58]. Wśród metod rekomendowanych wymieniono ultrasonografię po podaniu środków kontrastujących dożylnie – SonoVue (Bracco Diagnostics, USA), spiralną tomografię komputerową i rezonans magnetyczny. Ponadto, do kryteriów radiologicznych, oprócz cechy opisującej intensywne wzmocnienie w fazie tętniczej, dołączono drugą, dotyczącą wypłukiwania środka kontrastującego z ogniska HCC w fazie żylniej wrotnej lub w fazie równowagi.

W efekcie aktualizacji kryteriów barcelońskich w 2005 roku [58], HCC u chorego z marskością wątroby można rozpoznać, gdy:

- ognisko ulega silnemu wzmocnieniu w fazie tętniczej;
- wypłukiwanie środka kontrastującego obserwuje się w fazie żylniej wrotnej lub równowagi.

W 2010 roku nastąpiło kolejne uaktualnienie wyżej wymienionych wytycznych rozpoznania raka pierwotnego wątroby, polegające na wyłączeniu ultrasonografii ze wzmocnieniem kontrastowym z metod rekomendowanych do diagnostyki tego guza (ze względu na dużą liczbę fałszywie pozytywnych rozpoznań w raku pierwotnym dróg żółciowych), natomiast utrzymano dotychczas obowiązujące kryteria obrazowe, potwierdzając ich skuteczność [59].

Rak pierwotny wątroby posiada także inne cechy radiologiczne w badaniu MR. Należą do nich:

- hyperintensywny, często niejednorodny sygnał w obrazach T2-zależnych;
- torebka rzekoma o niskim sygnale w obrazach T2-zależnych i w fazie równowagi, obserwowana w ok. połowie przypadków postaci pojedynczego guza;
- niski sygnał w obrazach T1-zależnych, stwierdzany głównie w większych ogniskach.

Małe ogniska raka wątrobowokomórkowego często są niewidoczne w obrazach T1- oraz T2-zależnych i do ich wykrywania służy głównie faza tętnicza, w której ulegają silnemu wzmocnieniu. Każde ognisko w wątrobie marskiej intensywnie wzmacniające się w fazie tętniczej badania TK lub MR podejrzewa się o rozrost nowotworowy. Natomiast według badań Burrela i współautorów tylko połowa z tych zmian o średnicy mniejszej niż 2 cm odpowiada HCC [60]. W rozpoznawaniu mniejszych niż 2 cm ognisk HCC istotne jest wypłukiwanie środka kontrastującego w fazie żylniej wrotnej lub w fazie równowagi, które różnicuje wczesną postać HCC od guzka regeneracyjnego i dysplastycznego oraz przetok tętniczo-żylnych. W przetokach tętniczo-żylnych obserwuje się szybki przepływ krwi i brak wzmocnienia w fazie żylniej.

Dodatkowe informacje o czynności komórek wątroby wnosi faza hepatocytarna badania MR po podaniu środków kontrastujących o swoistości tkankowej (Primovist lub Multihance). Wzmocnienie w fazie hepatocytarnej dotyczy prawidłowych hepatocytów, a jego brak jest objawem występowania patologicznych komórek wątrobowych, które nie wychwytyją tego preparatu lub obecności innych cytologicznie komórek niż hepatocyty. Sygnał większości pierwotnych raków wątroby jest niższy niż otaczającego mięszu wątroby w fazie hepatocytarnej [139, 242].

Wcześniejsze badania wskazywały na zależność pomiędzy rodzajem wzmocnienia HCC w fazie hepatocytarnej i stopniem złośliwości histologicznej guza oraz obecnością

czynnych hepatocytów [441]. W naszym materiale obejmującym niewielką liczbę chorych wszystkie przypadki HCC prezentowały niski sygnał po podaniu hepatotropowego środka kontrastującego [487]. Nie ma jednolitego zdania na temat gromadzenia Gd-EOB-DTPA w komórkach raka wątrobowokomórkowego. Jedni autorzy wskazują, że wychwytywanie Primovistu może zależeć od nadmiernej ekspresji polipeptydu odpowiedzialnego za transport anionów organicznych (ang. *organic anion transporting polypeptide* – OATP) [425], natomiast inni sugerują związek ze złośliwością histologiczną guza [139] i możliwość gromadzenia się środka kontrastującego w komórkach wysokozróżnicowanego raka. W ostatnim okresie przeważa teoria związana z OTAP, który to transport jest zazwyczaj zablokowany w nowotworach złośliwych [250, 367]. Na korzyść tej tezy przemawia niewielki (poniżej 5%) odsetek ognisk HCC wychwytyjących Gd-EOB-DTPA [253]. Faza ta zaczyna odgrywać coraz większą rolę w różnicowaniu bardzo wczesnych postaci HCC z przetokami tętniczo-żylnymi i z tak zwanymi zmianami FNH-podobnymi (ang. *FNH like lesion*) oraz w wykrywaniu ubogo unaczynionych ognisk HCC. Ocenia się, że około 20% pierwotnych raków wątroby mniejszych niż 2 cm, nie ulega wzmocnieniu w sposób typowy w fazie tętniczej [294], natomiast większość z nich posiada niski sygnał (nie gromadzi środka kontrastującego) w fazie hepatocytarnej [9, 161]. Fakt ten wykorzystuje się w nowoczesnych metodach wczesnej diagnostyki HCC.

Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach dowiodły wyższej skuteczności obrazowania zależnego od dyfuzji przy niższych wartościach b (15 - 100 s/mm²) w wykrywaniu zmian ogniskowych w wątrobie w porównaniu z sekwencją T2-zależną [89, 382]. Natomiast Piana i współautorzy udowodnili, że włączenie dodatkowej cechy obrazowej, opisującej hiperintensywność ogniska w sekwencji DWI, do powszechnie znanych konwencjonalnych kryteriów umożliwiających rozpoznanie HCC podnosi skuteczność badania MR u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby [406]. Inni autorzy zaobserwowali, że badanie DWI ułatwia różnicowanie HCC i guzków dysplastycznych [537].

Dynamiczne techniki obrazowania po wzmocnieniu kontrastowym uznawanej się za standardowe metody wykrywania raka wątrobowokomórkowego u chorych z marskością wątroby. Jednak dokładność radiologicznego rozpoznania w dużej mierze zależy od stopnia unaczynienia tętniczego, które do pewnego poziomu wzrasta wraz z wielkością guza. Dlatego w ocenie małych ognisk HCC znaczącą rolę odgrywa badanie MR po podaniu hepatospecyficznych środków kontrastujących, a bardzo wczesna postać pierwotnego raka wątroby widoczna jest jako zmiana o niskim sygnale w fazie hepatocytarnej. Znaczenie DWI w diagnostyce HCC jest ciągle nieustalone.

1.3.2. Rak włóknisto-blaszkowy

Rak włóknisto-blaszkowy (ang. *fibrolamellar carcinoma* – FLC) posiada charakterystyczne cechy morfologiczne ułatwiające jego rozpoznanie [245]. W chwili wykrycia najczęściej jest dużą zmianą o płatowych zarysach, w której centrum obserwuje się zwłóknienia i zwapnienia w około 50% przypadków dobrze widoczne w badaniu TK. W fazie tętniczej badania TK lub MR rak włóknisto-blaszkowy prezentuje silne, często niejednorodne wzmocnienie z wyjątkiem blizny centralnej [220]. W obrazach T1-zależnych badania MR jest hipointensywną zmianą, natomiast w obrazach T2-zależnych – hiperintensywną lub izointensywną zmianą z widoczną znaczących rozmiarów blizną

centralną, która przedstawia niski sygnał w obrazach T1 i T2-zależnych. Hipointensywna blizna centralna we wszystkich czasach odróżnia tę zmianę od ogniskowego guzkowego rozrostu w wątrobie w klasycznym badaniu MR (w FNH blizna centralna ma wysoki sygnał w obrazach T2-zależnych).

W fazie żyłnej lub w fazie równowagi stwierdza się wypłukiwanie środka kontrastującego z omawianego guza. W fazie hepatocytarnej zmiana posiada niski sygnał w stosunku do otaczającego miększu wątroby [21] w przeciwieństwie do FNH, gdzie gromadzenie środka kontrastującego jest silniejsze lub zbliżone do miększu wątroby. W sekwencji DWI obserwuje się podwyższony, nieco niejednorodny sygnał FLC, a wartości ADC w obrębie tego nowotworu są zbliżone do HCC.

1.3.3. Przerzuty nowotworowe do wątroby

Zmiany metastatyczne w wątrobie u 90% chorych są ogniskami mnogimi, ale u około 50% pacjentów ze znaną chorobą nowotworową stwierdzone ogniska w wątrobie mają łagodny charakter.

Ze względu na stopień wzmocnienia w badaniu dynamicznym po podaniu środka kontrastującego dożylnie wszystkie przerzuty można podzielić na hipowaskularne, hiperwaskularne i izowaskularne (unaczynione w stopniu zbliżonym do wątroby) oraz wykazujące stałe wzmocnienie. Aż 90% przerzutów odpowiada zmianom ubogo unaczynionym i zalicza się do nich przerzuty z nowotworów przewodu pokarmowego, piersi, płuca, szyjki i trzonu macicy, z regionu głowy i szyi oraz inne. Do przerzutów bogato unaczynionych zalicza się przerzuty z nowotworów neuroendokrynych, raka jasnokomórkowego nerki, mięsaków, nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumor* – GIST), czerniaka i innych [220].

Przerzuty nowotworowe są unaczynione od tętnicy wątrobowej. Intensywność unaczynienia zależy od kilku czynników, takich jak: aktywności neoangiogenicznej, obecności włóknienia, martwicy, gęstości komórkowej i unaczynienia ogniska pierwotnego (ale nie jest to czynnik decydujący).

W przerzutach hiperwaskularnych obserwuje się intensywne wzmocnienie w fazie tętniczej, która stanowi najbardziej czułą fazę badania dynamicznego TK lub MR. W fazie żyłnej wrotnej ogniska te mogą mieć sygnał podobny do wątroby, przez co nie są widoczne ze względu na szybki przepływ krwi. Przeciwnie zachowują się przerzuty ubogo unaczynione, które w fazie tętniczej często prezentują pierścieniowate wzmocnienie na obwodzie. W fazie żyłnej wrotnej (PVP) przerzuty ubogo unaczynione są lepiej widoczne jako ogniska hipointensywne na tle wzmocnionego miększu wątroby. Faza żylna wrotna jest najbardziej przydatną fazą w wykrywaniu przerzutów hipowaskularnych i jednocześnie fazą najsilniejszego jednorodnego wzmocnienia miększu wątroby. Natomiast ogniska bogato unaczynione w fazie żyłnej wrotnej najczęściej mają podobny sygnał do miększu wątroby lub nieco niższy.

W niewielkim odsetku przypadków guzów neuroendokrynych obserwuje się pierścieniowate wzmocnienie na obwodzie tych ognisk w fazie tętniczej, a następnie postępujące centralne wzmocnienie w fazie żyłnej wrotnej z jednoczesnym wypłukiwaniem kontrastu na ich obrzeżu – objaw ten określa się jako tak zwane obwodowe wypłukiwanie środka kontrastującego (ang. *peripheral wash-out sign*) i jest charakterystyczny dla zmian złośliwych. Faza równowagi ma niewielkie znaczenie w wykrywaniu zmian ogni-

skowych, znajduje jednak zastosowanie głównie w różnicowaniu przerzutów i naczynek. Faza hepatocytarna uzyskiwana po podaniu środków kontrastujących o swoistości tkankowej stanowi najczulszą fazę w wykrywaniu przerzutów do wątroby. Ogniska metastatyczne nie wychwytyją środka kontrastującego o powinowactwie do komórki wątrobowej, ale związek ten gromadzony jest w otaczającym je miększu wątroby, gdy jej czynność jest zachowana. Faza hepatocytarna, jako pojedyncza faza badania, nie umożliwia różnicowania przerzutów, naczynek i większości pierwotnych raków wątroby, gdyż wszystkie te ogniska nie zawierają prawidłowych hepatocytów i są hipointensywne na tle wzmocnionego środkiem kontrastowym miększu wątroby. Analogiczny problem dotyczy przerzutów bogato unaczynionych (zwłaszcza z guzów neuroendokrynych) i naczynek. Oba rodzaje zmian mogą wzmacniać się w podobny sposób w badaniu dynamicznym oraz prezentować tak samo silnie hiperintensywny sygnał (ang. *bright lesion*) w obrazach T2-zależnych, co uniemożliwia ich różnicowanie. Pomocne w tych przypadkach jest badanie DWI z parametrem b o wartości większej niż 500 s/mm² oraz mniejszej niż 100 s/mm². Gdy sygnał narasta wraz ze wzrostem parametru b, obraz przemawia za przerzutami. Niskie wartości współczynnika ADC (niższe niż wątroby) są charakterystyczne dla zmian złośliwych, natomiast podwyższone dla naczynek [490]. Zmiany te można odróżnić także dzięki ocenie jakościowej. Przerzuty mają wysoki sygnał w sekwencji DWI przy niskich i wysokich wartościach b, natomiast na mapie ADC wykazują obniżoną intensywność sygnału. Naczyniki z reguły prezentują wysoki sygnał w sekwencji DWI przy niskich wartościach b (efekt prześwitywania obrazów T2), spadek intensywności sygnału obserwuje się wraz ze wzrostem parametru b, natomiast na mapie ADC naczyniki mają wysoki sygnał.

W wykrywaniu przerzutów do wątroby wykazano wyższą skuteczność sekwencji DWI niż obrazów T2-zależnych (także z supresją tkanki tłuszczowej) [51, 89, 254, 321]. Istnieje rozbieżność zdań pomiędzy autorami dotycząca sensu podania środka kontrastującego o powinowactwie do układu fagocytów jednojądrzastych w trakcie badania DWI – jedni badacze zanotowali wzrost skuteczności sekwencji DWI ze wzmocnieniem kontrastowym w wykrywaniu zmian złośliwych w wątrobie [249, 364], inni stwierdzili niższą czułość takiego badania [90].

1.4. Metody leczenia nowotworów złośliwych wątroby

1.4.1. Leczenie operacyjne

1.4.1.1. Leczenie operacyjne przerzutów raka jelita grubego do wątroby

Wykonanie zabiegów resekcyjnych w obrębie wątroby jest możliwe dzięki jej właściwościom regeneracyjnym, które są znane od czasu starożytnej Grecji (odrastanie wątroby Prometeusza). Uważa się, że pozostawienie jedynie 20% zdrowej tkanki wątrobowej wystarczy do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Po około 2 miesiącach od usunięcia połowy narządu obserwuje się powrót do pierwotnej jego objętości.

Historia pierwszych resekcji miększu wątroby pochodzi z końca XIX wieku. W 1886 roku Luis przeprowadził pierwszy zabieg wycięcia gruczolaka, a dwa lata później Karl Langenbuch z powodzeniem usunął lewy płąt wątroby [263]. W Stanach Zjednoczonych Keen wykonał anatomiczną resekcję wątroby (lewostronną bisegmentektomię)

w 1889 roku i nieco później – w 1890 roku Tiffany usunął część wątroby wraz z ogniskiem nowotworowym [263]. W 1898 roku w Polsce Bronisław Kader dokonał wycięcia torbieli bąblowcowej [112]. W 1908 roku Pringle opisał manewr, nazwany jego nazwiskiem i stosowany przez chirurgów do dnia dzisiejszego, polegający na chwilowym zamknięciu drogi napływu krwi do wątroby poprzez zaciśnięcie więzadła wątrobowo-dwunastniczego [419].

Przełomem w chirurgii wątroby był rok 1954 dzięki pracy Couinauda poświęconej anatomii wątroby w aspekcie jej operacyjności [93]. Couinaud przedstawił schemat chirurgicznego podziału wątroby na 8 segmentów, który obowiązuje do dzisiaj. Przed jego wprowadzeniem niepowodzeniem kończyły się większe resekcje nieanatomiczne, natomiast z sukcesem operowano jedynie brzeżnie umiejscowione zmiany. Z czasem ryzyko okołoperacyjnej śmiertelności zmniejszało się, a ryzyko powikłań utrzymuje się na poziomie 10 - 30%.

Jeszcze w ostatnich latach ubiegłego wieku postępowanie z chorymi, u których stwierdzono przerzuty jedynie w wątrobie, było stosunkowo proste. Obowiązywały rygorystyczne kryteria określające możliwość wykonania hemihepatektomii, do których zaliczało się maksymalnie 3 ogniska metastatyczne (preferowano przerzuty metachroniczne), położone w jednym płacie, o lokalizacji pozwalającej na bezpieczne usunięcie z marginesem zdrowej tkanki. Kryteria te spełniało jedynie 10% chorych [426, 451]. Dla pozostałych osób, oprócz doustnej chemioterapii i chemoembolizacji (która też nie należała do standardowego postępowania), nie było innych opcji terapeutycznych. Szansa na 5-letnie przeżycie u pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby wynosiła 1%, natomiast u osób operowanych 30 - 40-krotnie więcej [436, 451].

Chemioterapia paliatywna z użyciem 5-fluorouracylu i leukoworyny umożliwiła osiągnięcie wymiernych korzyści u 20% chorych, a mediana przeżycia z 8 miesięcy (przy zastosowaniu najlepszego leczenia objawowego) wzrosła do 12 miesięcy [452].

Zgodnie z system oceny stopnia zaawansowania raka jelita grubego według *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* wszystkie przypadki z przerzutami poza węzły chłonne w bezpośrednim otoczeniu ogniska pierwotnego klasyfikowane są jako stadium 4, w którym rokowanie jest niekorzystne.

W ciągu ostatnich 10 lat obserwuje się ewolucję pojęcia resekcyjności zmian w wątrobie. Obecnie to nie tylko kryteria ilościowe w sensie liczby przerzutów do wątroby czy ich wielkości mają zasadniczy wpływ na kwalifikację do zabiegu operacyjnego, ale decyzję podejmuje chirurg, który musi ocenić, czy uda mu się usunąć doszczętnie te zmiany z pozostawieniem minimum 20 - 25% zdrowego mięszu wątroby [2, 416, 517]. Do czynników, które wyznaczają zakres resekcji wątroby, należą: stopień jej wydolności, możliwość doszczętnego usunięcia zmian (przy czym nie obowiązuje bezwzględnie 1-centymetrowy margines), konieczność zachowania dwóch sąsiadujących segmentów wraz z dopływem i odpływem naczyniowym oraz drenażem żółci, a także współistniejące choroby mięszowe wątroby [34, 70, 399]. Obecnie wybiórczo dopuszcza się możliwość resekcji przerzutów do wątroby u chorych z pozawątrobowymi objawami raka jelita grubego, jak na przykład z pojedynczymi przerzutami do płuc, węzłów wnetki wątroby czy nadnerczy [116, 210]. Nowe strategie chirurgiczne, takie jak przedoperacyjna embolizacja żyły wrotnej w celu doprowadzenia do przerostu wątroby lub 2-stopniowa hepatektomia, zostały wprowadzone do praktyki klinicznej [2, 416, 517]. Zmiany w podejściu do resekcyjności nowotworów wątroby doprowadziły do 2-krotnego wzrostu liczby chorych potencjalnie kwalifikujących się do zabiegu operacyj-

nego, co oznacza, że u 20% pacjentów możliwa jest resekcja wątroby, a 5-letnie przeżycia w tej grupie sięgają 50% w badaniach jedno- i wielośrodkowych [3, 84, 126, 401].

Francuskie wytyczne z 2003 roku poświęcone leczeniu pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby dzielą chorych potencjalnie kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego na dwie grupy. Do pierwszej (klasa I) zalicza się osoby, u których resekcja jest stosunkowo „łatwa”, co przejawia się obecnością ognisk najwyżej w 4 z 8 anatomicznych segmentów wątroby, brakiem zajęcia żyły głównej dolnej i co najmniej jednej żyły wątrobowej oraz wolnej od nacieku nowotworowego gałęzi żyły wrotnej po przeciwnej stronie do guza. Przypadki, w których choroba jest trudna do usunięcia, ale możliwa i obejmuje 5 lub 6 segmentów bądź obserwuje się nacieki na struktury naczyniowe po przeciwległej stronie do głównej masy nowotworu, zalicza się do klasy II – powinno się je leczyć jedynie w wysoko wyspecjalizowanych centrach chirurgii wątroby lub poddać miejscowej terapii [79, 417]. Istotną rolę w wyborze sposobu leczenia odgrywają badania obrazowe umożliwiające ocenę liczby, wielkości i lokalizacji przerzutów w wątrobie. Standardowo analiza taka obejmuje badania USG, TK i MR, ale nawet po kwalifikacji chorych do resekcji wątroby, po otwarciu jamy brzusznej wykonuje się śródoperacyjną ultrasonografię, na podstawie której podejmuje się ostateczną decyzję o wyborze i zakresie terapii. Ciekawą obserwację poświęconą śródoperacyjnej ultrasonografii po podaniu środków kontrastujących zanotowali Leen i współautorzy na podstawie badań wykonanych u 60 chorych z przerzutami w wątrobie, których zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego [288]. Autorzy ci wykazali, że u 5% pacjentów zastosowana diagnostyka zadecydowała o odstąpieniu od leczenia chirurgicznego ze względu na zbyt rozsiały proces nowotworowy, natomiast u kolejnych 25% zmieniono wstępnie planowany zakres resekcji wątroby. U 70% zabieg operacyjny wykonano zgodnie ze wstępną kwalifikacją. Jednocześnie na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono wyższą skuteczność śródoperacyjnej ultrasonografii po podaniu środków kontrastujących w wykrywaniu przerzutów w wątrobie niż TK i MRI wykonanej w okresie 2 - 6 tygodni przed zabiegiem. Nowoczesna chemioterapia za pomocą leków cytotoksycznych umożliwia wydłużenie czasu przeżycia do 2 lat u pacjentów w nieresekcyjnym stadium zaawansowania procesu nowotworowego [62, 154, 168, 504], po rozszerzeniu leczenia o monoklonalne czynniki biologiczne mediana przeżycia przekracza 2 lata, a 20% pacjentów może przeżyć kolejne 2 lata [95, 195, 446]. Wyraźnym przełomem w terapii zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu takich nowoczesnych środków cytotoksycznych, jak irynotekan i oksaliplatyna jest możliwość przekształcenia przypadków nieoperacyjnych w potencjalnie resekcyjne. Karoni i współautorzy analizowali zależność między przedoperacyjną chemioterapią a liczbą powikłań w grupie 67 pacjentów po dużych resekcjach wątroby z powodu przerzutów w przebiegu raka jelita grubego [228]. Nie wykazano zwiększonej śmiertelności ani gorszej funkcji wątroby u osób leczonych systemowo przed zabiegiem operacyjnym; stwierdzono natomiast ponad 10-krotnie zwiększone ryzyko powikłań w grupie chorych poddanych chemioterapii, które rosło wraz z liczbą cykli, a nie wiązało się bezpośrednio z zastosowanym schematem [228]. Nie ustalono ostatecznie roli wstępnej chemioterapii u pacjentów, u których przerzuty można usunąć, ale u 15 - 30% chorych z przerzutami do wątroby stanowi ona leczenie uzupełniające przed zabiegiem, choć jeszcze niedawno była z założenia metodą paliatywną [1, 132, 252] Przerzuty raka jelita grubego do wątroby są najczęstszym wskazaniem do resekcji tego narządu, a sens leczenia operacyjnego nie wzbudza kontrowersji wobec odległych wyników takiej terapii, gdzie odsetek przeżyć 5-letnich obserwuje się nawet u połowy chorych [379].

1.4.1.2. Leczenie chirurgiczne pierwotnego raka wątroby

Leczenie chirurgiczne – resekcja lub transplantacja wątroby są jedynymi opcjami terapeutycznym umożliwiającymi wyleczenie chorych z wczesnymi postaciami pierwotnego raka wątroby. W grupie tej 5-letnie przeżycia stwierdza się u 60 - 70% osób [310, 318, 420] w przeciwieństwie do pacjentów z zaawansowaną postacią, gdzie większość nie przeżywa roku. Przeszczepianie wątroby jest leczeniem z wyboru u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym na tle marskości lub przewlekłego zapalenia. Czynnikiem ograniczającym powszechne stosowanie tej metody jest niewielka dostępność narządów do przeszczepu, a ze względu na długi czas oczekiwania u 25% pacjentów dochodzi do progresji choroby i transplantacja staje się niemożliwa [58, 333, 334, 457]. Do transplantacji wątroby kwalifikuje się chorych z HCC na podstawie kryteriów mediolańskich, to znaczy z pojedynczym guzem mniejszym niż 5 cm lub trzema ogniskami nieprzekraczającymi 3 cm, bez cech naciekania naczyń. W 2009 roku ukazały się wyniki wielośrodkowych badań prowadzonych pod kierunkiem Mazzaferro w ramach *Metroticket Investigator Study Group* w populacji 1000 osób z HCC poddanych transplantacji wątroby. Pięcioletnie przeżycia u chorych z ogniskami HCC, które nie naciekały naczyń i których suma była mniejsza lub równa 7, a łączna średnica nie przekraczała 7 cm, wyniosły 71% [346]. Zarówno powyżej cytowana praca, jak i wskazania do transplantacji stosowane przez Uniwersytet Kalifornijski w San Francisco (pojedynczy guz o średnicy poniżej 6,5 cm lub maksymalnie 3 ogniska, z których największe nie przekracza średnicy 4,5 cm, a suma średnic wszystkich ognisk nie jest większa niż 8 cm), gdzie 5-letnie przeżycia obserwowano u 72% chorych [544], wskazują, że rozszerzając kryteria mediolańskie, można osiągnąć dobre wyniki leczenia. Wskaźniki 5-letniego przeżycia u chorych z HCC, u których wykonano przeszczep wątroby, są wyższe niż w grupie pacjentów po resekcji wątroby. Z tego względu wprowadzano różne strategie w celu powiększenia puli narządów do transplantacji, takie jak podział wątroby czy pobieranie wątroby po zatrzymaniu akcji serca, ale nie przyniosły one zamierzonego skutku [334]. Obecnie uważa się, że program transplantacji wątroby od żywych dawców może dać szansę na wczesny przeszczep [334]. W celu zapobieżenia progresji choroby w czasie oczekiwania na przeszczep wątroby dłużej niż 6 miesięcy [310] powszechnie akceptowaną metodą terapii jest ablacja prądem wysokiej częstotliwości – określana jako „pomost do transplantacji” (ang. *bridge to transplantation*). Termoablacja jako rodzaj leczenia adjuwantowego może być stosowana u chorych, którzy nie spełniają kryteriów mediolańskich, a po skutecznym zabiegu RFA mogą zostać zakwalifikowani do przeszczepu. Wyniki prowadzonych badań potwierdzają pozytywny wpływ ablacji i chemoembolizacji na długość przeżycia i odsetek nawrotów po transplantacji [28, 310, 420]. Resekcja wątroby jest terapią z wyboru u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym niezwiązanym z marskością ani przewlekłymi chorobami wątroby, ale grupa ta stanowi niewielki procent wszystkich przypadków tego nowotworu. U chorych z HCC na tle marskości wątroby podstawowym problemem jest nie tylko konieczność doszczętnego usunięcia zmian z marginesem nienacieczonej przez nowotwór tkanki, ale także potrzeba pozostawienia wystarczającej objętości mięszu do utrzymania prawidłowego funkcjonowania organizmu. Funkcja wątroby w przebiegu marskości lub przewlekłego procesu zapalnego jest upośledzona, a jednoznaczna ocena jej rezerwy metabolicznej w kontekście możliwości usunięcia części narządu jest trudna, chociaż konieczna. Żółtaczka, wodobrzusze, hipersplenizm, nadciśnienie wrotne, czyli cechy niewydolności wątroby są przeciwwskazaniem do wykonania resekcji [58, 413, 457]. Marskość wątroby we wczesnej fazie (klasa

A wg skali Child-Pugha) nie wpływa w sposób istotny na długość przeżycia u chorych po zabiegach resekcyjnych. Resekcja wątroby w ciągu ostatnich dwóch dekad stała się zabiegiem bezpiecznym ze śmiertelnością okołoperacyjną na poziomie 1 - 3% [318]. Głównym problemem, który występuje u pacjentów po resekcjach z powodu HCC, jest wysoki odsetek nawrotów choroby – w ciągu pierwszych 5 lat po zabiegu obserwowany uje się je u 70% operowanych [202, 274, 310, 457, 470]. Jako czynniki determinujące nawrót choroby wymienia się naciekanie naczyń, stopień złośliwości histologicznej guza oraz jego wielkość. Na podstawie mikro- i makroskopowej inwazji naczyń Roayaie i współautorzy opracowali punktową skalę umożliwiającą prognozowanie długości przeżycia po resekcjach wątroby [431]. Ikai i współautorzy zanotowali natomiast zależność między długością przeżycia a wielkością guza – stwierdzili oni 66% przeżyć 5-letnich w grupie chorych z HCC o średnicy nieprzekraczającej 2 cm oraz odpowiednio 52% i 37% u pacjentów z guzami o wielkości od 2 do 5 cm i powyżej 5 cm [202]. Odrębną kwestią jest rozwój ognisk nowotworowych *de novo*, który pojawia się w marskości wątroby na podłożu guzków dysplastycznych najczęściej po 2 latach od operacji. W zależności od stopnia zaawansowania guza i rezerwy mięszkowej wątroby stosuje się różne metody terapeutyczne.

1.4.2. Leczenie systemowe

1.4.2.1. Leczenie systemowe raka jelita grubego

Chemioterapeutyki w leczeniu raka jelita grubego stosuje się w postępowaniu radykalnym i paliatywnym. Leczenie radykalne obejmuje chemioterapię adjuwantową, czyli uzupełniającą oraz indukcyjną, to znaczy przedoperacyjną lub neoadjuwantową.

Najpowszechniej stosowanym cytostatykiem w leczeniu raka jelita grubego jest 5-fluorouracyl (5FU) – antymetabolit należący do pochodnych fluoropirimidyny. Mechanizm jego działania polega na blokowaniu syntazy tymidylanowej – enzymu uczestniczącego w syntezie nukleotydów [545]. Preparat ten często podaje się w połączeniu z innymi chemioterapeutykami np. z leukoworyną, która stabilizuje wiązanie 5-fluorouracylu z syntazą tymidylanową (hamowanie syntezy DNA). W badaniu *Gastrointestinal Intergroup 0089*, do którego zrandomizowano 3794 chorych, wykazano znamienne statystycznie różnicę w przeżyciu na korzyść pacjentów w ramieniu z 5-FU + leukoworyna + lewamizol, w porównaniu z grupą chorych otrzymujących tylko 5-FU + lewamizol, ale nie z grupą leczoną 5-FU + leukoworyną [172]. Od czasu ogłoszenia wyników tego badania standardem w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego w III stopniu zaawansowania (każde T, dodatnie węzły chłonne) stał się schemat 5-FU + leukoworyna (schemat Mayo Clinic) [404]. W innych randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność uzupełniającego podawania 5-FU z leukoworyną (także w leczeniu paliatywnym).

Postępowanie u chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania jest nieustalone, gdyż nie wykazano, aby przeżycia pacjentów, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą, były znamienne dłuższe [30]. Włączenie chemioterapii w przypadkach bez zajęcia węzłów chłonnych można rozważyć, gdy są obecne dodatkowe czynniki ryzyka. Zwykle zalicza się do nich: zaawansowanie guza T3 (zajęcie tkanki tłuszczowej okołojelitowej) i T4 (naciek sąsiednich narządów), niedrożność i perforację

w przebiegu raka, niski stopień zróżnicowania nowotworu, jego postać śluzotwórczą, szerzenie się raka wzdłuż naczyń i splotów nerwowych oraz zatory w naczyniach [30]. Badania kliniczne z zastosowaniem innych cytostatyków w postępowaniu pooperacyjnym u chorych w II stopniu zaawansowania również nie przyniosły danych o korzyściach takiego leczenia.

Od kilku lat do schematu dwulekowego 5-FU + leukoworyna można dołączyć trzeci składnik: irinotekan lub oksaliplatinę. Oksaliplatina zalicza się do III generacji platynidów, indukuje ona apoptozę komórki poprzez tworzenie wiązań krzyżowych w DNA [13]. Jej korzystne działanie w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego udowodniono w badaniu GRECOR z udziałem 2200 pacjentów [219]. Odnotowano znamienne wyższe przeżycie w grupie otrzymującej oksaliplatinę według schematu FOLFOX 4 (oksalipiatyna + 5-FU + leukoworyna) w porównaniu z ramieniem 5-FU + leukoworyna u chorych w III stopniu zaawansowania. Wyniki te potwierdziły inne badania, na przykład europejska próba kliniczna MOSAIC [13].

Irinotekan jest półsyntetyczną pochodną naturalnego alkaloidu – kamptotecyny. Poprzez zablokowanie topoizomazy I, która bierze udział w replikacji i transkrypcji DNA, irinotekan doprowadza do fragmentacji DNA i śmierci komórki [409].

W badaniu porównującym schemat irinotekan + 5FU + leukoworyna ze standardowym schematem 5-FU + leukoworyna w leczeniu adjuwantowym nie wykazano korzyści z zastosowania chemioterapii z irinotekaniem w porównaniu ze standardem w zakresie czasu wolnego od nawrotu raka i całkowitego czasu przeżycia [447]. Natomiast w postaci przerzutowej raka jelita grubego schematy z irinotekaniem stosuje się w pierwszej lub drugiej linii leczenia, ewentualnie w kolejnych z cetuksymabem.

Kolejnym lekiem zarejestrowanym w terapii raka jelita grubego jest kapecytabina, doustna pochodna 5-fluorouracylu. Analiza badania chorych po zabiegach operacyjnych w III stopniu zaawansowania, randomizowanych do dwóch ramion kapecytabina *versus* fluorouracyl + leukoworyna, wskazuje na korzyść z zastosowania kapecytabiny, biorąc pod uwagę czas do nawrotu raka i czas całkowitego przeżycia [63]. Lek ten znajduje również zastosowanie w chorobie zaawansowanej. Kapecytabinę stosuje się nie tylko w monoterapii, ale też w połączeniu z innymi cytostatykami, zarówno w leczeniu pooperacyjnym, jak i paliatywnym. Potwierdzona jest skuteczność schematu XELOX (kapecytabina + oksaliplatinę) oraz XELIRI (kapecytabina + irinotekan), chociaż ten ostatni cechuje się znaczną toksycznością [442].

Nową grupą leków używanych w terapii raka jelita grubego są przeciwciała monoklonalne.

Cetuximab to przeciwciało przeciwko naskórkowemu czynnikowi wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF). Zablokowanie tego receptora prowadzi do zahamowania funkcji domeny o aktywności kinazy tyrozynowej i poważnych następstw biologicznych – zatrzymania cyklu komórkowego, nasilenia apoptozy, zahamowania angiogenezy [95]. Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem cetuximabu w monoterapii pokazują jego skuteczność na poziomie około 10% odpowiedzi obiektywnych u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, u których stwierdzono oporność wobec wcześniej stosowanych cytostatyków. Skojarzenie cetuximabu z innymi chemioterapeutykami nasila działanie tych ostatnich, na przykład włączenie cetuximabu razem z irinotekaniem pozwala uzyskać 19 - 23% odpowiedzi obiektywnych, a czas do progresji raka jelita grubego z przerzutami odległymi wynosi około 4 miesiące, natomiast całkowity czas przeżycia około 8 miesięcy [95, 446]. Badano również skojarzenie chemioterapii FOLFOX z cetuximabem w przerzutowym raku jelita grubego. Wyniki leczenia według

takiego schematu okazały się obiecujące u chorych z guzami wykazującymi brak mutacji genu KRAS. Dostępne dane wskazują, że osób z mutacją KRAS nie należy leczyć przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR, ponieważ nie przynosi to korzyści [363].

Innym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko naskórkowemu czynnikowi wzrostu, stosowanym w terapii raka jelita grubego, jest panitumab. W odróżnieniu od cetuximabu, który jest przeciwciałem humanizowanym, panitumab jest przeciwciałem ludzkim. U pacjentów bez mutacji genu KRAS stosuje się go w terapii I lub II linii w połączeniu z innymi chemioterapeutykami. Panitumab zaleca się też w monoterapii przerzutowego raka jelita grubego opornego na chemioterapię [232].

Bewacuzimab jest lekiem hamującym neoangiogenezę. Jest to przeciwciało monoklonalne przeciwko naczyniowemu, śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF). Wiąże ono główny czynnik odpowiedzialny za neoangiogenezę, doprowadzając do jej zahamowania. Został on wprowadzony do leczenia przerzutowego raka jelita grubego po opublikowaniu bardzo obiecujących wyników badania z udziałem 813 chorych. Otrzymywali oni 5FU + leukoworynę + irinotekan vs. ten sam schemat z dodaniem bewacuzimabu. Uzyskano zwiększenie przeżywalności w grupie otrzymującej bewacuzimab (44,8% w porównaniu z 34,8%). Poza tym odnotowano wydłużenie czasu do progresji i wydłużenie mediany przeżycia do 10,4 miesiąca dla chemioterapii z bewacuzimabem w porównaniu z 7,1 miesiąca dla chemioterapii bez bewacuzimabu [195]. Skuteczność kliniczna obu przeciwciał monoklonalnych wiąże się jednak z ich dużą toksycznością.

Celem leczenia systemowego u chorych z rakiem jelita grubego i nieoperacyjnymi przerzutami w wątrobie jest między innymi uzyskanie stanu resekcyjności [1, 252], czemu służy stosowanie przedoperacyjnej chemioterapii. Jeżeli tylko istnieje możliwość, należy usunąć ogniska przerzutowe w wątrobie, co da szansę wyleczenia pacjentów z rozsianym rakiem jelita grubego.

1.4.2.2. Leczenie systemowe pierwotnego raka wątroby

Efektywność chemioterapii w leczeniu pierwotnego raka wątroby jest niezadowalająca, a jej przydatność w praktyce klinicznej znikoma, co wiąże się z niewielką wrażliwością na cytostatyki w tej grupie chorych, najprawdopodobniej w wyniku częstej nadekspresji genu wielolekowej oporności (ang. *multidrug resistance*). W wielośrodkowych badaniach randomizowanych nie potwierdzono skuteczności tamoksifenu [310]. Wykazano aktywność doxorubicyny i w mniejszym stopniu cisplatyny, przy czym ten pierwszy chemioterapeutyk wprawdzie wpływał na przedłużenie całkowitych przeżyć o około 3 miesiące, ale chorzy źle tolerowali leczenie. Stosowanie nowoczesnych cytostatyków, takich jak: oksaliplatyna, kapecytabina, irinotekan czy gemcytabina, nie poprawiało wyników. Terapia wielolekowa (doksorubicyna, cisplatyna, interferon oraz fluorouracyl) była nieco bardziej skuteczna, ale wywoływała poważne powikłania łącznie z supresją szpiku i śmiertelnością na poziomie prawie 10%. Leki cytotoksyczne u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym wykorzystuje się do chemoembolizacji tętnicy wątrobowej, gdzie ich działanie toksyczne jest zminimalizowane.

Terapia ukierunkowana molekularnie stwarza nowe możliwości leczenia chorych z rakiem wątrobowokomórkowym. Wyniki prób klinicznych potwierdziły skuteczność inhibitora kinaz – sorafenibu w pierwotnym raku wątroby (wcześniej stosowany w raku nerki) w stadium zaawansowanym. Lek ten wpływa hamująco na angiogenezę i ograni-

cza proliferację komórek nowotworowych [123]. Wyniki badania III fazy *Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol* (SHARP), gdzie porównywano sorafenib i placebo u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym HCC, wykazały, że sorafenib wydłuża czas przeżycia (o 3 miesiące), natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy w czasie do pojawienia się progresji klinicznej, a jedynie później obserwowano progresję w badaniach obrazowych [317]. Także u chorych z regionu Azji i Pacyfiku wykazano skuteczność działania sorafenibu [76]. Najczęstsze objawy niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia, to: biegunka, utrata masy ciała, skórne reakcje alergiczne na rękach i stopach. Stosowanie sorafenibu dawało największe korzyści chorym z zakażeniem wirusem C [335]. Aktualnie trwają intensywne badania nad zastosowaniem tego leku w różnych stadiach zaawansowania HCC.

1.4.3. Metody miejscowego niszczenia nowotworów wątroby

Do metod miejscowego niszczenia nowotworów zalicza się: krioablację, ablację prądem o wysokiej częstotliwości, ablację mikrofalową, laserową i ablację ultradźwiękową oraz alkoholizację guzów etanolem, krioablację i chemoembolizację [335, 461]. Pod pojęciem ablacja guza rozumie się miejscowe podawanie środków chemicznych lub energii cieplnej bezpośrednio do zmiany patologicznej w celu jej zniszczenia.

1.4.3.1. Ablacja prądem o wysokiej częstotliwości

Obecnie szeroko stosowaną techniką miejscowego niszczenia nowotworów wątroby jest ablacja za pomocą prądu o wysokiej częstotliwości. W piśmiennictwie polskim stosuje się kilka nazw opisujących tę samą metodę – najczęściej używane określenia odnoszą się do termicznego uszkodzenia tkanek – termoablacja, termoablacja prądem o wysokiej częstotliwości lub radiotermoablacja [229]. W języku angielskim przeważa nazewnictwo zawierające przedrostek radio- ze względu na stosowanie częstotliwości radiowych, na przykład *radiofrequency ablation* (RFA), *radiofrequency thermal ablation* (RFTA), *radiofrequency interstitial tissue ablation* (RITA), nie są natomiast popularne określenia *thermoablation* i *thermal ablation*.

Na początku lat 90. XIX wieku francuski lekarz i fizyk Jacques Arsene d'Arsonval wykazał możliwość przepływu prądu przez ciało człowieka, bez towarzyszącego skurczu mięśni, ale z wytwarzaniem dużych ilości ciepła. W 1895 roku wykorzystał uboczny efekt termiczny przepływu prądu elektrycznego o wysokiej częstotliwości do nagrzewania tkanek głębiej położonych (tzw. darsonwalizacja) [218]. Natomiast na początku ubiegłego wieku dokonano pierwszych prób usunięcia zmian położonych powierzchownie na skórze – głównie włókniaków za pomocą prądu o wysokiej częstotliwości. W 1921 roku opublikowano doniesienie omawiające leczenie wewnątrzpęcherzowych brodawczaków poprzez wytworzenie martwicy koagulacyjnej przy zastosowaniu metody d'Arsonvala [329]. Podstawy fizyczne, na których oparta jest termoablacja, wykorzystywane były w chirurgii od dawna i posłużyły do stworzenia noża diatermicznego (termokautera) [552].

Technika ablacji ma także ugruntowaną pozycję w leczeniu zaburzeń układu bódź-coprzewodzącego serca w kardiologii [133, 229, 262].

W leczeniu nowotworów wątroby metoda termoablacji po raz pierwszy została opisana w 1990 roku przez dwie niezależne grupy naukowców pod kierunkiem McGahan i Rossiego [350, 435]. Badacze ci w próbach eksperymentalnych na zwierzętach udowodnili, że istnieje możliwość uzyskania kontrolowanej strefy ablacji monitorowanej na bieżąco w badaniu USG bez towarzyszącego uszkodzenia zdrowego mięszu wątroby [350, 435]. Metoda ta polega na ruchu prądu pomiędzy dwiema elektrodami: bierną i czynną. Elektroda bierna ma znacznie większą powierzchnię niż czynna, co skutkuje większą gęstością prądu. Gęstość prądu jest proporcjonalna do liczby elektronów poruszających się w jednostce czasu i odwrotnie proporcjonalna do powierzchni przekroju obwodu (w tym przypadku elektrody), czyli tym większa będzie gęstość prądu im mniejsza elektroda [234]. Czynną elektrodę, której końcówka nie jest izolowana, umieszcza się w masie guza i przepuszcza przez nią prąd zmienny o wysokiej częstotliwości o wartościach 300 - 500 kHz (zazwyczaj 400 - 460 kHz) [175, 287, 417, 435]. Prąd zmienny przepływa przez tkanki wokół elektrody, wywołując ruch jonów oraz w dalszym efekcie produkcję energii cieplnej. Pod wpływem wysokiej temperatury dochodzi do odwodnienia tkanki, denaturacji białek i destrukcji błon komórkowych. Uzyskanie temperatury już powyżej 43°C przy długim czasie ekspozycji prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia żywych tkanek. Stopień destrukcji struktur żywych wzrasta wraz z temperaturą i czasem ekspozycji. Przy temperaturze 60°C i wyższej do śmierci komórki dochodzi w ciągu sekund [422, 435]. Uzyskiwana w trakcie termoablacji temperatura jest najwyższa tuż przy elektrodzie, gdyż natężenie prądu maleje proporcjonalnie do kwadratu odległości od końcówki elektrody [234]. W miejscu maksymalnej temperatury (często powyżej 60°C) dochodzi do zwęglenia węglowodanów zawartych w tkance [229, 287].

Ablację prądem o wysokiej częstotliwości obecnie coraz częściej wykorzystuje się nie tylko w terapii guzów wątroby, ale także nerek, kości (głównie kostniaka kostnawego), głowy i szyi oraz płuc. Pod kontrolą USG lub innej metody obrazowej (TK lub MRI) wprowadza się w centralną część guza ostro zakończoną igłę, której koniec nie jest izolowany [8, 98, 461]. W środku igły znajduje się elektroda, która jest podłączona do generatora prądu zmiennego. W zależności od wielkości strefy, która musi ulec zniszczeniu, dobiera się parametry czasu przepływu prądu i mocy zgodnie z algorytmu podanym przez producenta aparatury. Strefa doszczętnej termoablacji, jaką początkowo uzyskiwali pionierzy tej metody, miała szerokość maksymalnie 10 mm [350], ale używali oni standardowych igieł medycznych, dodatkowo zaizolowanych poza ich końcówką. W kolejnych próbach średnica obszaru koagulacji przy klasycznej (pojedynczej) elektrodzie nie przekraczała 16 mm [157, 159].

Aby uzyskać destrukcję tkanki w regionie większym niż 3 cm, należy zmieniać położenie elektrody lub stosować inne specjalne rozwiązania, takie jak: elektrody wieloogniskowe, chłodzone wodą, bipolarne, a także systemy zwiększające nawodnienie tkanek [394, 461]. Elektroda wieloogniskowa jest zbudowana z kilku elektrod, które po wkluciu igły w zmianę przewidzianą do termoablacji, wysuwają się z niej jak po otwarciu parasola, co umożliwia podział koagulowanej strefy na kilka jednostkowych pól elektrycznych [394] – takie rozwiązanie wykorzystuje się w elektrodach z czterema lub ośmioma końcówkami typu RITA (RITA Medical System, Angiodynamics, Fremont, Stany Zjednoczone) albo z dziesięcioma końcówkami w igłach LeVeena (LeVeen Needle Electrode, RadioTherapeutics, Mountain View, Kalifornia, Stany Zjednoczone) [477].

Kolejną możliwością zwiększenia strefy ablacji są elektrody wewnętrznie chłodzone wodą (ang. *internal cooled electrode*), co pozwala na oddalenie strefy przegrzanych tkanek na pewną odległość od elektrody czynnej oraz zapobiega tworzeniu się osadu zwęglonych tkanek na jej końcówce [461] – jedno z tego typu rozwiązań odpowiada elektrodom zespolonym (Radionics – Cool-tip RF Tissue Coagulation System, Burlington, Mass, USA) zbudowanym z trzech równoległych igieł.

Najnowszy rodzaj elektrody, umożliwiający wzrost zakresu destrukcji termicznej, odpowiada elektrodom bipolarnym. W skład takiego systemu wchodzi od jednej do trzech elektrod, które mogą być jednocześnie umieszczone w guzie, przy czym każda z nich zawiera dwie nieizolowane końcówki przewodzące prąd. Sekwencje ruchu prądu pomiędzy końcówkami są zmienne, sterowane elektronicznie, a energia cieplna w całości jest wydzielana w pobliżu elektrod umieszczonych w guzie [394]. W skład elektrody bipolarnej nie wchodzi elektroda bierna (nie ma strat ciepła na elektrodzie biernej). Do zalet tego systemu, stosowanego w aparatach firm Radionics (Burlington, MA, USA) i Berchtold (GmbH, Tuttlingen, Germany), należy zaliczyć dużą ilość energii cieplnej w całości uzyskiwanej w guzie, do wad – trudności z umieszczeniem trzyigłowego zestawu w masie guza i podatność na przemieszczenie.

Z innych metod pozwalających na poprawę przewodnictwa elektrycznego oraz następowe poszerzenie obszaru koagulacji należy wymienić wzrost uwodnienia tkanek, który można otrzymać poprzez bezpośrednie wstrzyknięcie do guza fizjologicznego lub hipertonicznego roztworu chlorku sodu, podawanego przez otwory w elektrodzie (Berchtold, Radionics) [354, 394, 461]. Zaletami tej techniki są prostota i łatwość obsługi, wadą – trudne do przewidzenia rozchodzenie się płynu w guzie i jego otoczeniu, co może doprowadzić do powikłań, na przykład oparzenia dróg żółciowych w przypadku, gdy sól fizjologiczna „popłynie kanałem” do przewodów żółciowych [97]. Kolejnym szeroko stosowanym w nowoczesnych aparatach sposobem zwiększenia zakresu termoablacji jest pulsacyjne przesyłanie prądu zmiennego [461].

Pod wpływem wysokiej temperatury dochodzi do odwodnienia i wzrostu gęstości koagulowanej masy, a także tworzenia się pęcherzyków gazu, co objawia się w badaniu USG wzrostem echogeniczności [15]. W badaniu histopatologicznym widoczny jest efekt termicznego utrwalenia tkanki z zachowaniem ich struktury i słabo wyrażonym odczynem gojenia przez ziarniniakowanie, na obwodzie natomiast powstaje torebka włóknista z naciekami olbrzymiokomórkowymi jako wyraz odczynu na ciało obce [523].

Powikłania w przebiegu ablacji prądem o wysokiej częstotliwości są stosunkowo rzadkie (4,4 - 12,7%) [97]. Zalicza się do nich termiczne uszkodzenie przewodów żółciowych (poparzenie) z wtórnym ich zwężeniem, perforację przewodu pokarmowego (głównie jelita grubego) spowodowaną zbliżeniem elektrody do jelita, niedrożność jelit, zwłaszcza porażenną, powikłania ropne, hemobilię, trombocytopenię, zakrzepicę żyły wrotnej, postępującą niewydolność wątroby u chorych z zaawansowaną marskością [535]. Śmiertelność związana z zabiegiem jest bardzo niska i wynosi 0 - 0,5%. Opisywano przypadki śmiertelne w związku z nasiloną lizą tkanek w przypadku niszczenia dużych ognisk. Ryzyko krwawienia jest minimalizowane poprzez hemostatyczny efekt termoablacji [428]. Prawdopodobieństwo niepożądanych efektów rośnie w guzach położonych powierzchownie, podtorebkowo oraz podprzeponowo i w sąsiedztwie dużych naczyń oraz głównych dróg żółciowych [38]. Do zalet ablacji prądem o wysokiej częstotliwości należą: krótki czas samej procedury oraz hospitalizacji po jej przeprowadzeniu (najczęściej 24 godziny), bardzo niska śmiertelność i niewielka liczba powikłań [535]. Wśród wad należy wymienić znieczulenie ogólne, które wprawdzie jest krótkotrwałe, ale

zalecane, także dyskusyjny jest koszt zabiegu – cena jednej elektrody, która powinna być jednorazowo użyta, wynosi około tysiąca euro. Termoablacja jako nowa metoda terapeutyczna w określonych sytuacjach umożliwia przedłużenie życia chorym zdyskwalifikowanym od radykalnego leczenia [134, 290, 331].

Do parametrów ograniczających skuteczność termoablacji należy zaliczyć: niejednorodne przewodnictwo cieplne (nowotwory są zazwyczaj heterogenne i obok tkanki bardziej zbitej zawierają np. obszary martwicy), słabe przewodnictwo elektryczne, niewystarczające uwodnienie tkanek, termoodporność komórek nowotworowych, objaw „*hit sink*”, czyli efekt chłodzenia guzów w wyniku przepływu krwi w przylegających do nich dużych naczyniach, a także chłodzenie wywołane silnym unaczynieniem nowotworów, co obserwuje się głównie w pierwotnych rakach wątroby [354].

Kolejnym elementem, który utrudnia uzyskanie doszczętnej koagulacji na obrzeżu ognisk rozrostowych, jest wysoka perfuzja na obwodzie zmian pierwotnych i wtórnych, gdzie automatycznie uzyskiwana temperatura jest najniższa, a angiogeneza najbardziej nasiloną. Dlatego teoretycznie idealny zestaw do ablacji powinien prowadzić do całkowitego niszczenia komórek nowotworowych w masie guza, pozwalać na dokładne przewidywanie strefy ablacji oraz charakteryzować się minimalną inwazyjnością, a także niską ceną. Obecnie dostępne na rynku zestawy do termoablacji obejmują elektrody pojedyncze i wielowiązkowe chłodzone wodą (Valleylab, Covidien, Boulder, Stany Zjednoczone) oraz wieloogniskowe (RITA, Angiodynamics, Fremont, Stany Zjednoczone). Nie stwierdzono przewagi żadnego z systemów, oba pozwalają na ablację ognisk o średnicy 5 cm.

Ablacja prądem o wysokiej częstotliwości jest leczeniem z wyboru u chorych z wczesną postacią raka wątrobowokomórkowego, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego ze względu na nasilone uszkodzenie mięszu wątroby wskutek marskości czy innych przewlekłych chorób tego narządu lub z powodu ogólnych przeciwwskazań do operacji [310, 444]. I mimo że jeszcze do niedawna była uważana za metodę jedynie paliatywną, jej skuteczność w raku wątrobowokomórkowym o średnicy do 3 cm wynosi 80 - 100%, w guzach o średnicy 3 - 5 cm osiąga 50 - 80%, natomiast w zmianach większych niż 5 cm jedynie 25% [293, 300, 301, 306, 444, 467]. W przerzutach nowotworowych ablacja jest z założenia zabiegiem paliatywnym, chociaż może być stosowana w połączeniu z metastazektomią lub resekcją wątroby jako leczenie radykalne.

1.4.3.2. Ablacja z zastosowaniem mikrofal

Ablacja z zastosowaniem mikrofal (ang. *microwave ablation* – MWA) polega na termicznym uszkodzeniu tkanki w wyniku zastosowania pola elektromagnetycznego o wysokiej częstotliwości (900 MHz - 10 GHz). Bipolar anteny, umieszczony w masie guza, emituje mikrofałe. Fałe, napotykając cząsteczki wody, które są spolaryzowane (tak samo jak fałe elektromagnetyczne), doprowadzają do ich drgania, co skutkuje wzrostem temperatury i prowadzi do koagulacji termicznej tkanki [216].

Do zalet ablacji mikrofalowej w porównaniu z ablacją prądem o częstotliwości radiowej należy uzyskanie większych gęstości mocy w jednostce objętości, co przejawia się możliwością uzyskania wyższych temperatur w obrębie procesu rozrostowego poddanego koagulacji termicznej oraz zniszczenia większego obszaru w krótszym czasie [461]. Ablacja mikrofalowa cechuje się lepszym profilem konwekcji (tzn. rozprzestrzeniania się ciepła) i mniejszą bolesnością podczas zabiegu w stosunku do RFA [432].

Ponadto dodatkową zaletą MWA jest brak konieczności zastosowania elektrody zerowej czy uziemiającej oraz szansa na uzyskanie wyższych temperatur w guzach położonych w sąsiedztwie dużych naczyń [461].

Metoda ta cały czas pozostaje w sferze badań, chociaż uzyskiwane wyniki z zakresu bezpieczeństwa i skuteczności tej terapii są zachęcające. Obserwacje Donga i współautorów [105] obejmujące grupę chorych z HCC o średniej wielkości około 4 cm wskazują, że ponad połowa pacjentów leczonych ablacją mikrofalową przeżywa 5 lat. Wielkość i liczba ognisk HCC oraz stopień niewydolności wątroby uznano jako niezależne czynniki prognostyczne, przy czym lepiej rokują pojedyncze zmiany do 4 cm u chorych w klasie A według skali Child-Pugha [105].

U pacjentów z przerzutami raka jelita grubego wyniki są gorsze i przeżycia 3-letnie wynoszą 43%, 5-letnie – 33% [32]. Stwierdza się większą liczbę powikłań (do 20%) w porównaniu z RFA, na przykład wysięk i odma w jamie opłucnowej, ropnie wątroby i płuca, zbiorniki żółci, przetoki żółciowe, zakrzepica żyły wrotnej, krwawienie i rozsiew nowotworu w kanale po sondzie [469]. Powikłania są wywołane zastosowaniem wyższych temperatur ablacji (do 125°C) i ich liczba rośnie przy ablacji dużych zmian powyżej 4 cm.

1.4.3.3. Laserowa termoablacja śródmiąższowa

Do określenia laserowej termoablacji śródmiąższowej (ang. *laser interstitial thermal therapy* lub *laser-induced thermotherapy* – LITT) stosowane są różne nazwy, między innymi: termoablacja laserowa (ang. *laser thermal ablation* – LTA) czy laserowa foto-koagulacja śródmiąższowa (ang. *laser interstitial photocoagulation*). Podwyższoną temperaturę w masie guza uzyskuje się poprzez umieszczenie światłowodu połączonego z diodowym laserem (zwykle neodymowym) w tkance nowotworowej, a następnie emisję światła laserowego o niewielkiej energii (3 - 20 W) przez kilka do kilkunastu minut [476]. W ramach oddziaływania fotonów światła laserowego z chromoforami cząsteczek biologicznych dochodzi do powolnego wytworzenia ciepła [475]. Proces ten nie przebiega bardzo szybko, co chroni przed zwęgleniem koagulowaną tkankę, a penetracja wiązki światła wynosi 10 - 12 mm [461]. Nie opracowano jeszcze skutecznego sposobu zwiększenia strefy ablacji laserowej, poza systemem zbudowanym z kilku światłowodów, który nie zyskał akceptacji odbiorców, co jest znaczącym ograniczeniem tej metody. Brakuje wystarczających danych dotyczących skuteczności termoablacji laserowej głównie w kontekście wyników odległych. Technika ta wymaga dalszych intensywnych udoskonaleń i badań klinicznych.

1.4.3.4. Ablacja skupioną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu

Ablacja skupioną wiązką fal ultradźwiękowych (ang. *focused ultrasound ablation* – FUS), jak sama nazwa wskazuje, wykorzystuje skupioną wiązkę fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (100 - 10000 W/cm²) z wysokimi szczytowymi ciśnieniami zagęszczania (do 30 MPa) i rozrzedzania (do 10 MPa) w celu wytworzenia ciepła wskutek pochłaniania energii akustycznej [557]. Otrzymane ciepło prowadzi do wzrostu temperatury w tkankach do 60°C i wyższych, a w następstwie do uszkodzenia termicznego struktur biologicznych z wytworzeniem martwicy skrzepowej. Ogniskowanie energii przejawia

się uzyskaniem wysokich natężeń w małej objętości (np. pole 1 mm×9 mm), co minimalizuje ryzyko niepożądanego uszkodzenia zdrowej tkanki, ale jednocześnie ogranicza wielkość strefy ablacji [130]. Wyniki dotychczasowych badań doświadczalnych na zwierzętach oraz klinicznych u chorych z HCC potwierdziły bezpieczeństwo ablacji ultradźwiękowej oraz wskazywały na zadowalającą skuteczność tej metody, która jednak wymaga oceny obejmującej większą grupę pacjentów.

1.4.3.5. Ablacja za pomocą impulsów elektrycznych

Ablacja za pomocą impulsów elektrycznych polega na poddaniu tkanki nowotworowej wpływowi elektrycznych impulsów o napięciu 1000 - 3000 V w bardzo krótkim czasie – od mikro- do milisekund [287, 292]. Wytworzone w ten sposób pole elektryczne w narządach mięsistych zwiększa przepuszczalność błon komórkowych poprzez działanie na podwójną warstwę lipidów, w której powstają ubytki o średnicy nanometrów [287]. W dalszej kolejności dochodzi do utraty homeostazy komórki, a w konsekwencji do jej śmierci. Do nieodwracalnej elektroporacji dochodzi jedynie w błonach komórkowych w narządach mięsistych, natomiast drogi żółciowe i naczynia krwionośne są wolne od tego zjawiska [461]. W ostatnim czasie wprowadzono na rynek system NanoKnife (AngioDynamics), wykorzystujący zasadę nieodwracalnej elektroporacji przy napięciu 2500 V. Jest to jednak nowy i niewystarczająco poznany sposób ablacji guzów wątroby.

1.4.3.6. Krioablacja

Krioablacja jest jedną z metod stosowanych w paliatywnym leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów wątroby [6, 189, 226]. Polega ona na niszczeniu tkanek za pomocą niskich (ujemnych) temperatur po przezskórnym wprowadzeniu kriosondy najczęściej pod kontrolą USG, chociaż zabieg może być także monitorowany w badaniu TK [461].

Do najczęściej wykorzystywanych związków kriogenicznych należą ciekły argon i azot, a najniższe temperatury, jakie mogą być uzyskane przez kriosondy w przypadku tych pierwiastków, wynoszą odpowiednio: -186°C i -196°C [354]. Uszkodzenie tkanek w wyniku działania niskiej temperatury przebiega wskutek wzrostu osmolalności płynu wewnątrzkomórkowego, rozpadu błon komórkowych i innych mikrostruktur wewnątrzkomórkowych, a także poprzez uszkodzenie naczyń oraz wtórne niedokrwienie [226]. Niedokrwienie i obrzęk tkanek doprowadzają do śmierci komórek, które nie uległy bezpośredniemu zniszczeniu wskutek zamrożenia [235]. Stopień uszkodzenia tkanki zależy głównie od uzyskanej temperatury, na przykład u świń zniszczenie komórek nowotworowych następuje przy -40°C .

Temperatura w obrębie strefy zamrażania zależy od wyjściowej temperatury w rdzeniu kriosondy, od jej rozmiaru, powierzchni kontaktu z tkanką zamrażaną, czasu ekspozycji oraz odległości od sondy [226]. Kilkakrotna krioablacja powiększa obszar destrukcji tkanek. Zaleca się, aby cykl krioablacji obejmował co najmniej dwa etapy mrożenia i tajania, z założeniem, że czas tajania równa się okresowi mrożenia [226]. Zakres krioablacji, podobnie jak termoablacji, można zwiększyć poprzez stosowanie

dotychczasowych sond – w nowoczesnych aparatach nawet równocześnie sześciu aplikatorów, co pozwoliło na zamrożenie regionu w kształcie kuli o średnicy 8 cm [453].

Krioablacja wywołuje uszkodzenie wszystkich struktur w obrębie strefy, w której doszło do uzyskania odpowiednio niskiej temperatury – może to dotyczyć zarówno zmian nowotworowych, jak i prawidłowego miększu wątroby czy dróg żółciowych z wyłączeniem mięśniówki dużych naczyń, które są najbardziej odporne na działanie niskich temperatur ze struktur znajdujących się w wątrobie [226]. Dlatego ostrożnie prowadzi się krioablację w obrębie wnęki wątroby, aby nie uszkodzić przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego.

Skuteczność tej metody terapeutycznej jest najwyższa w przerzutach nowotworowych o średnicy mniejszej niż 3 cm i w przypadkach raka wątrobowokomórkowego nie większych niż 5 cm [143]. Krioablacja, podobnie jak ablacja prądem o wysokiej częstotliwości, może być stosowana jako samodzielna metoda u chorych niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego albo jako postępowanie pomocnicze w czasie laparotomii przy niszczeniu ognisk nowotworowych, których nie udało się usunąć, lub przy wymrażaniu linii cięcia, gdy nie jest możliwe uzyskanie właściwego marginesu zdrowego miększu wątroby, co pozwala na wykonanie zabiegów resekcyjnych u większej liczby pacjentów [65, 127, 143, 376]. Do powikłań krioablacji należą: krwawienia w wyniku pęknięcia odtajanej tkanki, zwłaszcza po ablacji nowotworów położonych podtorebkowo, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego będący prawdopodobnie następstwem uwolnienia cytokinin po leczeniu guzów o dużych rozmiarach, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ang. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS), trombocytopenia, a także powikłania ropne, uszkodzenia dróg żółciowych z wyciekami żółci i tworzeniem zbiorników żółciowych oraz uszkodzenia okolicznych struktur (np. perforacja jelit), a także skórnych nerwów czuciowych [226, 461].

1.4.3.7. Alkoholizacja

Przezskórna alkoholizacja (ang. *percutaneous ethanol injection* – PEI) polega na bezpośrednim wstrzyknięciu do guza 95 - 100% alkoholu etylowego pod kontrolą USG lub TK, co prowadzi do odwodnienia komórek, denaturacji białek i chemicznego uszkodzenia naczyń, a w efekcie do martwicy guza [290, 461, 468]. Wskutek tego działania dochodzi także do zakrzepicy drobnych naczyń oraz niedokrwienia obszaru poddanego alkoholizacji.

Przezskórna alkoholizacja została wprowadzona do praktyki klinicznej w latach 80. ubiegłego wieku i była chętnie stosowaną inwazyjną metodą terapii pierwotnego raka wątroby w wyspecjalizowanych ośrodkach hepatologicznych [304, 468]. Najlepsze rezultaty obserwowano w przypadkach małych, pojedynczych guzów, gdzie odsetek wczesnych odpowiedzi był zbliżony do 100%, a skuteczność leczenia mierzona pojawieniem się martwicy w krótkim okresie po zabiegu oceniono na 86 - 89% [289, 467]. Natomiast w przypadku większych zmian konieczne jest kilkakrotne powtarzanie procedur w celu uzyskania całkowitej ablacji [461]. U chorych z pojedynczymi ogniskami HCC o średnicy nieprzekraczającej 5 cm leczonych przezskórną alkoholizacją 3-letnie przeżycia zależały od stopnia nasilenia marskości wątroby i tak w klasie A według skali Child-Pugha wynosiły 79%, w B – 63%, natomiast w C – jedynie 12% [305].

Obecnie PEI często zastępowana jest przez termoablację ze względu na nieco lepsze wyniki odległe: 4-letnie przeżycia wśród pacjentów poddanych PEI z rakiem pierwot-

nym wątroby o średnicy nie większej niż 2 cm sięgają 47%, podczas gdy leczonych RFA – 57% [310]. Wyniki najnowszych badań wskazują, że termoablacja ma przewagę nad przezskórną alkoholizacją nie tylko pod względem długości przeżycia po zabiegu, ale czasu wolnego od nawrotu choroby, mniejszej liczby wznów miejscowych oraz większej wczesnych odpowiedzi na leczenie [300, 301, 386]. Od momentu rozpowszechnienia się ablacji prądem o wysokiej częstotliwości przezskórną alkoholizacją nie jest zalecana w przypadku przerzutów nowotworowych do wątroby ze względu na trudne do przewidzenia rozchodzenie się alkoholu po jego aplikacji oraz stosunkowo złe wyniki leczenia zmian przerzutowych – jedynie w połowie przypadków udaje się uzyskać wczesne odpowiedzi na tę metodę terapii [553].

1.4.3.8. Chemioembolizacja tętnicza

Chemioembolizacja tętnicza (ang. *transarterial chemoembolization* – TACE) jest metodą stosowaną od wielu lat w nieresekcyjnych pierwotnych i wtórnych nowotworach wątroby. Polega ona na podaniu cytostatyków do naczynia tętniczego, unaczyniającego guz oraz na zamknięciu tej tętnicy materiałem embolizacyjnym [316]. Technika ta jest wykorzystywana w wieloogniskowym raku wątrobowokomórkowym oraz w mnogich przerzutach nowotworowych, w związku z tym najczęściej embolizowanym naczyniem jest tętnica wątrobowa [56, 410, 412]. W przypadku zmian umiejscowionych w jednym płacie można wykonać próbę embolizacji prawej lub lewej gałęzi tętnicy wątrobowej w zależności od lokalizacji ognisk. Embolizacja naczynia jest przyczyną niedokrwienia guza i powstania martwicy, natomiast podanie leków przeciwnowotworowych do naczynia zaopatrującego zmianę przedłuża i wzmacnia ich działanie, jednocześnie zmniejszając toksyczność ustrojową [147].

W leczeniu paliatywnym najczęściej doprowadza się do czasowego zamknięcia naczynia przy użyciu na przykład gąbki fibrynowej lub mikrosfer ze zmodyfikowanej skrobi (ang. *degradable starch microspheres* – DSM) w przypadku przerzutów nowotworowych [412, 461]. U chorych z pierwotnym rakiem wątroby dodatkowo podaje się lipiodol (pochodna estrowa kwasów tłuszczowych związanych z jodem), który wychwytywany jest przez ten guz. W rzadkich sytuacjach próby leczenia radykalnego można stosować wybiórcze zamknięcie drobnych gałęzi tętnicznych na stałe za pomocą klejów opartych na bazie poliwinylu [553].

Chemioembolizacja jest rekomendowana w wieloogniskowym raku wątrobowokomórkowym u chorych z wydolną wątrobą i drożną żyłą wrotną, bez cech nacieku na naczynia wątrobowe (stopień zaawansowania B wg klasyfikacji BCLC) [310, 311]. We wczesnej postaci pierwotnego raka wątroby nie zaleca się TACE ze względu na słabsze wyniki w porównaniu z resekcją i termoablacją [202]. Najczęściej stosowanym chemioterapeutycznym jest doxorubicyna. Stosuje się także kombinację cisplatyny, doxorubicyny i mitomycyny C, chociaż nie zaobserwowano przewagi leczenia wielolekowego nad monoterapią [340, 410]. U chorych z rakiem wątrobowokomórkowym chemioterapeutyk zazwyczaj miesza się z oleistym środkiem kontrastującym – lipiodolem, który jest wybiórczo gromadzony wewnątrz guza, co umożliwia jego bezpośrednie działanie na tkankę nowotworową [35, 227]. Zabieg kończy się podaniem gąbki fibrynowej, która, poprzez zamknięcie naczynia, utrudnia napływ krwi tętniczej i ogranicza wypłukiwanie cytostatyku, przedłużając czas jego działania [147].

Embolizacja naczyń tętniczych zaopatrujących guz z jednoczesnym podaniem cisplatyny lub doxorubicyny opóźnia progresję HCC w 15 - 55% przypadków oraz wydłuża czas przeżycia w porównaniu z chorymi leczonymi objawowo [56, 311, 312, 319]. U pacjentów ze znaczną niewydolnością wątroby nie zaleca się tej metody ze względu na ryzyko dysfunkcji narządu i pojawienia się poważnych objawów ubocznych [316].

Chemioembolizacja tętnicza z definicji jest metodą paliatywną, chociaż w przypadkach częściowej odpowiedzi na leczenie można traktować ją jako terapię wstępną przed termoablacją lub resekcją przerzutów nowotworowych, lub nowotworów pierwotnych [461]. Wśród najczęstszych powikłań wymienia się zespół poembolizacyjny, przejawiający się czasowym podwyższeniem stężenia aminotransferaz wątrobowych, bólem w okolicy prawego nadbrzusza, nudnościami i wymiotami oraz podwyższoną ciepłotą ciała [412]. Zespół ten występuje z różną częstością – od kilku do nawet 75% chorych [412]. Inne powikłania to ropnie, pęknięcie guza, zawał wątroby oraz ostra niewydolność wątroby.

1.4.3.9. Chemioterapia dotętnicza

Chemioterapia dotętnicza (ang. *hepatic artery infusion* – HAI) w leczeniu nowotworów wątroby polega na wybiórczym podaniu wlewu cytostatyków do tętnicy wątrobowej [461]. Ponieważ nie udowodniono korzystnego wpływu leków cytotoksycznych w terapii raka wątrobowokomórkowego, HAI wykorzystuje się w leczeniu przerzutów nowotworowych. Do zalet tej metody należy uzyskanie wyższych stężeń leków w masie guza niż w pozostałych narządach [20]. Ponieważ przerzuty nowotworowe głównie na obwodzie unaczynione są od tętnicy wątrobowej, może to ograniczyć toksyczny wpływ chemioterapii na prawidłowy miąższ wątroby, który aż 75% krwi otrzymuje z żyły wrotnej. Kolejną korzyścią jest ograniczenie toksyczności stosowanych cytostatyków, gdyż do krążenia systemowego przedostaje się mniej chemioterapeutyków.

Grupa badaczy z *Anderson Cancer Center* w Houston w Teksasie oceniła wpływ tej metody przy podaniu 5-fluorouracylu i floksurydyny u 57 chorych z nieoperacyjnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby, uzyskując prawie w 55% przypadków odpowiedź na leczenie i w 25% przypadków stabilizację [20].

1.4.3.10. Radioterapia z zewnętrznego źródła promieniowania

Klasyczna radioterapia w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów wątroby przy wykorzystaniu zewnętrznego źródła promieniowania ma znikome zastosowanie ze względu na promienioczułość miąższu wątroby, którego próg tolerancji wynosi 30 Gy. Powyżej tej wartości wzrasta ryzyko popromiennego zapalenia wątroby z zakrzepicą żyły wrotnej i aktywnym włóknieniem [448]. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się celowanej wybiórczej radioterapii, która mimo znaczącego postępu technicznego nie znalazła szerszego zastosowania w tej grupie chorych przy użyciu źródła zewnętrznego.

1.4.3.11. Selektywna wewnętrzna radioterapia

Obecnie trwają intensywne badania nad skutecznością wysoce selektywnej wewnętrznej radioterapii. Do tego celu wykorzystuje radioizotopy – itru (^{90}Y) lub jodu (^{131}I). Metoda z użyciem itru została po raz pierwszy opisana w 1965 roku [16], a w ostatnich latach jest coraz szerzej stosowana. W skład tej procedury wchodzi embolizacja mikrosferami oraz brachyterapia [233, 449]. Izotop itru sprzężony z mikrosferami żywicznymi (SIRSphere, SIRTeX Medical Ltd., Sydney, Australia) lub kuleczkami szklanymi (TheraSphere, MDS Nordion Inc., Kanata, Kanada), podawany jest do tętnicy wątrobowej i osiada on w patologicznym unaczynieniu guza [461]. Radioizotop emituje promieniowanie β , które umożliwia selektywne napromieniowanie tkanek ze względu na jego niewielki zasięg [233].

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia radioizotopem itru u chorych z nieoperacyjnymi pierwotnymi i wtórnymi nowotworami wątroby została dobrze udokumentowana, chociaż brakuje randomizowanych badań opisujących wyniki odległe dotyczące przeżycia u tych pacjentów [100, 548]. Ze względu na krótkotrwały efekt embolizacyjny mikrosfer szklanych, metoda ta może być z powodzeniem stosowana u chorych z zakrzepicą żyły wrotnej [273], mimo że klasyczna embolizacja jest w tych przypadkach przeciwwskazana. Działanie przeciwnowotworowe radioizotopów itru przejawia się między innymi zmniejszeniem stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i przekształceniem przypadków nieoperacyjnych w potencjalnie resekcyjne [311].

Drugim preparatem stosowanym do wewnętrznej selektywnej radioterapii jest lipiodol znakowany ^{131}I , który też jest wstrzykiwany do tętnicy wątrobowej, a następnie gromadzony na drodze biernej (oleista substancja osiada w krętych naczyniach o małym przekroju) i czynnej (endocytoza) w nieprawidłowym unaczynieniu tętniczym guza [282]. Wybiórcze gromadzenie się radiofarmaceutyku i jego aplikacja ograniczona do jednego narządu umożliwiają stosowanie wyższych dawek promieniowania, korzystny profil toksyczności, a także możliwość łączenia z innymi metodami terapeutycznymi, na przykład z ograniczoną resekcją mięszu wątroby. Poważne działania uboczne stwierdza się u około 5% pacjentów leczonych lipiodolem ^{131}I oraz u 7% chorych po podaniu mikrosfer żywicznych – uzyskane wyniki są obiecujące [273]. Lipiodolu znakowanego jodem nie podaje się chorym z przerzutami do wątroby, gdyż preparat ten nie jest wychwytywany przez ten typ nowotworu, natomiast selektywna radioterapia z itrem jest skutecznie stosowana w tej grupie pacjentów w przypadku zmian rozsianych [111].

1.5. Metody obrazowe w ocenie odpowiedzi na leczenie

Od prawie 30 lat istnieją próby wypracowania wystandaryzowanych zasad oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów złośliwych, które byłyby dokładne, powtarzalne i spójne. Jednak wraz z upływem lat i postępem medycyny oraz wprowadzaniem nowoczesnych rodzajów terapii (np. czynników wpływających na angiogenezę nowotworów) rutynowo stosowane metody nie są wystarczająco czułe. Dlatego ciągle poszukuje się nowych metod, które nie tylko pozwolą określić efektywność leczenia po jego zakończeniu, ale także umożliwią przewidywanie jego skuteczności przed lub w trakcie terapii.

1.5.1. *Badania TK i MR*

Tomografia komputerowa jest najczęściej stosowaną techniką diagnostyczną w monitorowaniu skuteczności terapii nowotworów złośliwych wątroby. Według najnowszych wytycznych RECIST 1.1 jest najlepszą i najbardziej odtwarzalną metodą oceny odpowiedzi na leczenie, przy założeniu, że grubość warstwy nie przekracza 5 mm [115]. Ocena taka opiera się na porównaniu badań wykonanych przed i po lub w trakcie terapii. Badania muszą być przeprowadzone przy użyciu tych samych parametrów (dotyczy to zwłaszcza grubości warstwy), a wielkość guza powinna być analizowana w tych samych warunkach wzmocnienia kontrastowego lub wyłącznie przy jego braku. Wspomniana już odtwarzalność metody dotyczy także stosowania tych samych faz badania. W codziennej praktyce wypracowano zasadę, że wielkość nowotworów mierzy się zawsze w fazie, w której są najlepiej widoczne. Bogato unaczynione guzy wątroby ocenia się w fazie tętnicznej, a ubogo unaczynione zazwyczaj w fazie żyłnej.

W określonych sytuacjach możliwe jest użycie tomografii magnetyczno-rezonansowej (TMR) w warstwy o grubości nie większej niż 5 mm (identycznie jak w badaniu TK). Obrazowanie MR rutynowo wykorzystuje się do analizy efektywności leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego i w ramach prospektywnych badań klinicznych coraz częściej do oceny nowotworów wątroby.

Zgodnie z zaleceniami RECIST 1.1 ultrasonografii nie powinno się stosować do pomiaru ognisk nowotworowych w ramach badań porównawczych [115].

Problem unifikacji wyników badań istnieje w medycynie od jej początków, także od wielu lat prowadzi się próby ich standaryzacji. W 1981 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) ogłosiła kryteria radiologiczne odpowiedzi na leczenie w guzach litych, które opierały się na iloczynie dwóch prostopadłych pomiarów ogniska nowotworowego. W przypadku większej liczby zmian należało obliczyć sumę iloczynów dwóch prostopadłych wymiarów poszczególnych ognisk. Zasady wprowadzone przez WHO obowiązywały przez dwie dekady do 2000 roku, kiedy to opublikowano kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), według których pomiar ogniska nowotworowego dokonywany jest w jednym największym wymiarze. W celu uproszczenia, optymalizacji i standaryzacji systemu opracowano jego modyfikację RECIST 1.1, która ukazała się w 2009 roku [115] i aktualnie obowiązuje. Ostatnia zmiana RECIST opierała się na analizie wiarygodności i odtwarzalności systemu na podstawie bazy danych ponad 6500 pacjentów z 18 tysiącami ognisk nowotworowych, obserwowanymi w ramach prospektywnych badań klinicznych. Ustalono, że porównywalność pomiarów w badaniu TK można uzyskać dopiero w ogniskach nie mniejszych niż 10 mm, w związku z tym przyjęto tę wartość jako graniczną dla ognisk mierzalnych. Została także ściśle określona płaszczyzna pomiaru, która musi być zgodna z pierwotną płaszczyzną badania, co automatycznie wyklucza wykorzystywanie rekonstrukcji obrazu do określenia wielkości zmian ocenianych (ang. *target lesion*). Mimo że opracowane kryteria dotyczą guzów litych, znalazł się w nich zapis zezwalający na traktowanie zmian torbielowatych jako mierzalnych, ale wyłącznie w sytuacji, gdy ich nowotworowy charakter nie budzi wątpliwości. Natomiast w przypadku współistnienia ognisk nietorbielowatych zaleca się wybieranie do oceny tych ostatnich. Dopuszczenie, aby guzy torbielowe mogły być oceniane jako *target lesion*, jest jak najbardziej słuszne, gdyż niektóre przerzuty nowotworowe mają gęstości płynowe w badaniu TK, co

wynika bądź z zawartości śluzu (np. przerzuty z raka jajnika czy raka jelita grubego), bądź z rozległych obszarów martwicy.

Ze względu na coraz szersze stosowanie metod miejscowego niszczenia nowotworów, system RECIST 1.1 umożliwia uznanie ognisk poddanych uprzednio takiemu leczeniu lub zlokalizowanych w jego obrębie za „mieralne” w sytuacji, gdy doszło do ich jednoznacznej progresji.

System RECIST jest nieskuteczny w ocenie nowych leków „ukierunkowanych molekularnie”, które często nie wpływają na wielkość guza, a wywołują martwicę lub hamują angiogenezę. W tych przypadkach wyraźnie widoczna jest słaba korelacja odpowiedzi morfologicznej z wynikiem leczenia niektórych nowotworów, na przykład chłoniaków, mięsaków, pierwotnego raka wątroby, międzybłoniaka, nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors* – GIST) i glejaków o wysokim stopniu złośliwości [524]. I chociaż dodatkowych informacji dostarcza intensywność sygnału w badaniu MR czy gęstość w badaniu TK, nie są to wystarczające parametry.

W badaniu TK wzrost gęstości w trakcie leczenia nowotworów może być wynikiem odkładania się złogów wapnia (np. w przebiegu chemioterapii przerzutów nowotworowych) lub krwawienia do guza. Obniżenie gęstości ogniska nowotworowego najczęściej jest spowodowane przez powstające obszary martwicy w obrębie guza, co może być pozytywną reakcją na zastosowaną terapię.

Mechanizmy zmiany sygnału w obrębie nowotworu spowodowane leczeniem będą podobne w badaniu MR i TK. Krwawienie do guza objawi się wysokim sygnałem w obrazach T1-zależnych (methemoglobina). Zwapnienia mogą, chociaż nie muszą (w wykrywaniu zwapnień zdecydowanie czulsze jest badanie TK), być widoczne jako obniżenie sygnału w obrazach T2-zależnych. Natomiast obecność martwicy wpłynie na podwyższenie sygnału w obrazach T2-zależnych i obniżenie w obrazach T1-zależnych. W badaniu MR możliwe będzie wcześniejsze uchwycenie różnic w zawartości wody (poprzez protony w niej związane) niż w badaniu TK, a co się z tym wiąże, łatwiejsze rozpoznanie obrzęku i rozpadu w guzie. Jednak cała gama zachodzących procesów nadal jest niemożliwa do uwidocznienia w metodach opartych na „odwzorowaniu anatomicznym”.

Kryteria RECIST nie są przydatne w monitorowaniu miejscowej terapii pierwotnego raka wątroby ani w stosowaniu leków antyangiogennych czy antyproliferacyjnych [135, 237]. Rak wątrobowokomórkowy jest nowotworem silnie unaczynionym od gałęzi tętnicy wątrobowej, co objawia się intensywnym wzmocnieniem w fazie tętniczej. W wyniku efektywnego leczenia we wczesnym okresie dochodzi do zmniejszenia unaczynienia ogniska i powstawania martwicy, natomiast wielkość samego guza może się nie zmieniać lub nawet zwiększyć na skutek zmian odczynowych. Dlatego Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (ang. *European Association for the Study of the Liver* – EASL) opracowało własne wytyczne oceny skutków leczenia HCC na podstawie wzmocnienia sygnału tego guza w badaniu dynamicznym TK lub MR. Odpowiedź całkowita (ang. *complete response* – CR) przejawia się całkowitym brakiem obszarów wzmocnienia w badaniach dynamicznych (całkowita martwica guza). Za odpowiedź częściową (ang. *partial response* – PR) uznaje się zmniejszenie obszarów wzmocnienia minimum o połowę wartości wyjściowej (częściowa martwica guza). O progresji choroby (ang. *progression of disease* – PD) świadczy wzrost wymiarów zmian mierzalnych minimum o 25% lub pojawienie się nowych zmian. Natomiast stabilizację procesu (ang. *stabilization of disease* – SD) rozpoznaje się w sytuacji, gdy nie ma cech typowych dla PR ani PD.

Pierwotny rak wątroby nie jest jedynym przykładem nowotworu, dla którego stworzono odrębne zasady określające efekt terapii. Już w 1990 roku Macdonald [328] opracował własne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie glejaków mózgu o wysokiej złośliwości. Później kryteria te zostały zastąpione przez system RANO (ang. *Response Assessment In Neuro-Oncology*) [531], natomiast do monitorowania leczenia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego stosowane są kryteria Choi [82].

W przypadku wielu typów nowotworów kryteria RECIST nie są przydatne do oceny skuteczności najnowszych rodzajów systemowej lub miejscowej terapii. Wobec trudności ze znalezieniem cech morfologicznych, różnicujących żywe komórki od zmienionych martwiczko, poszukuje się różnic opisujących ich funkcje życiowe. Możliwość takiej oceny stwarza współczesna radiologia.

1.5.2. Obrazowanie dyfuzji w badaniu MR

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie wykorzystaniem techniki dyfuzji w onkologii, co widać w coraz większej liczbie publikacji poświęconych tym zagadnieniom [174, 389, 465]. Nie ma jednak wypracowanego jednolitego standardu badania DWI, sposobu oceny obrazu ani stosowanej nomenklatury, a autorzy uzyskują różne, często sprzeczne wyniki. Próbę usystematyzowania tego zagadnienia podjęto podczas spotkania 100 ekspertów z różnych dziedzin medycyny, do którego doszło 3 maja 2008 roku w Toronto w trakcie Zgromadzenia Międzynarodowego Towarzystwa Rezonansu Magnetycznego w Medycynie. Konferencja ta była sponsorowana przez *National Cancer Institute* (NCI) i miała na celu podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat roli obrazowania zależnego od dyfuzji w onkologii oraz osiągnięcie porozumienia w sprawie wykorzystania DWI jako biomarkera choroby nowotworowej. W czasie tego spotkania ustalono, że istnieje pilna konieczność sprawdzenia przydatności tego obrazowania w ramach ściśle określonych badań klinicznych oraz dodania sekwencji DWI do istniejących już protokołów diagnostycznych. Zalecono porównanie wyników badania DWI z oceną histopatologiczną tkanki nowotworowej przed, po i w trakcie leczenia oraz korelację ze wskaźnikami przeżycia w różnych typach nowotworów w celu wyznaczenia ewentualnych czynników prognostycznych. Ekspertki stwierdzili, że istnieje realna szansa przekształcenia obrazowania zależnego od dyfuzji w klinicznie cenne narzędzie diagnostyczne, mogące mieć znaczenie dla postępu leczenia oraz rozwoju nowych leków przeciwnowotworowych. Specjaliści z różnych dziedzin medycyny wyrazili opinię, że DW-MRI może być przydatny na różnych etapach choroby nowotworowej – od wykrycia zmiany, poprzez rozpoznanie, określenie stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie, do oceny nawrotu guza. Przy stosowaniu nowoczesnych metod terapeutycznych powstają zasadnicze pytania jest, czy leczenie daje wymierne efekty, które można zmierzyć w sposób wiarygodny i powtarzalny oraz jakie potencjalne skutki biologiczne ono wywołuje. Odpowiedzi na te pytania może dać technika DWI i fakt ten tłumaczy jej rosnącą popularność. Istnieją próby wykorzystania tego obrazowania w monitorowaniu leczenia [113, 265, 373] oraz w różnicowaniu żywych guzów od zmienionych martwiczko (np. w nieleczonym mięsaku kościopochodnym) [278].

Ponieważ śmierć komórkowa i zmiany naczyniowe mogą poprzedzać zmiany morfologiczne wyrażone między innymi wielkością guza, technika DWI posiada teoretycznie potencjalne możliwości oceny wyników leczenia, działającego zarówno na angioge-

nezę, jak i indukującego apoptozę [174, 398, 503]. W większości badań klinicznych sukces leczenia nowotworów złośliwych objawiał się wzrostem wartości ADC. Szybszą dyfuzję mikrocząsteczek wody odnotowano w przypadku skutecznej terapii różnych rodzajów histologicznych nowotworów złośliwych o różnej lokalizacji, na przykład w raku piersi [407, 543], pierwotnych i wtórnych nowotworach wątroby [224, 499], mięsach kości [511] i nowotworach mózgu [339]. Kolejnym problemem diagnostycznym jest odróżnienie zmian łagodnych indukowanych terapią od przetrwałego procesu nowotworowego. Z taką koniecznością radiolog i klinicysta stykają się często w nowotworach mózgu czy głowy i szyi leczonych naświetlaniem – w standardowych badaniach obrazowych trudno rozpoznać martwicę popromienną od resztkowego guza [555]. Technika DWI ułatwia takie różnicowanie na podstawie wartości ADC – większa dyfuzja wynika ze zwiększenia przestrzeni pozakomórkowej wskutek obecności zewnątrzkomórkowego (naczyniopochodnego) obrzęku po radioterapii, natomiast restrykcja dyfuzji może być efektem czynnego procesu rozrostowego. W tym przypadku obrazowanie zależne od dyfuzji ma przewagę nad pozytonową tomografią emisyjną (ang. *positron emission tomography* – PET), gdzie często we wczesnym okresie po radioterapii obserwuje się zwiększony wychwyty 5-fluorodeoksyglukozy, co jest przyczyną fałszywie pozytywnych wyników [174]. Wybór wartości b ma zasadnicze znaczenie w analizie takiej odpowiedzi. Wraz ze spadkiem wartości czynnika b wzrasta wpływ perfuzji na wypadkową wartość ADC [284].

Biomarkery to ważne narzędzia umożliwiające wykrywanie i charakterystykę nowotworów, jak również monitorowanie odpowiedzi na leczenie [437]. Szybki rozwój technologiczny w dziedzinie metod obrazowania wymaga systematycznej weryfikacji ich użyteczności klinicznej. Obecnie prowadzone są badania na modelach zwierzęcych i w grupie chorych, u których oprócz standardowo stosowanych metod oceny uwzględnia się także obrazowanie zależne od dyfuzji. Tematyka ta została także podjęta przez autorke niniejszej pracy.

1.5.3. Obrazowanie perfuzji tkankowej

Obrazowanie perfuzji tkankowej to nowa technika stosowana w badaniach TK i MR, która polega na wizualizacji hemodynamiki tkanek i narządów. Jest to rodzaj badania dynamicznego po podaniu środków kontrastujących dożylnie ze strzykawki automatycznej, w którym mierzony jest napływ i odpływ środka kontrastującego w łożysku naczyniowym w funkcji czasu [239]. Metoda ta umożliwia ilościową ocenę krążenia poprzez określenie zmian gęstości tkankowej podczas przepływu środka kontrastującego przez łożysko naczyniowe badanych struktur. Pomiar miejscowej perfuzji przeprowadza się przy zastosowaniu takich parametrów przepływu krwi, jak: objętość krwi (ang. *blood volume* – BV), przepływ krwi (ang. *blood flow* – BF), średni czas przejścia (ang. *mean transit time* – MTT), współczynnik przepuszczalności naczyń (ang. *permeability surface* – PS) [329]. Objętość krwi odpowiada całkowitej objętości krwi w łożysku naczyniowym w badanym obszarze; mianowana jest w ml/100 g tkanki. Przepływ krwi to objętość krwi przepływającej przez dany obszar w jednostce czasu; wartość ta wyrażana jest w ml/100 g/min i obliczana na podstawie stosunku objętości krwi do średniego czasu przejścia ($BF = BV/MTT$) [329]. Średni czas przejścia to czas, jakiego potrzebuje krew na przebycie drogi przez łożysko naczyniowe (mianowana w sekundach). Średni

czas przejścia jest ilorazem przepływu krwi i objętość krwi ($MTT = BF/BV$) [83]. Współczynnik przepuszczalności naczyń określa przepuszczalność naczyń dla środka kontrastującego przedostającego się z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do zewnątrznaczyniowej. Wszystkie wymienione parametry mogą być zobrazowane w postaci kolorowych map perfuzji lub określone liczbowo w obszarze poddanym analizie – regionie zainteresowania (ang. *region of interest* – ROI).

Początkowo metoda perfuzji była wykorzystywana głównie w diagnostyce i monitorowaniu chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, w celu określenia obszaru nieodwracalnego niedokrwienia i obszaru niedokrwienia odwracalnego (tzw. penumbry). W ciągu ostatnich kilku lat trwają intensywne badania nad zastosowaniem w onkologii perfuzji do oceny stopnia nasilenia angiogenezy oraz jej zmian wskutek terapii. Różnice w perfuzji przed i po leczeniu inhibitorami angiogenezy oraz innymi metodami, które prowadzą do martwicy w obrębie nowotworów, mogą być przydatnym wskaźnikiem skuteczności leczenia.

W przebiegu nowotworzenia naczyń w obrębie ognisk nowotworowych powstają nieprawidłowe naczynia, których ściana jest bardziej przepuszczalna, także dla środków kontrastujących, niż w prawidłowych tkankach. Po dożylniej iniekcji środków kontrastowych intensywne, wczesne wzmocnienie oraz szybkie przemijanie tego zjawiska mogą świadczyć o aktywnym procesie nowotworowym i jego złośliwości.

W pierwotnym raku wątroby, który jest nowotworem bogato unaczynionym z intensywnym nowotworzeniem naczyń, stwierdza się wzrost większości wskaźników perfuzji w porównaniu z otaczającym mięszem wątroby. Dochodzi do wzrostu przepływu krwi (BF), co jest ilościowym wskaźnikiem obecności przetok w obrębie guza. Stwierdza się także większą objętość krwi w łożysku naczyniowym guza w porównaniu z łożyskiem wątroby, a BV jest ilościowym wskaźnikiem nowotworzenia naczyń [205]. Średni czas przejścia jest jedynym parametrem, który ulega obniżeniu w tym typie nowotworu, gdyż jest ilościowym wskaźnikiem obecności nieprawidłowych, niskooporowych naczyń. Naczynia w raku wątrobowokomórkowym mają zwiększoną przepuszczalność, co wyraża się wzrostem współczynnika przepuszczalności naczyń. Wzrasta także wartość wątrobowej frakcji tętniczej (ang. *hepatic artery fraction* – HAF) bez istotnych zmian frakcji wrotnej, co skutkuje brakiem równowagi pomiędzy perfuzją w fazie tętniczej i wrotnej [239]. Wzrost perfuzji tętniczej można przedstawić na kolorowych mapach perfuzji, które zwiększają czułość wykrywania małych HCC oraz wyraźniej przedstawiają różnice w przepływie tętniczym i wrotnym.

Perfuzję w ocenie odpowiedzi na leczenie zastosowano do monitorowania skuteczności chemoembolizacji przez tętniczej u chorych z HCC i przerzutami do wątroby, gdzie porównywano wyjściowe parametry perfuzji i te po leczeniu [83, 205, 542]. W przypadku regresji zmian stwierdzono spadek BV i BF, co wynikało z redukcji unaczynienia. W zmianach, w których osiągnięto stabilizację, nie zanotowano różnic w stosunku do badania wyjściowego. O progresji świadczył wzrost wskaźników perfuzji – głównie BV i BF.

Stwierdza się także zmiany w perfuzji u chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby. W marskiej wątrobie zanotowano wzrost przepływu tętniczego i spadek przepływu wrotnego, zaś stopień zaburzeń perfuzji odzwierciedla nasilenie ciężkości uszkodzenia wątroby [268, 325]. Ponadto wykazano, że średni czas przejścia w mięszu wątroby u chorych z marskością i masywnymi przerzutami do wątroby jest krótszy niż u zdrowych osób. Pierwsze wyniki dotyczące zastosowania perfuzji tkankowej w onkolo-

gii są obiecujące, niemniej nadal wymagają intensywnych badań w celu standaryzacji metody.

1.5.4. Pozytonowa tomografia emisyjna

Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography* – PET) znajduje coraz szersze zastosowanie w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia różnych nowotworów.

Włączenie tomografii komputerowej do czynnościowego obrazowania, jakim jest PET (PRT/TK), zwiększa dokładność metody poprzez lepsze odwzorowanie anatomiczne.

Badanie to polega na rejestracji przez specjalne kamery emisji fotonów (wysokoenergetycznych – 511 keV) promieniowania elektromagnetycznego, uzyskanego w wyniku zderzenia pozytonów i elektronów. Pozytony pochodzą z radioaktywnego związku (tzw. znacznika), który podaje się pacjentowi przed badaniem. Po emisji pozytonu dochodzi do anihilacji pary pozyton-elektron i kolejnej emisji dwóch fotonów promieniowania o identycznej energii 511 keV, o tym samym kierunku i przeciwnych zwrotach. Informacja zostanie zarejestrowana, jeśli czujniki detektora równocześnie wykryją oba fotony promieniowania gamma [554]. Znając umiejscowienie w ciele ludzkim tego znacznika, komputer przedstawia mapę jego rozkładu.

Obecnie F-18-fluorodeoksyglukoza (FDG) jest najczęściej stosowanym znacznikiem, używanym w onkologii i w innych dziedzinach medycyny, takich jak neurologia i kardiologia. Przy jej wykorzystaniu wykonuje się około 95% procedur. Znacznik ten zawiera cząsteczkę glukozy z zastąpioną 1 grupą hydroksylową atomem fluoru (^{18}F). Białka transportujące glukozę umożliwiają wnikięcie FDG do komórki, a degradacja FDG w komórce dochodzi tylko do drugiego etapu (FDG-6-fosforanu) i na nim się zatrzymuje [512]. Metabolizm glukozy w większości tkanek nowotworowych jest podwyższony, co przejawia się wzrostem wychwytu znakowanej glukozy przez komórki. Badanie PET/TK polega na zobrazowaniu rozkładu znacznika względem struktur anatomicznych i jest wykonywane na czczo, aby zwiększyć zapotrzebowanie na glukozę, oraz w spoczynku, by ograniczyć wychwyt przez mięśnie.

Jednym z podstawowych wskazań do badania FDG-PET są chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze. Metoda ta w tych przypadkach cechuje się wysoką skutecznością w wykrywaniu zmienionych chorobowo węzłów chłonnych i zmian pozawęzłowych oraz w ocenie stopnia zaawansowania. Na podstawie diagnostyki PET u 30% chorych z chłoniakami nieziarniczymi [206] i u 25% pacjentów z chorobą Hodgkina [198] doszło do zmiany postępowania terapeutycznego, powziętego na podstawie badania TK i innych technik obrazowych. Badanie FDG-PET jest wykorzystywane w ocenie odpowiedzi na leczenie u chorych z chłoniakami, chociaż nie określono jeszcze, w jakim okresie po zakończeniu chemioterapii należy standardowo je przeprowadzać [213]. Wychwyt znacznika w badaniu kontrolnym przemawia za niepowodzeniem leczenia, natomiast brak wychwytu przy widocznych zmianach w TK sugeruje obecność martwicy i nieaktywny proces [78].

Sztandarowym zastosowaniem klinicznym diagnostyki FDG-PET jest rak płuca. Badanie to może być wykorzystywane w różnicowaniu pojedynczych guzków płuca – łagodnych i złośliwych, chociaż ujemny wynik PET nie upoważnia do odstąpienia od

dalszych badań [131]. Badanie PET jest także zalecane w ocenie zaawansowania raków niedrobnokomórkowych, głównie w zakresie śródpiersia [37], gdzie jego czułość jest wyższa niż TK, oraz w wykrywaniu nieoczekiwanych przerzutów odległych, które stwierdza się nawet u 20% chorych [128, 327]. Pozytonowa tomografia emisyjna umożliwia przewidywanie wyniku leczenia i czasu przeżycia u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [119, 129], a także ułatwia wykrywanie guza resztkowego po zakończonej terapii na podstawie zdolności do oszacowania jego żywotności wyrażonej zdolnością wychwytu FDG.

Wykazano także przydatność kliniczną pozytonowej tomografii emisyjnej w diagnostyce i planowaniu terapii u chorych ze złośliwymi nowotworami obszaru głowy i szyi oraz jej przewagę nad obrazowaniem metodą TK i MRI w ocenie stopnia zaawansowania tych nowotworów. Badanie FDG-PET jest czulsze (82 - 87%) i bardziej swoiste (94 - 100%) w wykrywaniu przerzutów w węzłach chłonnych [122] w porównaniu z badaniem TK oraz w rozpoznawaniu nawrotu raka płaskonabłonkowego tego obszaru [303].

U chorych z rakiem jelita grubego dość często przeprowadza się badania PET głównie w celu oceny obecności przerzutów w wątrobie lub innych odległych o lokalizacji pozawątrobowej. Nie zaleca się PET jako badanie pierwszego rzutu do wykrywania ogniska pierwotnego raka jelita grubego. Natomiast jego przydatność znacznie wzrasta u chorych z podejrzeniem wznowy na podstawie podwyższonego stężenia antygenu rakowo-płodowego (ang. *carcino-embryonic antigen* – CEA) przy braku cech nawrotu w badaniach morfologicznych, takich jak TK i MRI lub w sytuacjach, gdzie konieczne jest różnicowanie zmian łagodnych wywołanych leczeniem (np. radioterapią) od miejscowego rozrostu guza. U prawie 30% pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu na podstawie tego badania zmieniono planowaną terapię [191].

Zaleca się także wykorzystanie obrazowania FDG-PET u pacjentek z podejrzeniem wznowy raka jajnika w przypadkach stwierdzenia wzrostu markera biologicznego Ca-125 i ujemnych wyników badań USG, TK lub MRI. Czułość i swoistość tej metody w rozpoznawaniu wznowy oscyluje w granicach 90% [180]. Technika ta może być stosowana w ocenie wznowy miejscowej u kobiet z rakiem szyjki macicy leczonych radioterapią, a także w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych.

Natomiast w nasieniakach jądra (ale nie potworniakach) zaobserwowano przydatność tej metody w ocenie stopnia zaawansowania oraz w wykrywaniu guza resztkowego i wznowy (w tym węzłowej) po leczeniu [43, 45].

U chorych z czerniakiem FDG-PET jest przydatną metodą w określeniu stopnia zaawansowania i w kwalifikacji do leczenia operacyjnego pojedynczego przerzutu (wykluczenie zmian rozsianych). Na podstawie tego badania zmieniono strategię postępowania u 22% chorych [458].

Obrazowanie mięsaków tkanek miękkich przy wykorzystaniu metody PET może być uzasadnione w rozpoznawaniu wznowy miejscowej lub w wyznaczeniu miejsca biopsji, a także w różnicowaniu zmian o niskiej i wysokiej złośliwości [44].

Badanie FDG-PET może okazać się badaniem ostatniej szansy, pozwalającym na wykrycie nowotworu złośliwego o nieznannej lokalizacji pierwotnej. Metoda ta umożliwia rozpoznanie 25 - 41% pierwotnych guzów, niewidocznych w innych metodach obrazowych, oraz 27 - 37% niewykrytych innych przerzutów [439, 463].

Wskazania do stosowania FDG-PET w przypadku raka piersi i stercza są ograniczone, podobnie jak w raku nerki i raku wątrobowokomórkowym.

Badania czynnościowe, między innymi takie jak FDG-PET, nie są zalecane przez system RECIST do oceny odpowiedzi na leczenie ze względu na brak standaryzacji.

Wyjątkiem jest zastosowanie FDG-PET do rozpoznawania progresji choroby w przypadku pojawienia się nowych ognisk [115]. Stanowisko to wydaje się dyskusyjne ze względu na możliwość ilościowej oceny pomiaru wychwytu glukozy, a zintegrowany system PET/TK umożliwia dokładną lokalizację patologii.

Wiele czynników wpływa na metabolizm glukozy w masie guza, a intensywność wychwytu znakowanej glukozy nie jest jedynym wskaźnikiem złośliwości procesu, niemniej można założyć, że spadek wykorzystania glukozy po leczeniu przeciwnowotworowym wiąże się z obniżeniem liczby żywych komórek lub ze zmniejszeniem ukrwienia. Natomiast zwiększenie zużycia glukozy wynika ze wzrostu objętości nowotworu.

Badanie PET, poprzez pomiar standardowej wartości wychwytu (ang. *standardized uptake value* – SUV), umożliwia ilościową ocenę zmiany intensywności metabolizmu glukozy pod wpływem terapii. Ta zasada została wykorzystana przy tworzeniu nowego systemu oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych w badaniu PET (ang. *PET Response Criteria in Solid Tumors* – PERCIST) [524].

Według tego systemu o całkowitej odpowiedzi (CR) świadczy ustąpienie wszystkich metabolicznie czynnych ognisk. Częściowa odpowiedź (PR) wyrażona jest obniżeniem SUV o minimum 30% i o 0,8 jednostek pomiędzy zmianami o największym wychwycie (niekoniecznie tymi samymi). O progresji choroby (PD) należy wnioskować, gdy obserwowany jest wzrost SUV o minimum 30% i o 0,8 jednostek pomiędzy zmianami lub gdy widoczne są nowe ogniska albo całkowita glikoliza zmian jest większa o 75%. Natomiast stabilizację procesu (SD) rozpoznaje się w sytuacji, gdy nie ma cech typowych dla PR ani PD.

Monitorowanie odpowiedzi na leczenie za pomocą FDG-PET u chorych z przerzutami raka jelita grubego wydaje się możliwe do zastosowania w przyszłości [120]. Jak dotąd nie uzyskano wystarczających danych, aby rekomendować takie wykorzystanie tej techniki. Zaakceptowano natomiast rokowniczą wartość tej metody u chorych z chłoniakami, ale nie opracowano standardu modyfikacji terapii poprzez na przykład dobór dawki naświetlania [230]. Aktualnie analizowana jest przydatność FDG-PET w monitorowaniu efektu leczenia chorych z rakiem piersi, płuca, czerniaka czy nowotworów obszaru głowy i szyi, przełyku, jelita grubego i mięsaków [121]. Prawdopodobnie w niedalekiej przyszłości markerem skuteczności leczenia nowotworów złośliwych nie będzie odpowiedź morfologiczna wyrażona wielkością zmiany, ale biologiczna – oparta na procesach komórkowych, o czym świadczą obiecujące wyniki uzyskane w ocenie efektów terapii ukierunkowanej molekularnie [42]. Już dzisiaj w niektórych ośrodkach wykorzystuje się FDG-PET do planowania radioterapii i modyfikacji jej zakresu.

Chociaż ^{18}F -FDG jest wychwytywana przez większość procesów złośliwych, nie stwierdza się znaczącego wzrostu gromadzenia się tego znacznika w takich nowotworach, jak na przykład rak prostaty, rak wątrobowokomórkowy czy rak nerki. Dlatego opracowano inne radiofarmaceutyki, które są w stanie poprawić czułość i swoistość oceny PET lub uzupełnić wyniki uzyskane na podstawie badania ^{18}F -FDG-PET.

Przykładem takiego związku jest ^{11}C -cholina, która jest prekursorem biosyntezy fosfolipidów błony komórkowej (np. fosfatydylocholina) i których synteza wzrasta w tkance nowotworowej [411]. Znacznik ten znajduje głównie zastosowanie w monitorowaniu skutków leczenia operacyjnego (radykałnej prostatektomii) lub zastosowania radioterapii u chorych z rakiem prostaty, zwłaszcza gdy wzrasta stężenie PSA w surowicy krwi [64]. Jest czułym znacznikiem w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych i zmian pozawęzłowych oraz nawrotów miejscowych raka prostaty [48, 101].

Kolejnym radiofarmaceutykiem stosowanym do oceny odpowiedzi na leczenie jest metionina znakowana węglem (^{11}C -metionina). Jest ona niezbędnym aminokwasem wykorzystywanym w metabolizmie białek i transporcie aminokwasów. Procesy te wzrastają w komórkach nowotworowych w wyniku zwiększonej aktywności proliferacji [187]. Metioninę wykorzystuje się głównie w diagnostyce nowotworów mózgu. Jej podstawową zaletą w stosunku do F-18-fluorodeoksyglukozy jest brak jej wychwytu przez prawidłową tkankę mózgową oraz stosunkowo niewielkie gromadzenie się w zmianach łagodnych, jak na przykład w martwicy, obrzęku, włóknieniu. Metodę PET z zastosowaniem ^{11}C -metioniny wykorzystuje się do wykrywania guzów mózgu, oceny ich stopnia złośliwości, rozpoznania wznowy miejscowej oraz różnicowania przetrwałego procesu nowotworowego ze zmianami indukowanymi terapią [241, 509].

18F-dihydroxyfenylalanina (18F-DOPA) została wprowadzona jako marker wychwytu dopaminy do obrazowania metabolizmu w zwojach podstawy mózgu, do wykrywania guzów neuroendokrynych, neuroblastycznych i chromochłonnych [26, 125, 144]. Uzasadnieniem dla obrazowania PET z użyciem 18F-DOPA w rakach neuroendokrynych jest zdolność do gromadzenia L-DOPA jako prekursora dopaminy w szlaku katecholamin przez te guzy.

Guzy neuroendokryne w błonie komórkowej posiadają receptory dla somatostatyny. Aktualnie odkryto pięć podtypów receptorów somatostatyny: SSTR1-5. SSTR2, SSTR3 i dwie odmiany SSTR5, które ulegają nadekspresji w 80 - 90% przypadków raków neuroendokrynych [40]. Scyntygrafia receptorowa (oktreoskan) jest „złotym standardem” w wykrywaniu i ocenie stopnia zaawansowania guzów neuroendokrynych, ale ostatnio zostały opracowane nowe znaczniki receptorów somatostatyny, które można wykorzystywać w diagnostyce PET. Należy do nich analog somatostatyny znakowany promieniotwórczym izotopem galu (^{68}Ga -DOTA-peptyd). W literaturze badanie PET ze znacznikiem ^{68}Ga -DOTA ocenia się jako doskonałą metodę w obrazowaniu guzów neuroendokrynych, a zwłaszcza w wykrywaniu pierwotnych lokalizacji nieznanego pochodzenia nowotworów u pacjentów z jawnymi przerzutami [418]. Ponadto PET z ^{68}Ga -DOTA-peptydem umożliwia odpowiednią kwalifikację do leczenia radioizotopowego, poprzez dostarczenie informacji na temat wychwytu znacznika i ekspresji receptora.

Octan znakowany węglem (^{11}C -octan) jest znacznikiem, który działa dwukierunkowo. Wykorzystywany jest do syntezy cholesterolu i kwasów tłuszczowych, a następnie wbudowywany do błony komórkowej oraz bierze udział w przemianie energii w cyklu Krebsa [445]. W praktyce klinicznej ^{11}C -octan-PET służy do obrazowania raków prostaty i pierwotnego raka wątroby. Znajduje zastosowanie głównie do wykrywania wysoko zróżnicowanych form HCC, które zwykle wykazują niski wskaźnik wychwytu FDG ze względu na niewielki metabolizm glukozy w porównaniu z mięszem wątroby [200, 209]. Jest znacznikiem od niedawna stosowanym w diagnostyce wątroby i z czasem może być wykorzystywany do monitorowania leczenia pierwotnego raka wątroby.

Współczesna onkologia szuka odpowiedzi na pytania o stopień niedotlenienia i zdolność do metabolizmu tlenu w tkance nowotworowej, między innymi za pomocą obrazowania czynnościowego, jakim jest PET. Informacje te mogą mieć ogromny wpływ na wybór właściwej terapii. Powszechnie wiadomo, że reakcja nowotworu na leczenie jest ściśle związana z poziomem utlenowania guza i niedotlenienia tkanek [297]. Pierwszym znacznikiem utlenowania guza wprowadzonym do obrazowania PET był 18F-fluoromisonidazol (18F-FMISO). Początkowo wykorzystywany głównie do obrazowania niedokrwienia mięśnia sercowego, z czasem znalazł zastosowanie w onko-

logii do diagnostyki nowotworów płuca, mózgu, głowy i szyi [184, 423]. Jest czułym markerem zmian litycznych i sklerotycznych, zaś w przyszłości może służyć do oceny martwicy spowodowanej leczeniem przeciwnowotworowym.

W ostatnich latach obserwuje się stale rosnące zainteresowanie pozytonową tomografią emisyjną i nowymi radiofarmaceutykami wykorzystywanymi w obrazowaniu molekularnym, jednak najszersze zastosowanie w diagnostyce onkologicznej nadal ma FDG-PET, w tym w ocenie wtórnych nowotworów wątroby. Badanie FDG-PET może ułatwić podjęcie decyzji terapeutycznych, szczególnie w sytuacji, gdy wyniki pozostałych badań są sprzeczne.

2. CEL PRACY

Celem pracy jest ocena w badaniu MR zmian współczynnika dyfuzji nowotworów wątroby leczonych ablacją prądem o wysokiej częstotliwości.

Cele szczegółowe:

1. Analiza wpływu ablacji termicznej na dyfuzję wody w tkance nowotworowej.
2. Ocena roli współczynnika dyfuzji w przewidywaniu skutków leczenia nowotworów wątroby.
3. Ustalenie przydatności obrazowania dyfuzji tkankowej w ocenie odpowiedzi na zastosowaną terapię 24 godziny i 6 tygodni po zabiegu.
4. Wyznaczenie możliwych do zidentyfikowania w obrazowaniu dyfuzji czynników wpływających na skuteczność leczenia metodą ablacji termicznej u chorych z nowotworami wątroby, w tym na odległe wyniki tej terapii.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Materiał

U 97 chorych z nowotworami wątroby zakwalifikowani do leczenia metodą przezskórnej ablacji prądem o wysokiej częstotliwości wykonano badanie MR rozszerzone o sekwencje dyfuzji. Dwie osoby wyłączono z dalszej analizy ze względu na obecność artefaktów, uniemożliwiających ocenę obrazów DWI.

Badaną grupę stanowi 95 chorych z nowotworami pierwotnymi i wtórnymi wątroby, którzy zostali poddani terapii metodą ablacji termicznej w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (dawnej Akademii Medycznej w Gdańsku) w okresie od 15 września 2004 do 30 grudnia 2007 roku i u których przeprowadzono trzykrotnie obrazowanie MR zależne od dyfuzji.

Badanie to było finansowane w ramach dwóch grantów KBN nr 2 P05B 095 27 oraz nr 2 P05B 008 i uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej AMG (NKEBN/874/2004 i NKEBN/875/2004).

Kryteria włączenia chorych do grupy badanej obejmowały:

1. Obecność metachronicznych przerzutów w wątrobie o średnicy większej od 10 mm u pacjentów z histologicznie rozpoznany gruczolakorakiem jelita grubego lub stwierdzenie raka pierwotnego wątroby o średnicy większej od 10 mm, potwierdzonego badaniem histopatologicznym.
2. Dyskwalifikacja pacjentów z zabiegu operacyjnego.
3. Zakwalifikowanie chorych do leczenia metodą ablacji prądem o wysokiej częstotliwości.
4. Pierwszy zabieg ablacji termicznej u danego chorego (nie stosowano wcześniej mało inwazyjnych metod leczniczych u chorych).
5. Dobra widoczność zakwalifikowanych do termoablacji nowotworów wątroby w badaniu USG, umożliwiająca przeprowadzenie przezskórnej ablacji pod kontrolą ultrasonograficzną.
6. Położenie ognisk, umożliwiające wykonanie zabiegu (brak przylegania ognisk do okrężnicy i do ściany żołądka [428]).
7. Wyrażenie zgody przez pacjenta na udział w badaniu.
8. Brak przeciwwskazań do badania MR.

Przeciwwskazania bezwzględne i względne do badania MR dotyczą następujących chorych:

1. Po wszczepieniu rozrusznika serca.
2. U których podłączono lub wszczepiono defibrylatory, elektrody dosercowe, implanty ślimaka, pompy infuzyjne, stymulatory wzrostu kości i inne urządzenia uruchomiane elektrycznie, elektronicznie lub mechanicznie.
3. Po zabiegach neurochirurgicznych z klipsami z metali ferromagnetycznych na naczyniach mózgowych.
4. Z ciałami metalicznymi w obrębie oczodołu.
5. Z klaustrofobią.

6. Niepokojnych.
7. Z ruchami mimowolnymi.
8. Z chorobą psychiczną.
9. W ciężkim stanie ogólnym.

Zasady kwalifikacji do leczenia metodą ablacji prądem o wysokiej częstotliwości:

1. Obecność przerzutów z gruczolakoraka jelita grubego lub ognisk HCC w wątrobie.
2. Liczba ognisk nie większa niż 5.
3. Co najmniej 30% nie zajętego przez nowotwór mięszu wątroby.
4. Wielkość pojedynczego ogniska mniejsza niż 10 cm.
5. Brak możliwości leczenia resekcyjnego, wynikającego z:
 - położenia zmian w obu płatach wątroby;
 - położenia niekorzystnego dla resekcji;
 - ogólnych przeciwwskazań do zabiegu resekcyjnego;
 - braku zgody chorego na operację [553].

Kryteria wyłączenia chorych z badania:

1. Brak zgody na dalszy udział w badaniu.
2. Zły stan ogólny chorego.
3. Obecność artefaktów uniemożliwiających ocenę sekwencji DWI wykonanego badania MR.

W badanej grupie wśród 95 osób z chorobą nowotworową było 38 kobiet i 57 mężczyzn w wieku 25 - 83 lata (wartość średnia 65,5 lat, mediana 68). Grupy były jednorodne pod względem wieku.

U chorych tych łącznie stwierdzono 183 ogniska większe od 10 mm zakwalifikowane do leczenia metodą ablacji prądem o wysokiej częstotliwości (tabela 1).

Chorych z grupy badanej podzielono na dwie podgrupy: pierwsza (grupa Meta) obejmowała 56 pacjentów ze 115 przerzutami do wątroby z raka jelita grubego; do drugiej (grupa HCC) zaliczono 39 osób z 68 ogniskami raka wątrobowokomórkowego.

Tabela 1. Charakterystyka grupy klinicznej – liczba chorych i ognisk
 Table 1. Characteristics of groups – the number of patients and tumors

Chorzy <i>Patients</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	Odsetek chorych <i>Percentage of patients</i>	Liczba ognisk <i>Number of tumors</i>	Odsetek ognisk <i>Percentage of tumors</i>
Grupa Meta <i>Meta group</i>	56	58,9%	115	63,4%
Grupa HCC <i>HCC group</i>	39	41,1%	66	36,6%
Cała grupa <i>Whole group</i>	95	100,0%	183	100,0%

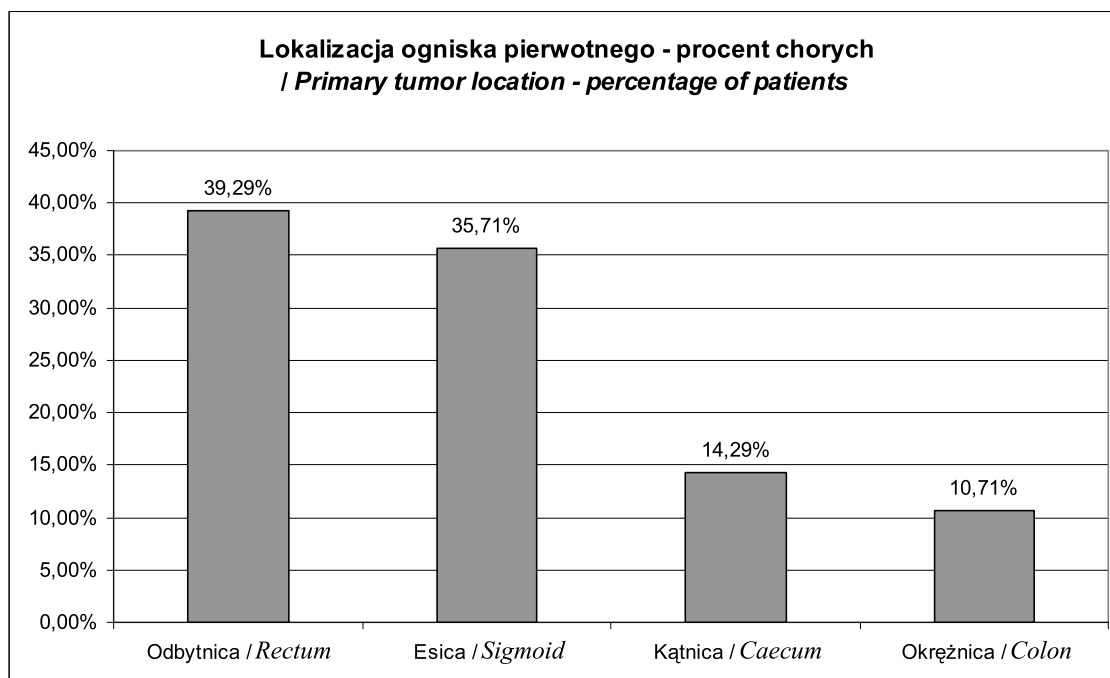
3.1.1. Chorzy z przerzutami gruczolakoraka jelita grubego do wątroby

W grupie Meta było 35 mężczyzn i 21 kobiet w wieku od 43 do 83 lat (mediana 69 lat). Strukturę wieku i płci w tej grupie przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Struktura wieku i płci w grupie Meta
Table 2. Patient's age and sex' distribution in Meta group

Płeć <i>Gender</i>	Średnia wieku (przedział wieku) <i>Mean age</i> <i>(age range)</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>
Kobiety <i>Female</i>	66 (46 - 83)	21
Mężczyźni <i>Male</i>	68 (43 - 83)	35
Razem <i>Total</i>	67 (43 - 83)	56

W grupie Meta z znalazło się 22 chorych z rakiem jelita grubego zlokalizowanym w odbytnicy, 20 pacjentów z rakiem esicy, u pozostałych osób nowotwór mieścił się w kątnicy i okrężnicy (ryc. 1).



Rycina 1. Lokalizacja ogniska pierwotnego nowotworu u chorych w grupie Meta
Figure 1. Distribution of the primary tumor location in patients in Meta group

U chorych stwierdzono od 1 do 5 przerzutów w wątrobie (średnio 2 ogniska). Wszystkie przerzuty w wątrobie pojawiły się po zaopatrzeniu jelita grubego (przerzuty metachroniczne). Czas, jaki upłynął od usunięcia ogniska pierwotnego do termoablacji, wynosił od 3 do 70 miesięcy (średnio 22 miesiące).

Do rozpoznania metachronicznych przerzutów w wątrobie przyjęto kryteria radiologiczne, uznając za ogniska metastatyczne wszystkie zmiany lite w wątrobie, które pojawiły się w okresie pooperacyjnym i nie były widoczne w poprzednio wykonanych badaniach obrazowych oraz prezentowały charakterystyczne cechy w wielofazowym badaniu TK. Jako przerzuty z jelita grubego traktowano ogniska słabiej wzmacniające się niż miąższ wątroby w fazie żylniej wrotnej, z zaznaczonym pierścieniowatym wzmocnieniem na obwodzie zmiany (ang. *complete* lub *partial ring*) [375, 462].

U chorych z typowym obrazem radiologicznym przerzutów do wątroby i potwierdzonym histopatologicznie ogniskiem pierwotnym odstępnie od biopsji zmian w wątrobie jest powszechnie akceptowane [342].

Wszyscy chorzy z przerzutami do wątroby przed ablacją termiczną leczenia byli minimum jedną linią chemioterapii (1 - 3 linii) i otrzymali 3 - 16 cykli chemioterapii (średnio 6 cykli), 42 chorych leczonych było jedynie 5-FU + LV, 11 pacjentom podano dodatkowo oksaliplatynę (5FU + LV + OKS), a 3 osobom – irinotekan (5-FU + LV + irinotekan). Większość chorych (95%) do leczenia metodą ablacji została skierowana przez onkologów wskutek progresji zmian po zakończonym leczeniu systemowym (47 osób) lub w jego trakcie (6 pacjentów). U 3 osób zanotowano częściową regresję przerzutów do wątroby po zakończonym leczeniu chemicznym. Oceny odpowiedzi na terapię systemową dokonano zgodnie z zasadami RECIST [500] na podstawie badania TK.

Stężenie antygenu rakowo-płodowego (ang. *carcino-embryonic antigen* – CEA) w surowicy krwi u chorych z rakiem jelita grubego oznaczono przed i po 4 - 6 tygodniach od ablacji termicznej. Przed zabiegiem wartości CEA wynosiły 2 - 400 ng/ml (wartość średnia – 74 (\pm 30) ng/ml). Po zabiegu stężenie CEA spadło średnio do 39 (\pm 21) ng/ml (przedział 2 - 360 ng/ml). Wartość antygenu karcinoembrionalnego była jednym z parametrów wykorzystywanych przy ocenie skuteczności termoablacji.

3.1.2. Chorzy z rakiem pierwotnym wątroby

Grupę HCC stanowiło 22 mężczyzn i 17 kobiet w wieku 25 - 82 lat, co obrazuje tabela 3.

Tabela 3. Struktura wieku i płci w grupie HCC
Table 3. Patient's age and sex' distribution in HCC's group

Płeć <i>Gender</i>	Średnia wieku (przedział wieku) <i>Mean age (age range)</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>
Kobiety <i>Female</i>	63 (49 - 82)	17
Mężczyźni <i>Male</i>	63 (25 - 81)	22
Razem <i>Total</i>	63 (25 - 83)	39

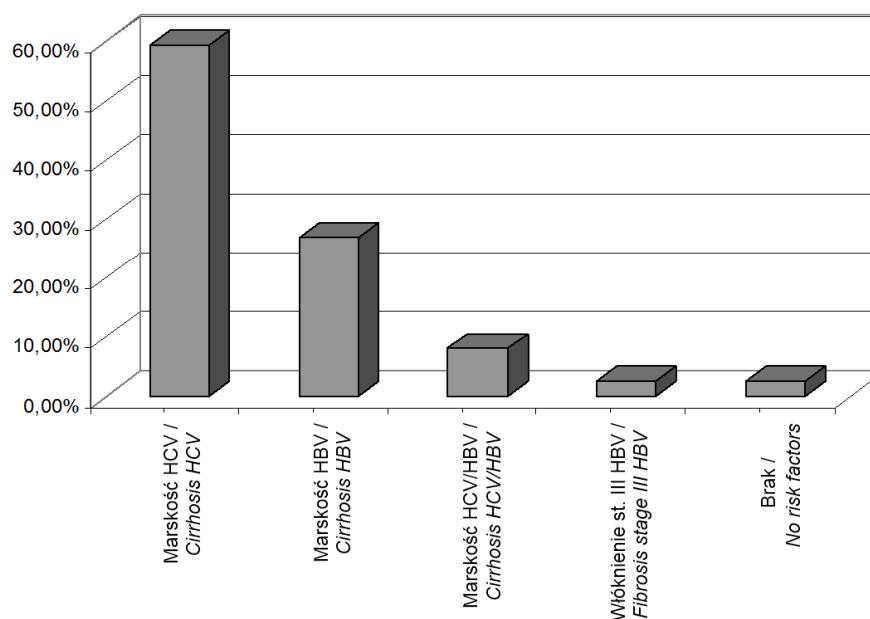
W grupie HCC stwierdzono od 1 do 3 ognisk nowotworowych u jednego chorego.

Rozrost raka pierwotnego wątroby u wszystkich chorych potwierdzony został badaniem histopatologicznym skrawka zmiany uzyskanego drogą oligobiopsji.

Wszyscy chorzy z HCC w okresie od 3 tygodni do 39 miesięcy przed RFA mieli wykonaną ślepą gruboigłową biopsję wątroby w celu oceny jej włóknienia. Analizę tę przeprowadzono na podstawie skali Scheuera (skala punktowa 0 - 4 pkt.), gdzie 0 pkt. oznaczało brak włóknienia, 1 pkt – włóknienie wrotne, 2 pkt. – włóknienie wrotne i okołowrotne, 3 pkt. – włóknienie pomostowe i 4 pkt. – marskość wątroby [470].

U 37 chorych stwierdzono marskość wątroby, natomiast u jednego pacjenta włóknienie III stopnia. Wszyscy chorzy z włóknieniem wątroby należeli do grupy A według skali Child-Pugh'a (ang. *Child-Pugh score*), do której zostali zakwalifikowani na podstawie badań morfologii krwi, wystandaryzowanego współczynnika czasu protrombinowego INR (ang. *international normalized ratio*), testów czynności wątroby (ALT, AST, ALP, GGT, bilirubiny) i albuminy w surowicy krwi. Przyczyną marskości wątroby u 22 chorych było przewlekłe zapalenie wątroby wywołane wirusem typu C (ang. *hepatitis C virus* – HCV), u 10 pacjentów – wirusem typu B (ang. *hepatitis B virus* – HBV), a u pozostałych osób marskość spowodowana została przez współistnienie obu tych typów zapaleń. U jednej chorej nie wykryto żadnych przewlekłych chorób z grupy ryzyka rozwoju HCC (ryc. 2).

Czynniki ryzyka / Risk factors



Rycina 2. Czynniki ryzyka rozwoju raka pierwotnego wątroby u chorych z grupy HCC
Figure 2. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma in patients in HCC group

Trzech chorych przed termoablacją miało wykonany zabieg operacyjny (hemihepatektomia lewostronna) w okresie 1,5 - 57 miesięcy (średnio 29 miesięcy). Czas, jaki upłynął od rozpoznania HCC do przeprowadzenia zabiegu RFA, wahał się od 1 tygodnia do 57 miesięcy (średnio 1 miesiąc).

U wszystkich pacjentów oznaczono stężenie AFP przed zabiegiem i po 4 - 6 tygodniach od jego wykonania. Wartości AFP przed leczeniem mieściły się w przedziale od 2 do 1304 ng/ml (wartość średnia 375 (\pm 282) ng/ml). Po leczeniu średnie stężenie AFP spadło do 151 (\pm 110) ng/ml.

3.2. Metody

3.2.1. Technika badania MR

U wszystkich pacjentów leczonych metodą ablacji z nowotworami wątroby wykonano trzykrotnie diagnostykę MRI aparatem 1,0 T (Signa Horizon LX, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) w Pomorskim Centrum Medycznym Euromedic Diagnostic Polska Sp. z o.o. w Gdańsku. Badanie przeprowadzono bez podania środków kontrastujących dożylnie z wykorzystaniem 8-kanalowej cewki powierzchniowej dedykowanej do diagnostyki jamy brzusznej – torsopa (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). U każdego chorego pierwszą tomografię rezonansu magnetycznego wykonano od 7 dni do 3 godzin (średnio jeden dzień) przed planowaną ablacją termiczną, w pierwszej dobie po zabiegu (od 14 do 24 godzin, średnio 20 godzin) i 6 tygodni (od 40 do 46 dni, średnio 42 dni) po leczeniu. Badanie obejmowało następujące sekwencje: SPGR (TR/TE ms – 160/6) i TSE (2500/100) w obrazach T1 i T2-zależnych w płaszczyźnie poprzecznej i czołowej, a także sekwencje z saturacją tkanki tłuszczowej – FSE-BH + FatSat (2320/97,1) oraz fSPGR (160/6). Grubość warstwy wynosiła 6 mm, odstęp – 1 mm, pole widzenia (ang. *field of view* – FOV) 40×35 cm, matryca (ang. *matrix*) – 256×192 oraz 256×160, co przedstawia tabela 4.

Obrazowanie zależne od dyfuzji (ang. *diffusion-weighted imaging* – DWI) przeprowadzono przy użyciu sekwencji echa planarnego w płaszczyźnie poprzecznej (ang. *transverse echo-planar imaging*) techniką „pojedynczego strzału” (ang. „*single-shot*”) na wstrzymanym oddechu. Grubość warstwy wynosiła 8 mm, odstęp – 1 mm, FOV – 40×40 cm, liczba powtórzeń sygnału – 2 (ang. *number of signals acquired* – NSA). Zastosowano matrycę 128×128. Czas jednej sekwencji dla różnych wartości b wynosił 25 sekund.

Sekwencję EPI powtarzano pięciokrotnie dla różnych wartości czynnika b (b = 0, 15; 0, 30; 0, 100; 0, 300; 0, 500 s/mm²). Zarówno miąższ wątroby, jak i ogniska nowotworowe są środowiskami izotropowymi, więc wpływ anizotropii na mierzone wskaźniki dyfuzji można pominąć [94, 494] w związku z czym dyfuzję mierzono tylko w jednym kierunku (przednio-tylnym).

Tabela 4. Opis techniki MRI

Table 4. MRI technique description

	Obr. T1- zależne <i>T1-weighted image</i> (fSPGR)	Obr. T2- zależne <i>T1-weighted images</i> (FRFSE)	Obr. z saturacją tk. tłuszczowej <i>Fat-saturation im- ages</i> (FSE-BH + FatSat)	DWI
Czas repetycji [ms] <i>Time of repetition</i>	185 - 220	2600	2320	1000
Czas echa [ms] <i>Time of echo</i>	6,3	90	97,1	41,9 ^(b = 15) 1,5 ^(b = 500)
Kąt <i>Flip angle</i>	85°	90°		
Matryca <i>Matrix</i>	256×160	256×192	256×192	128×128
Pole widzenia [cm] <i>Field of view</i>	40×30	40×30	40×30	40×40
Grubość warstwy [mm] <i>Section thickness</i>	6	6	6	8
Odstęp pomiędzy warstwami [mm] <i>Gap</i>	1	1	1	1
Liczba powtórzeń sygnału <i>Number of signal averages</i>	2	2	2	2
Czas akwizycji [s] <i>Acquisition time</i>	24	26	26	25

3.2.2. Technika przezskórnej ablacji prądem o wysokiej częstotliwości guzów wątroby

Zabieg przezskórnej ablacji prądem o wysokiej częstotliwości wykonywany był przez chirurga i radiologa z 5-letnim doświadczeniem w stosowaniu tej procedury w Gabinetie Badań Naczyniowych Zakładu Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Wykorzystywano zestaw do termoablacji guzów wątroby CoolTip (Radionics, Burlington, VT, USA), który zawierał monopolarny generator prądu o wysokiej częstotliwości oraz pompę rolkową przystosowaną do przetaczania schłodzonych płynów przez elektrodę. Maksymalna moc generatora wynosiła 200 W, a wytwarzany prąd miał częstotliwość 480 kHz. Stosowano wewnętrznie chłodzone elektrody (przystosowane do używanego generatora) o długości części czynnej 0,5 - 3 cm przy całkowitej ich długości 10 - 20 cm. Wykorzystywano także elektrody zespolone, tak zwane klastrowe (ang. *cluster*), złożone z trzech elektrod (długość końcówek roboczych 2,5 cm). Elektroda bierna złożona z 2 - 4 jednorazowych elektrod naklejana była na skórę w okolicy głównych grup mięśniowych.

Zabieg wykonywano w znieczuleniu ogólnym pod kontrolą ultrasonografii. Przed przystąpieniem do procedury i przed dożylnym znieczuleniem planowano najdogodniej-

sze ułożenie pacjenta (np. w pozycji na boku) i najlepszy dostęp do zmian nowotworowych. Następnie przeprowadzano dezynfekcję powłok jamy brzusznej i obłożenie ich jałowymi serwetami. Głowicę aparatu USG, w celu zachowania jałowości, zabezpieczano jałowym rękawem i gumową osłoną. Pod kontrolą USG monitorowano w czasie rzeczywistym procedurę wkłucia elektrody w masę guza. Przy wyborze toru wkłucia operatorzy dokładali wszelkich starań, aby ominąć struktury anatomiczne i narządy, które mogłyby zostać uszkodzone, na przykład jelito grube, żołądek, pęcherzyk żółciowy czy struktury wnęki wątroby. W przypadku ablacji ognisk o dużej średnicy, większej niż zasięg elektrody, stosowano system nakładających się pól (ang. *overlapping technique*) poprzez kilkakrotne umieszczenie elektrody w ognisku nowotworowym w taki sposób, aby uzyskać wystarczający zakres obszaru destrukcji termicznej.

Po upewnieniu się w ultrasonografii, że elektroda znajduje się we właściwym miejscu, przeprowadzano procedurę ablacji termicznej. W trakcie niszczenia tkanki nowotworowej zabieg monitorowano w badaniu USG. Jeżeli masa guza w całości została pokryta hiperechogennym obszarem ze względu na obecność pęcherzyków gazu, które pojawiły się w wyniku kawitacji na skutek działania wysokiej temperatury, obraz taki przemawiał za doszczętnością zabiegu. Jeżeli w badaniu USG był widoczny obszar nowotworu, nieobjęty silnie hiperechogenną strefą, zabieg kontynuowano, czasami zmieniając jedynie dostęp w celu rozszerzenia zasięgu koagulacji. Przed zakończeniem procedury ablacji danego ogniska, wykonywano pomiar temperatury w guzie. Zamierzeniem lekarzy było uzyskanie temperatury nie mniejszej niż 60° C, a w przypadku stwierdzenia niższych wartości przedłużano proces ablacji termicznej aż do uzyskania oczekiwanego efektu. Przed wybudzeniem pacjenta jeszcze raz w ultrasonografii weryfikowano wstępnie doszczętność ablacji termicznej oraz oceniano obecność ewentualnych powikłań (np. krwawienia).

3.2.3. Ocena obrazów MR

Obrazy DWI oraz standardowe sekwencje T1 i T2-zależne, także z saturacją tkanki tłuszczowej, były analizowane przez dwóch niezależnych radiologów, posiadających ponad 10-letnie doświadczenie w zawadzie. Obserwatorzy nie znali wyniku doszczętności ablacji termicznej. Kolejność przypadków w trakcie próby była ułożona losowo dla uniknięcia wpływu uczenia się i fluktuacji zależnej od interpretatora.

Do analizy kwalifikowano ogniska większe niż 10 mm.

Na podstawie sekwencji T1 i T2-zależnych dwóch obserwatorów niezależnie analizowało liczbę i wielkość zmian ogniskowych u każdego chorego, ich lokalizację w segmentach wątroby oraz umiejscowienie w pobliżu dużych naczyń. Do oceny wielkości ognisk nowotworowych przyjmowano najdłuższy wymiar ogniska zgodnie ze standardem RECIST 1.1 [115]. Pomiarów dokonywano za pomocą oprogramowania rutynowo używanego na konsoli diagnostycznej stacji AW 4.5 (Advantage Windows, General Electric Medical System, Milwaukee, WI, USA).

Ponadto obserwatorzy oceniali współczynnik dyfuzji w obrębie ognisk nowotworowych przed i po leczeniu. Radiolodzy najpierw identyfikowali ognisko nowotworowe na obrazach zależnych od dyfuzji zarówno przed, jak i po leczeniu, a następnie ręcznie obrysowywali jego zewnętrzne kontury (3-krotnie na każdym skanie, na którym była widoczna zmiana) w celu wyznaczenia obszaru zainteresowania (ang. *region of interest*

– ROI), w obrębie którego automatycznie był obliczany średni współczynnik dyfuzji tkankowej (ang. *mean apparent diffusion coefficient* – ADC) za pomocą komercyjnie dostępnego oprogramowania Functool 4.5.3 (General Electric Medical System, Milwaukee, WI, USA). Wyliczenie wartości ADC odbywało się na podstawie pomiaru intensywności sygnału w każdym z voxelów w obrębie określonego ROI dla wartości czynnika $b = 0 \text{ s/mm}^2$ (SI_0) oraz dla $b > 0$ (SI) po zastosowaniu następującego wzoru:

$$ADC = \frac{\ln(SI_0/SI)}{b} [\text{mm}^2/\text{s}]$$

gdzie:

- SI_0 – intensywność sygnału przy $b = 0$ (*signal intensity with $b = 0$*);
- SI – intensywność sygnału przy $b > 0$ (*signal intensity with $b > 0$*);
- b – różnica w gradientach czynnika b (*difference between gradient b factors*).

Wartości te przedstawiane były w postaci map parametrycznych tzw. map ADC oraz uśrednionych wartości ADC z obszarów ręcznie obrysowanych na mapach DWI (skany z sekwencji DWI). Mapy parametryczne można było wyświetlać na monitorze stacji diagnostycznej jako czarno-białe lub kolorowe mapy ADC lub w postaci fuzji map DWI i kolorowej mapy ADC w zależności od ustawionej opcji w panelu sterowania.

Na podstawie trzech uzyskanych pomiarów ADC z każdej zmiany nowotworowej obliczano wartość średnią dla każdego ogniska i obserwatora. Do analizy przyjęto uśrednione wartości uzyskane z pomiarów dwóch obserwatorów dla ADC ognisk nowotworowych i wątroby.

Ocenie poddano także szybkość dyfuzji w miększu wątroby poprzez pomiary współczynnika dyfuzji niezajętego przez nowotwór miększu wątroby. Współczynnik dyfuzji tkankowej wątroby został obliczony dla wszystkich wartości czynnika b poprzez umieszczenie ROI o powierzchni $1,5 - 3 \text{ cm}^2$ na 5 kolejnych skanach wątroby w obrębie prawego płata z dala od dużych naczyń na mapach DWI, a następnie została automatycznie wyznaczona wartość ADC dla każdego ROI. Z otrzymanych pięciu pomiarów ADC niezajętego przez nowotwór miększu wątroby obliczano wartość średnią.

Szybkość dyfuzji mikrocząsteczek wody w wątrobie analizowano w dwóch grupach klinicznych: u chorych z przerzutami do wątroby (56 osób) i u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym (39 osób). Następnie porównano powtarzalność metody, przeprowadzając korelację pomiędzy obserwatorami w ocenie ADC zmian nowotworowych i wątroby za pomocą statystyki Spearmana.

Obrazy DWI ze znacznymi artefaktami nie podlegały ocenie i wykluczano je z dalszej analizy.

3.2.4. Ocena odpowiedzi na terapię

Kwalifikacja do leczenia metodą RFA odbywała się na podstawie aktualnego wielofazowego badania TK wątroby. Akceptowano badania zawierające fazę tętniczą, żylną wrotną i fazę równowagi, wykonane aparatem spiralnym TK nie wcześniej niż 4 tygodnie przed podjęciem decyzji o leczeniu ablacją.

Skuteczność ablacji termicznej oceniano na podstawie wielofazowych badań TK przeprowadzonych aparatem wielorzędowym (ang. *multidetector computer tomography*), wykonywanych po 6 tygodniach, 3 i 6 miesiącach od zabiegu. Decyzja o doszczętności zabiegu była podejmowana w świetle obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych wspólnie przez dwóch radiologów w trakcie konsultacyjnych spotkań kliniczno-radiologicznych. W przypadku jednoznacznych cech niecałkowitego zniszczenia ogniska nowotworowego (niedoszczętna ablacja) lub wznowy miejscowej pacjentów kwalifikowano do dalszego leczenia (kolejna sesja ablacji, chemioterapia, chemioembolizacja itp.). Wyróżniono dwa pojęcia: doszczętna ablacja guza i doszczętna ablacja wszystkich ognisk nowotworowych u chorego.

O doszczętniej ablacji ogniska nowotworowego, określanej także całkowitą temoablacją guza (ang. *complete tumor ablation*), świadczyła obecność w badaniu TK niewzmacniającej się strefy, która obejmowała swoim zasięgiem cały obszar leczonego guza z marginesem niezajętego przez nowotwór mięszu wątroby [108, 155, 158]. Obszar po skutecznej ablacji w pierwszym badaniu kontrolnym powinien być większy niż leczony nowotwór, a w kolejnych badaniach ulegać zmniejszeniu.

O doszczętności ablacji u chorego decydowała całkowita termoablacja wszystkich ognisk nowotworowych. Jeżeli na przykład jedno z czterech ognisk poddanych terapii miało cechy przetrwałego procesu nowotworowego, pacjent taki traktowany był jako niedoszczętnie wyleczony.

Następnym kryterium doszczętności ablacji termicznej był brak wzrostu stężenia antygenów nowotworowych, takich jak CEA u pacjentów z przerzutami do wątroby z raka jelita grubego oraz AFP u chorych z rakiem wątrobowo-komórkowym.

U 2 chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby wykonano badanie PET jako dodatkową diagnostykę w ocenie doszczętności zniszczenia zmian nowotworowych – u jednej osoby z powodu wzrostu stężenia antygeny rakowo-płodowego i braku cech niedoszczętności w badaniu TK oraz u drugiej przy niewielkim spadku stężenia CEA i współistniejących trudnościach z interpretacją obrazu TK.

Za niedoszczętnie zniszczone uznawano ognisko nowotworowe, w obrębie którego obserwowano ogniskowe guzkowe lub nieregularne wzmocnienie, inne niż linijne brzeżne wzmocnienie strefy po ablacji.

Linijne wzmocnienie na granicy strefy poablacyjnej traktowano jako zmiany wymagające dalszej obserwacji – w założeniu łagodne zmiany odczynowe [108].

3.2.5. *Analiza parametrów ilościowych i jakościowych*

Na podstawie przeprowadzonego badania MR rozszerzonego o obrazowanie zależne od dyfuzji tkankowej ocenie ilościowej i jakościowej poddano następujące parametry:

I. Parametry ilościowe:

1. Liczba wykrytych zmian ogniskowych w wątrobie o najdłuższym wymiarze większym niż 10 mm.
2. Wielkość każdej zmiany ogniskowej (wyrażoną najdłuższym wymiarem ogniska).
3. Wartość ADC przerzutów nowotworowych i HCC dla każdej pary parametrów b: b = 0, 15; 0, 30; 0, 100; 0, 300; 0, 500 s/mm²:

- przed ablacją termiczną (ADC1),
 - w pierwszej dobie po ablacji termicznej (ADC2),
 - 6 tygodni po ablacji termicznej (ADC3).
4. Wartość ADC wątroby u chorych z przerzutami nowotworowymi i HCC dla poszczególnych par parametrów b: b = 0, 15; 0, 30; 0, 100; 0, 300; 0, 500 s/mm²:
 - przed ablacją termiczną,
 - w pierwszej dobie po ablacji termicznej,
 - 6 tygodni po ablacji termicznej.
 5. Stężenie antygenu rakowo-płodowego i alfa-fetoproteiny w surowicy krwi.
- II. Parametry jakościowe:
1. Lokalizacja nowotworów w segmentach wątroby według podziału Couinaud [93].
 2. Przyleganie nowotworów wątroby do dużych naczyń – jako duże naczynie traktowano naczynie o szerokości > 3 mm [323, 324, 362].
 3. Rodzaj histologiczny nowotworu.

3.2.6. *Weryfikacja przyjętych kryteriów do oceny obrazów MR*

Przed przystąpieniem do analizy porównawczej zdefiniowanych cech ilościowych i jakościowych, ich prawidłowość doboru i powtarzalność została zweryfikowana na podstawie testów wykonanych przez niezależnych obserwatorów. Obserwatorzy we własnym rytmie i spokojnych warunkach pracy (zgodnie z zaleceniami Wójtowicza [532]) dokonywali powyższej analizy.

Wszystkie wyżej wymienione parametry (oprócz wartości CEA i AFP) określało dwóch niezależnych radiologów. Następnie przeprowadzono analizę zgodności pomiędzy obserwatorami za pomocą statystyki Spearmana [559] dla cech ilościowych i przy zastosowaniu statystyki kappa (test Cohen'a) [49] w ocenie cech jakościowych.

3.2.7. *Metody analizy statystycznej*

W celu testowania warunku normalności rozkładu każdej zmiennej włączanej do dalszych analiz wykonano test Kołmogorowa-Smirnova. Test ten służy to sprawdzenia prawdziwości hipotezy zerowej, według której rozkład badanej zmiennej jest zgodny z rozkładem normalnym. Jeżeli uzyskano istotność statystyczną testu i wartość $p < 0,05$, świadczyło to o rozkładzie danej zmiennej niezgodnym z rozkładem normalnym. Gdy rozkład odbiegał od normalnego, do analizy takich zmiennych używano testów nieparametrycznych.

Zastosowano następujące statystyki opisowe: średnią arytmetyczną jako miarę tendencji centralnej oraz odchylenie standardowe jako miarę zróżnicowania wyników. Dane prezentowano także w postaci zestawień procentowych oraz tabel informujących o rozkładzie liczebności obiektów w grupach. W odpowiednich miejscach prezentowano także przedziały ufności dla średniej arytmetycznej. Prezentowano dolny i górny przedział ufności z 95-procentową dokładnością. Dla zmiennych testowanych w testach

nieparametrycznych dodatkowo podawano wartość mediany oraz zakres dolnego i górnego kwartyła.

W procesie wnioskowania statystycznego posługiwano się szeregiem testów statystycznych. Przyjęto, że o wyniku znamionym statystycznie można mówić, gdy uzyskany poziom istotności (p) jest mniejszy od granicznego α ($\alpha = 0,05$). W niektórych miejscach wynik nieistotny statystycznie oznaczono skrótem n.i.

Podstawowym narzędziem statystycznym, które wykorzystano do analizy różnic między średnimi z zastosowaniem więcej niż dwóch grup zmiennych, była analiza wariancji (ANOVA). Dwuczynnikowa analiza wariancji umożliwia uzyskanie trzech rodzajów efektów: (1) efekt główny czynnika powtórnego pomiaru (gdy dany parametr był badany co najmniej 2 razy); (2) efekt główny czynnika (zmiennej niezależnej) i (3) efekt interakcji, pokazujących, że wielkość różnicy między średnimi zależy od kilku zmiennych (czynników). Znamienność statystyczną efektu obrazuje wartość i istotność statystyki F . Dodatkowo dla każdej wartości testu F wyliczono wskaźnik siły efektu – cząstkowe *eta-kwadrat* (η^2), czyli standaryzowaną wielkość różnicy między średnimi. Przyjęto, że wartości $\eta^2 \approx 0,1$ oznaczają słaby efekt, $\eta^2 \approx 0,25$ – efekt średni, a $\eta^2 > 0,50$ – efekt duży.

Analizę pogłębioną przeprowadzano za pomocą testu *post hoc* wielokrotnych porównań parami Bonferroniego, który w sytuacji dużej liczby porównań między średnimi jest testem umożliwiającym efektywną kontrolę statystycznego błędu pierwszego rodzaju, polegającym na stwierdzeniu różnicy istotnej statystycznie, w sytuacji, gdy ta różnica nie występuje.

W sytuacji istotnego statystycznie efektu interakcji do zgłębienia źródeł tego efektu wykorzystano standardowe testy istotności różnic, to jest test t -Studenta lub jego odpowiednik nieparametryczny w przypadku braku rozkładu normalnego.

Każda różnica między dwiema średnimi to efekt prosty. Na przykład, w sytuacji gdy ANOVA wykonywana jest dla układu dwóch czynników, a każdy z nich ma dwa poziomy (model 2×2), to mamy do czynienia z czterema możliwymi efektami prostymi. Istnienie czterech efektów prostych wynika z faktu dokonania czterech porównań między średnimi. Przykładowo, jeśli czynnik A ma dwa poziomy (A1, A2), a czynnik B również dwa (B1, B2), to cztery efekty proste charakteryzują porównania: (1) porównanie średnich dla A1 i A2 na poziomie B1; (2) porównanie średnich dla A1 i A2 na poziomie B2; (3) porównanie średnich dla B1 i B2 na poziomie A1 i (4) porównanie średnich dla B1 i B2 na poziomie A2. Podsumowując, dla modelu dwuczynnikowego ANOVA 2×2 możemy mieć do czynienia z czterema efektami prostymi, o których istnieniu mówimy, gdy dany efekt prosty (różnica między średnimi) jest znamionny statystycznie. Im bardziej złożony model analizy, tym więcej efektów prostych. Na przykład, dla modelu 2×3 obserwuje się pięć efektów prostych.

Interakcje pomiędzy zmiennymi towarzyszącymi (kowariantami) i czynnikami międzygrupowymi zmiennych zależnych wykonano przy użyciu analizy kowariancji (ANCOVA). W sytuacji, gdy w modelu ANCOVA kowariant nie miał wpływu na relacje między czynnikami a zmienną zależną, wykonywana i interpretowana była ANOVA w modelu, który nie uwzględniał kowariantu.

Dodatkowo dla każdej wartości testu t obliczono wskaźnik d Cohena. Wskaźnik d informuje o sile efektu, to jest o rzeczywistej wielkości (znaczeniu) analizowanej różnicy między średnimi. Przyjęto, że $d > 0,20$ wskazuje na mały efekt (niewiele znaczącą różnicę); $d \approx 0,50$ oznacza średni efekt; $d > 0,80$ wskazuje na duży efekt (dużą różnicę).

między średnimi). Statystyka d ma szczególne znaczenie w procesie syntezy uzyskanych wyników, gdyż wskaźnik ten wykazuje standaryzowaną różnicę między średnimi, umożliwiając porównywanie poszczególnych parametrów uzyskiwanych w badaniu MR zależnym od dyfuzji. Dzięki temu można na przykład wskazać, który parametr jest bardziej wrażliwy na wpływ procedury ablacji prądem o wysokiej częstotliwości.

Poziom zależności (korelacji) pomiędzy dwiema zmiennymi analizowano za pomocą współczynnika korelacji Pearsona. Szczegóły analiz korelacyjnych i ich cel zaprezentowano niżej, w adekwatnym miejscach raportu statystycznego wraz z oceną mocy wartości współczynnika korelacji. W celu określenia stopnia zgodności 2-krotnych pomiarów tej samej zmiennej w różnych warunkach wyliczono współczynnik $kappa$ Cohena (K).

Do określenia stabilności czasowej (rzetelności) pomiarów wykorzystano wskaźnik α Cronbacha, który w sensie statystycznym opiera się na analizie korelacji między pomiarami. Przyjęto, że α Cronbacha przyjmująca wartości między 0,60 a 0,79 oznacza przeciętną stabilność czasową pomiarów, natomiast pomiędzy 0,80 a 1,00 – wysoką stabilność czasową. Korelację Pearsona i α Cronbacha zastosowano dla zmiennych mierzonych w skali ilościowej.

W przypadku oceny zależności pomiędzy zmiennymi jakościowymi wykonano test χ^2 oraz wskaźnika V Cramera pochodnej testu χ^2 , ukazującego stopień korelacji między analizowanymi zmiennymi. Statystyki tej użyto, gdy analizowane zmienne mierzone według skali nominalnej.

O relacjach między zmiennymi wnioskowano także na podstawie bardziej złożonych technik analitycznych. W celu zbadania takich relacji stosowano regresyjne techniki predykcji: regresję logistyczną i analizę przeżycia. Wyniki zastosowania technik predykcyjnych uzupełniono, wykorzystując dodatkowe metody, obrazujące praktyczną przydatność różnych wskaźników w procesie diagnostycznym.

W celu oceny czynników prognozowania skuteczności ablacji wykonano analizy metodą krzywej charakterystyki skuteczności percepcji (ang. *receiver operating characteristics* – ROC) z wyznaczeniem wartości progowych dla tych testów (punktów odcięcia).

3.2.8. Etapy analiz statystycznych

1. Analizy wstępne
 - 1.1. Normalność rozkładu analizowanych zmiennych i podjęcie decyzji o doborze testów do dalszej analizy.
 - 1.2. Analizy populacyjne: rozkłady płci i wieku w grupach (HCC i Meta).
 - 1.3. Różnice między grupą HCC i Meta pod względem liczby ognisk i średniej wielkości ogniska (średnie) oraz lokalizacji ognisk w segmentach wątroby.
 - 1.4. Stabilność czasowa (rzetelność) pomiaru zmiennych głównych (ADC1, ADC2, ADC3 nowotworów wątroby dla wszystkich parametrów b.
2. Analizy zasadnicze
 - 2.1. Realizacja celu 1: analiza wariancji (ANOVA) z powtórzonym pomiarem. Model 2 (grupa: HCC i Meta) \times 2 (doszczętność ogniska: doszczętne, niedoszczętne) \times (3) (moment pomiaru: przed termoablacją, 24 godziny i 6 tygodni po zabiegu) \times (5) (rodzaj parametru b: 15, 30, 100, 300, 500 s/mm²). Prze-

- prorowadzenie ANCOVA z powtórzonym pomiarem przy kontroli czynnika przylegania koagulowanego ogniska do dużego naczynia (kowariant). Przy nieistotnym wpływie kowariantu na analizy w powyższym modelu interpretacja ANOVA. Korelacja kowariantu z pomiarami ADC.
- 2.2. Prezentacja średnich na wykresach. Wykonanie szeregu analiz pogłębiających efekty interakcji między czynnikami z powyższego modelu.
 - 2.3. Realizacja celu 2: przeprowadzenie analiz porównawczych krzywych ROC ADC1 dla różnych wartości parametru b.
 - 2.4. Realizacja celu 3: przeprowadzenie analiz porównawczych krzywych ROC ADC2 i ADC3 dla różnych wartości parametru b, a także wykreślenie krzywych ROC dla procentowej zmiany wartości ADC, to znaczy $(ADC1-ADC2)/ADC1$ oraz $(ADC1-ADC3)/ADC1$ poddanego ablacji ogniska wskutek leczenia oraz korelacja stopnia zmiany% ADC z doszczętnością terapii.
 - 2.5. Realizacja celu 4: analiza skuteczności terapii za pomocą regresyjnych metod predykcji.
 - a) zmienna zależna (przewidywana): doszczętne zniszczenie ogniska wskutek terapii; zmienne niezależne: rozpoznanie (HCC, Meta), wielkość ogniska, wartość ADC1 przy różnych parametrach b, przyleganie do dużych naczyń. Technika analityczna: logistyczna analiza regresji. Dodatkowo zostanie wykorzystana metoda oceny procentowego wkładu każdego z czynników do wyjaśniania zmienności zmiennej zależnej (analizy w SAS) oraz obliczone prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej ablacji ogniska w zależności od różnych wartości wyznaczonych predyktorów;
 - b) zmienna zależna (przewidywana): skuteczna ablacja wszystkich ognisk u pacjenta; zmienne niezależne: liczba ognisk, wielkość ogniska, wartość ADC1 przy różnych parametrach b, przyleganie do naczynia. Technika analityczna: logistyczna analiza regresji. Ze względu na stężenia antygenów nowotworowych (CEA, AFP) specyficznych dla każdej grupy, technika ta zostanie zastosowana 2-krotnie: oddzielnie dla HCC i Meta. Dodatkowo zostanie oceniony procentowy wkład każdego z czynników do wyjaśniania zmienności zmiennej zależnej (analizy w SAS);
 - c) ocena skuteczności terapii wyrażona czasem przeżycia chorych po całkowitej i niedoszczętnej ablacji przeprowadzona za pomocą analizy regresji według modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

4. WYNIKI

4.1. Ocena zgodności metodyki badań

Za pomocą współczynnika korelacji *rang* Spearmana wykazano bardzo wysoką zgodność pomiędzy obserwatorami w zakresie pomiarów wielkości ognisk nowotworowych wyrażonych ich najdłuższym wymiarem ($\rho = 0,94$) oraz liczby zmian ogniskowych ($\rho = 0,99$). Przy użyciu tego samego testu stwierdzono również wysoką zgodność ($\rho = 0,72 - 0,87$) pomiędzy obserwatorami (obserwator 1 vs. obserwator 2) w zakresie pomiarów ADC guza oraz wątroby przed, w pierwszej dobie oraz 6 tygodni po termoablacji, a także w grupie kontrolnej, co przedstawia tabela 5.

Tabela 5. Współczynnik korelacji rang Spearmana (ρ) w ocenie zgodności pomiędzy obserwatorami

Table 5. Spearman's rank correlation coefficient in assessment of agreement between the observers

Oceniany parametr <i>Assessed parameter</i>	Współczynnik korelacji rang Spearmana (ρ)* dla różnych wartości b [s/mm ²] <i>Spearman's rank correlation coefficient (ρ)* for different b parameter [s/mm²]</i>				
	15	30	100	300	500
ADC przerzutów przed TA <i>ADC of metastases prior to RFA</i>	0,81	0,82	0,83	0,81	0,81
ADC przerzutów w 1. dobie po TA <i>ADC of metastases in first 24 hours post RFA</i>	0,82	0,80	0,82	0,72	0,83
ADC przerzutów 6 tyg. po TA <i>ADC of metastases in 6 weeks post RFA</i>	0,83	0,81	0,79	0,80	0,81
ADC HCC przed TA <i>ADC of HCC foci prior to RFA</i>	0,82	0,78	0,83	0,79	0,81
ADC HCC w 1. dobie po TA <i>ADC of HCC in first 24 hours post RFA</i>	0,81	0,78	0,81	0,82	0,86
ADC przerzutów 6 tyg. po TA <i>ADC of HCC in 6 weeks post RFA</i>	0,82	0,82	0,84	0,83	0,86
ADC wątroby (gr HCC) przed TA <i>ADC of liver parenchyma (HCC group) prior to RFA</i>	0,87	0,82	0,82	0,81	0,82
ADC wątroby (gr HCC) w 1 dobie po TA <i>ADC of liver parenchyma (HCC group) in first 24 hours post RFA</i>	0,84	0,76	0,83	0,73	0,85

Oceniany parametr <i>Assessed parameter</i>	Współczynnik korelacji rang Spearmana (ρ)* dla różnych wartości b [s/mm ²] <i>Spearman's rank correlation coefficient (ρ)* for different b parameter [s/mm²]</i>				
	15	30	100	300	500
ADC wątroby (gr HCC) w 1 dobie po TA <i>ADC of liver parenchyma (HCC group) in first 24 hours post RFA</i>	0,84	0,76	0,83	0,73	0,85
ADC wątroby (gr. HCC) 6 tyg. po TA <i>ADC of liver parenchyma (HCC group) in 6 weeks post RFA</i>	0,81	0,84	0,80	0,81	0,85
ADC wątroby (gr. Meta) przed TA <i>ADC of liver parenchyma (Meta group) prior to RFA</i>	0,82	0,84	0,82	0,81	0,83
ADC wątroby (gr. Meta) w 1. dobie po TA <i>ADC of liver parenchyma (Meta group) in first 24 hours post RFA</i>	0,81	0,80	0,83	0,75	0,81
ADC wątroby (gr. Meta) 6 tyg. po TA <i>ADC of liver parenchyma (Meta group) in 6 weeks post RFA</i>	0,82	0,84	0,83	0,79	0,84
Wartość średnia <i>Mean</i>	0,82	0,81	0,83	0,79	0,85

* $\rho < 0,05$

TA – termoablacja

Ponieważ u każdego pacjenta z grupy badanej obrazowanie zależne od dyfuzji przy tych samych wartościach czynnika b i z zastosowaniem identycznych parametrów sekwencji wykonano 3-krotnie (przed planowaną ablacją termiczną, w pierwszej dobie i 6 tygodni po terapii), dokonano weryfikacji stabilności i powtarzalności tego obrazowania poprzez ocenę zgodności pomiarów współczynnika szybkości dyfuzji w wątrobie obliczonych przez tego samego obserwatora. Zgodność pomiarów ADC wątroby wyrażona współczynnikiem korelacji rang Spearmana wahała się w przedziale 0,60 - 0,85 dla obserwatora 1 i 0,62 - 0,82 dla obserwatora 2.

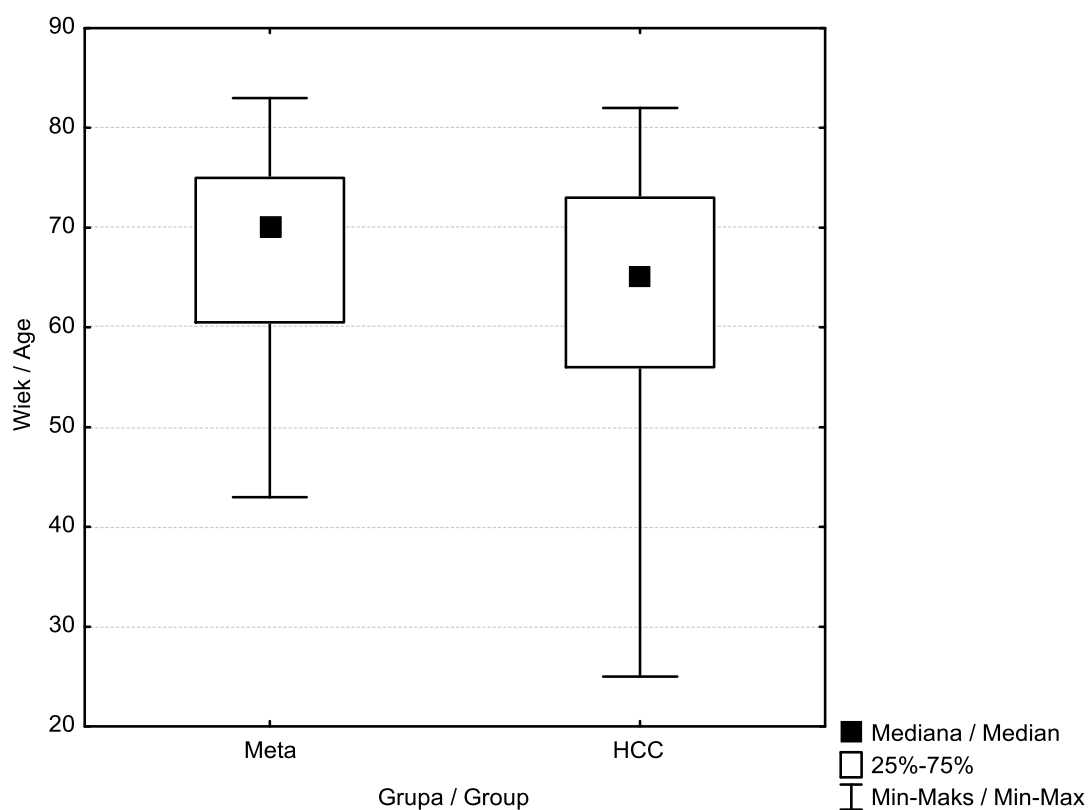
Według Stanisza [479] korelacja Spearmana na poziomie 0,5 - 0,7 odpowiada wysokiej zgodności, natomiast powyżej 0,7 – bardzo wysokiej. Najwyższą korelację w ocenie powtarzalności obrazowania zależnego od dyfuzji (sekwencji EPI) zanotowano dla pomiarów ADC wątroby przed i 6 tygodni po termoablacji przy $b = 15$ s/mm² ($\rho = 0,85$) dla obserwatora 1, najniższą również dla tego samego obserwatora przy tym samym czynniku b ($\rho = 0,6$) dla badania przeprowadzonego przed i w pierwszej dobie po leczeniu. Wartości tych korelacji również wskazują na silną zależność.

Na podstawie analizy statystycznej uzyskano także wysoką zgodność pomiędzy obserwatorami w ocenie przylegania ognisk nowotworowych do dużych naczyń oraz w lokalizacji zmian ogniskowych w segmentach wątroby, o czym świadczą wartości statystyki *kappa* wynoszące odpowiednio 0,99 i 0,88 ($K = 0,99$ i 0,88).

Uzyskana wysoka zgodność pomiędzy obserwatorami pozwoliła uznać przyjętą metodę badania za poprawną i powtarzalną.

4.2. Analizy populacyjne

Badaną grupę stanowiło 95 chorych z dwóch grup klinicznych. Do pierwszej należało 56 pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby (grupa Meta), do drugiej zaliczono 39 chorych z HCC (grupa HCC). W grupie Meta średnia wieku wynosiła 67,58 ($SD = 9,91$) lat, w HCC – 63,72 ($SD = 12,75$) lata. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wieku pomiędzy chorymi z grupy HCC i Meta (test U-Manna-Whitneya, $p = 0,13$), co zobrazowano na rycinie 3.



Rycina 3. Różnice wieku w grupach klinicznych (ze względu na nieparametryczny rozkład wyniki prezentowane są jako mediana z dolnym i górnym kwartylem)

Figure 3. Differences in age between clinical groups (due to nonparametric distribution results are presented as a median with lower and upper quartile)

Tabela 6. Rozkład liczebności kobiet i mężczyzn w grupach klinicznych
Table 6. Distribution of male and female population in clinical groups

Grupa <i>Group</i>	Kobiety <i>Females</i>	Mężczyźni <i>Males</i>
Meta	<i>n</i> = 20 (36,4%)	<i>n</i> = 36 (63,6%)
HCC	<i>n</i> = 18 (46,2%)	<i>n</i> = 21 (53,8%)

Kobiety stanowiły 36,4% liczebności grupy meta i 46,2% liczebności grupy HCC (tab. 6). Nie zaobserwowano różnicy znamiennej statystycznie między badanymi grupami w rozkładzie liczebności kobiet i mężczyzn (χ^2 ; $p = 0,36$).

Na podstawie przeprowadzonej oceny wykazano, że badana populacja jest jednorodna pod względem wieku i płci, co umożliwia traktowanie pacjentów z przerzutami i pierwotnym rakiem wątroby jako jedną grupę chorych z nowotworami wątroby, jeżeli utrzyma się ta zależność w pozostałych analizach. Łączenie grup przy jednakowo wystandardyzowanej procedurze ablacji dla wszystkich chorych w celu oceny skuteczności zabiegu w określonej objętości tkanki nowotworowej pozwala na uzyskanie liczniejszej próby oraz dokładniejszych wyników.

4.3. Analizy wstępne

4.3.1. Porównanie grup klinicznych: liczby i wielkości ognisk oraz lokalizacji w segmentach wątroby

U 95 chorych w sumie rozpoznano i zakwalifikowano do ablacji prądem o wysokiej częstotliwości 183 ogniska nowotworowe – średnio 2 ogniska u jednego chorego. Grupy meta i HCC nie różniły się istotnie ani pod względem liczby ognisk przypadających średnio na jednego chorego (test U-Manna-Whitneya; $p = 0,41$ i $p = 0,58$), ani procentowego rozkładu liczby ognisk w poszczególnych grupach (χ^2 ; $p = 0,12$), ani średniej wielkości ogniska (test U-Manna-Whitneya; $p = 0,58$). Średnia wielkość ognisk u wszystkich pacjentów wynosiła 32,4 mm i była podobna w grupie ze zmianami przerzutowymi – 32,5 mm i wśród chorych z HCC (32,3 mm). Statystyki opisowe przedstawiono w tabeli 7.

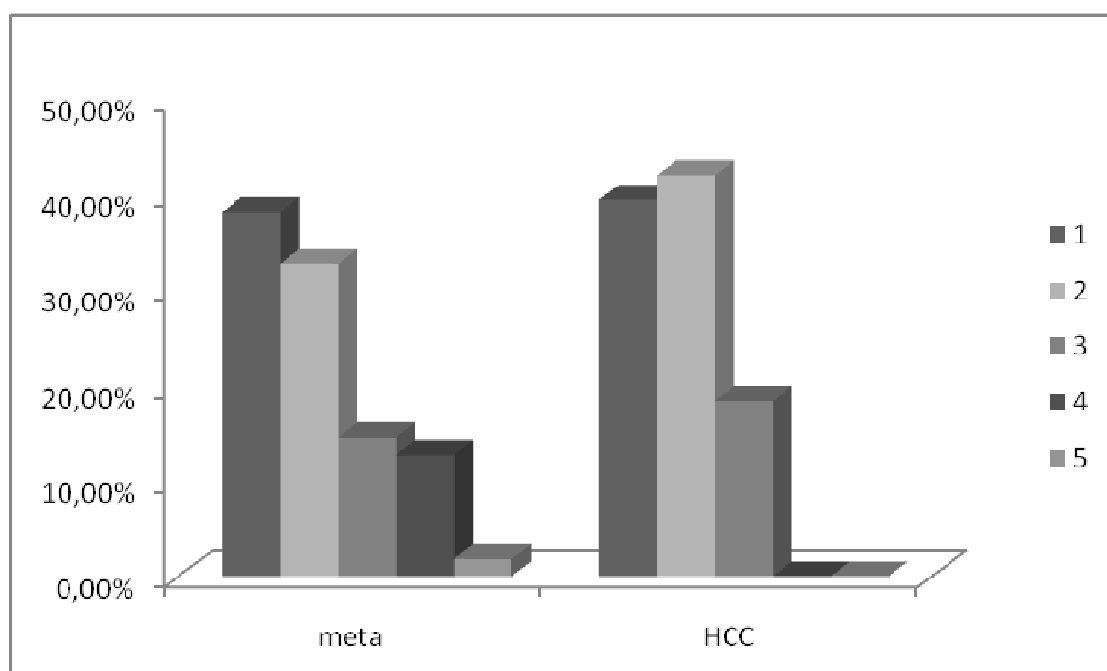
U wszystkich chorych stwierdzono 1 - 5 ognisk nowotworowych; zmiany pojedyncze wykazano u 38 osób, natomiast wieloogniskowe – u 57 pacjentów (ryc. 4). Sprawdzono, czy istnieje związek między grupą kliniczną (rodzajem nowotworu) a liczbą ognisk u jednego chorego (zmiana jednoogniskowa vs. wieloogniskowa). Różnice w rozkładzie liczebności zmian pojedynczych i mnogich nie były istotne statystycznie (χ^2 , $p = 0,90$) – rozkład ten przedstawiają tabela 8 i rycina 4.

Tabela 7. Statystyki opisowe dla liczby i wielkości ognisk w grupie klinicznej
 Table 7. Descriptive statistics for the number and size of foci in clinical group

Grupa Group	M	SD	Przedział ufności (95%) Confidence interval (95%)
Liczba ognisk <i>Number of foci</i>			
Meta	2,05	1,10	1,91 - 2,21
HCC	1,74	0,72	0,99 - 1,84
Wielkość ognisk <i>Size of foci</i>			
Meta	32,49	13,83	31,23 - 33,81
HCC	32,30	16,82	30,24 - 34,36

M – średnia / mean;

SD – odchylenie standardowe / standard deviation.



Rycina 4. Procentowy rozkład liczby ognisk w poszczególnych grupach

Figure 4. Percentage distribution of the number of foci in particular groups

Najwięcej nowotworów było zlokalizowanych (wg podziału Couinaud [93]) w segmencie VII – 55 zmian, zaś najmniej ognisk znajdowało się w segmencie I, gdzie położone było tylko jedno ognisko HCC (tab. 9). Segment I nie jest łatwo dostępny w trakcie procedury przezskórnej ablacji, dlatego nowotwory o tym umiejscowieniu zazwyczaj są wskazaniem do śródoperacyjnej koagulacji termicznej ze względu na możliwość uszkodzenia sąsiadujących struktur naczyniowych i dróg żółciowych. Chorzy po śródoperacyjnej ablacji termicznej nie byli włączeni do badanej grupy.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy lokalizacją ogniska w segmentach wątroby a rodzajem nowotworu (test χ^2 , $p = 0,31$).

Tabela 8. Rozkład liczebności zmian nowotworowych zależnie od grupy klinicznej
 Table 8. *Quantity distribution of neoplastic disease dependent on clinical group*

Grupa Group	Rodzaj zmiany nowotworowej Type of neoplastic disease	
	Jednoogniskowa Unifocal	Wieloogniskowa Multifocal
Meta	21	34
HCC	15	23

Tabela 9. Zależność pomiędzy lokalizacją nowotworów w segmentach wątroby a grupą kliniczną
 Table 9. *Correlation between localization of tumors in liver segments and clinical groups*

Segment wątroby wg Couinaud Liver segment after Couinaud	Grupa Meta Meta group	Grupa HCC HCC group	Cała grupa Total
I	0	1	1
II	4	4	8
III	10	3	13
IV	11	7	18
V	17	11	28
VI	14	16	30
VII	38	17	55
VIII	21	9	30
Razem / Total	115	68	183

*dT_A – doszczętna ablacja termiczna / total radiofrequency thermoablation;

**nT_A – niedoszczętna ablacja termiczna / incomplete radiofrequency thermoablation.

4.3.2. Normalność rozkładu wartości współczynnika dyfuzji tkankowej w nowotworach wątroby

Przeanalizowano normalność rozkładu wartości współczynnika dyfuzji tkankowej w nowotworach wątroby zależnie od grupy (HCC, Meta), momentu pomiaru ADC (przed ablacją termiczną, w ciągu pierwszych 24 godzin i 6 tygodni po leczeniu) oraz wielkości parametru b. Wyniki analiz prezentuje tabela A1 zamieszczona w załączniku niniejszej pracy. W przypadku zdecydowanej większości pomiarów uzyskane dane wskazują na rozkład parametryczny ich wartości.

4.3.3. Stabilność czasowa (rzetelność pomiarów) współczynników dyfuzji tkankowej w nowotworach wątroby

Analizę stabilności czasowej przeprowadzono na podstawie analiz korelacji pomiędzy pomiarami ADC w nowotworach wątroby w różnym okresie w stosunku do ablacji termicznej, a oszacowano ją za pomocą statystyki α Cronbacha. Za pomocą tej statystyki

udowodniono istnienie powtarzalnego schematu zachowania się współczynnika dyfuzji w funkcji czasu oraz wykazano, że uzyskane wyniki nie były przypadkowe, co prezentuje tabela 10.

Tabela 10. Stabilność czasowa (rzetelność) pomiarów ADC w nowotworach wątroby przed termoablacją, 24 godziny i 6 tygodni po tym zabiegu oraz korelacje (r) między nimi w zależności od wartości parametru b.

Table 10. Time stability (reliability) of ADC measurements in liver tumors prior RFA, in 24 hours and in 6 weeks post RFA and correlation (r) between them in relation to b factor

Parametr [s/mm ²] Parameter	Zmienne ¹ Variables ¹	1	2	3	Średnia korelacja Mean correlation	α^2
b = 15	1. ADC1	–	0,54***	0,40***	0,42**	0,68
	2. ADC2		–	0,31**		
	3. ADC3			–		
b = 30	1. ADC1	–	0,46***	0,24*	0,28**	0,55
	2. ADC2		–	0,13		
	3. ADC3			–		
b = 100	1. ADC1	–	0,51***	0,36***	0,43***	0,69
	2. ADC2		–	0,41***		
	3. ADC3			–		
b = 300	1. ADC1	–	0,68***	0,38***	0,49***	0,74
	2. ADC2		–	0,40***		
	3. ADC3			–		
b = 500	1. ADC1	–	0,74***	0,32***	0,45***	0,73
	2. ADC2		–	0,31***		
	3. ADC3			–		

¹ Moment pomiaru ADC1 oznacza pomiar przed termoablacją, ADC2 oznacza 24 godziny po termoablacji, ADC3 oznacza 6 tygodni po termoablacji / *Time of measurement: ADC1 – measurement prior to RFA, ADC2 – measurement in first 24 hours post RFA, ADC3 – measurement 6 weeks post RFA*;

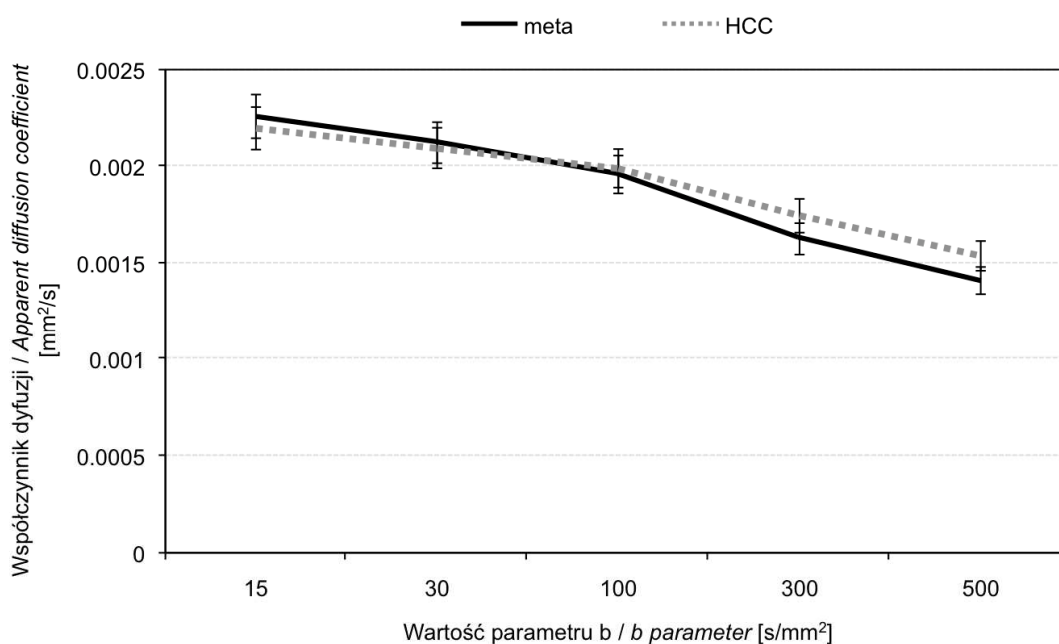
² Wskaźnik stabilności czasowej (rzetelności) Cronbacha. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Współczynnik pozbawiony oznaczenia jest nieistotny statystycznie / *Cronbach time stability (reliability) coefficient. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Coefficient lacking description is statistically insignificant.*

Najlepszą stabilnością czasową cechowały się pomiary dla najwyższych wartości b – 300 i 500 s/mm², o czym świadczy wysoki wskaźnik α Cronbacha ($\alpha > 0,7$). Najniższą stabilność czasową, a także najniższą i słabą średnią korelację między pomiarami wykazano dla ADC przy b równym 30 s/mm² ($\alpha < 0,6$). Średnią i satysfakcjonującą stabilność czasową zaobserwowano dla b równego odpowiednio 15 i 100 s/mm².

4.3.4. Porównanie współczynników dyfuzji tkankowej w pierwotnych i wtórnych nowotworach wątroby

W końcowych analizach wstępnych porównano wyjściowe wartości ADC przed termoablacją w pierwotnych i wtórnych nowotworach wątroby, czyli w grupach Meta i HCC.

Do tej pory przeprowadzone analizy świadczyły o homogeniczności całej badanej grupy, gdzie nie wykazano żadnych różnic w zależności od rozpoznania (Meta, HCC). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi z nowotworami pierwotnymi i wtórnymi dotyczących wieku i w płci, średniej wielkości guza, średniej liczby ognisk nowotworowych oraz lokalizacji zmian w segmentach wątroby. Także na podstawie wcześniej wykonanych ocen potwierdzono powtarzalność pomiarów i ich stabilność w funkcji czasu. Dlatego sprawdzono, jak zachowuje się współczynnik dyfuzji w obu grupach klinicznych i do tego celu wykorzystano dwuczynnikową analizę wariancji. Ujawniła ona efekt główny czynnika powtarzanego pomiaru dyfuzji dla różnych wartości parametru b ($F(4, 183) = 215,91$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,83$) świadczący o zależności pomiędzy wielkością parametru b i wartością ADC – im większa wartość b , tym niższy współczynnik dyfuzji ADC. Efekt ten miał największą siłę.



Rycina 5. Wartość współczynnika dyfuzji ADC w nowotworach wątroby zależnie od wartości parametru b i rozpoznania (Meta i HCC). Słupki błędów przedstawiają przedział ufności średniej (95%)

Figure 5. ADC diffusion coefficient values in liver tumors in correlation with b factor and diagnosis (Meta and HCC). Error bars show the lower and upper quartile of confidence interval (95%)

Nie wykryto istotnego efektu głównego czynnika grupy ($F < 1$). Wykryto natomiast istotny efekt interakcji czynnika powtórnego pomiaru i czynnika grupy ($F(4, 173) = 5,21$; $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,08$), który polega na tym, że różnica między grupami w zakresie wartości ADC jest nieistotna przy $b = 30$, $b = 100$ i $b = 300$ ($t < 1$; $d < 0,10$), a istotna jest dla $b = 15$ i $b = 500$ ($t > 1,96$; $p < 0,01$; $d > 0,50$). Mimo że siła efektu interakcji jest niewielka (0,08) i nie ma znaczącego wpływu na całościową interpretację wyników pomiaru ADC w nowotworach wątroby, to fakt ten przemawia za koniecznością sprawdzania wpływu czynnika grupy na przeprowadzane analizy statystyczne i w określonych przypadkach wykonanie odrębnych ocen dla obu grup klinicznych. Opisane efekty obrazuje rycina 5.

4.3.5. *Porównanie współczynników dyfuzji tkankowej w miększu wątroby u chorych z przerzutami i pierwotnym rakiem wątroby*

Ostatni etap analiz wstępnych przeznaczono na porównanie wartości ADC niezajętego przez nowotwór miększu wątroby u chorych z przerzutami do wątroby i z rakiem wątrobowokomórkowym.

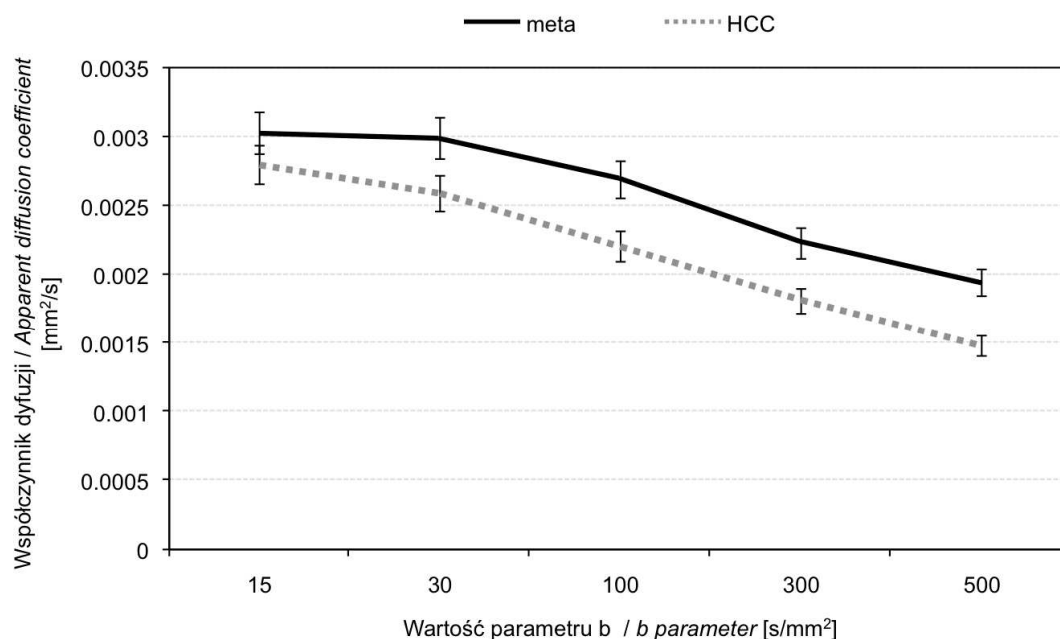
Dwuczynnikowa analiza wariancji ujawniła efekt główny o największej sile czynnika powtarzanego pomiaru szybkości dyfuzji dla różnych wartości parametru b ($F(4, 208) = 1103,94$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,95$), który objawiał się spadkiem wartości ADC wątroby wraz ze wzrostem wartości parametru b .

Ponadto wykryto istotny efekt główny czynnika grupy ($F(4, 208) = 250,25$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,70$) o dużej sile, polegający na tym, że wartości współczynnika dyfuzji w wątrobie u chorych z HCC są istotnie niższe niż w wątrobie u chorych z przerzutami (odpowiednio $M = 2,17 \times 10^{-3}$ mm²/s vs. $M = 2,57 \times 10^{-3}$ mm²/s; $p < 0,001$), co obrazuje rycina 6.

Wśród 39 chorych z grupy HCC, u 37 osób na podstawie biopsji rozpoznano marskość wątroby, a w jednym przypadku stwierdzono zaawansowane włóknienie, co najprawdopodobniej jest przyczyną restrykcji dyfuzji w miększu wątroby u pacjentów z nowotworem pierwotnym. Natomiast u chorych z przerzutami do wątroby pomiar ADC z niezajętego przez nowotwór obszaru prawdopodobnie jest zbliżony do dyfuzji w zdrowej wątrobie.

Ponadto ujawniono istotny efekt interakcji czynnika powtórnego pomiaru i czynnika grupy ($F(8, 418) = 6,18$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,11$), który nie ogranicza możliwości interpretacji efektów głównych. Polega on na tym, że w grupie meta różnica między pomiarem dyfuzji przy $b = 15$ i $b = 30$ s/mm² nie jest znamieną statystycznie, gdy wszystkie pozostałe różnice między pomiarami ADC dla różnych b są istotne statystycznie (wszystkie wartości d Cohena większe od 0,50). Siła efektu interakcji jest niewielka (0,11), więc nie ma ona znaczącego wpływu na całościową interpretację wyników.

Ponadto ujawniono istotny efekt interakcji czynnika powtórnego pomiaru i czynnika grupy ($F(8, 418) = 6,18$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,11$), który nie ogranicza możliwości interpretacji efektów głównych. Polega on na tym, że w grupie Meta różnica między pomiarem dyfuzji przy $b = 15$ i $b = 30$ s/mm² nie jest znamieną statystycznie, gdy wszystkie pozostałe różnice między pomiarami ADC dla różnych b są istotne statystycznie (wszystkie wartości d Cohena większe od 0,50). Siła efektu interakcji jest niewielka (0,11), więc nie ma ona znaczącego wpływu na całościową interpretację wyników.



Rycina 6. Wartość współczynnika dyfuzji ADC w niezajętym przez nowotwór mięszu wątroby zależnie od wartości parametru b i grupy osób badanych (grupa Meta i HCC). Słupki błędę przedstawiają przedział ufności średniej (95%)

Figure 6. ADC diffusion coefficient values in healthy liver parenchyma in correlation with b factor and clinical group (Meta and HCC). Error bars show the lower and upper quartile of confidence interval (95%)

4.4. Analizy zasadnicze

4.4.1. Analiza wpływu ablacji prądem o wysokiej częstotliwości na dyfuzję tkankową w nowotworach wątroby

Po zastosowaniu ablacji prądem o wysokiej częstotliwości u 62 chorych (39 osób z przerzutami do wątroby i 23 z HCC) stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie w kontrolnych badaniach TK po 6 tygodniach oraz 3 i 6 miesiącach od zabiegu. 74% (135 ze 183 zmian) ognisk nowotworowych zostało doszczętnie zniszczonych za pomocą ablacji termicznej, w tym 88 przerzutów nowotworowych i 47 ognisk pierwotnego raka wątroby. U 33 pacjentów wykazano cechy przetrwałego procesu nowotworowego w kontrolnych badaniach TK, które dotyczyły 48 zmian nowotworowych w wątrobie (21 HCC i 27 przerzutów).

W celu sprawdzenie wpływu ablacji termicznej na dyfuzję w nowotworach wątroby przeprowadzono wieloczynnikową analizę ANOVA w modelu 2 (grupa: HCC, Meta) × 2 (skuteczność zniszczenia ogniska: doszczętna, niedoszczętna ablacja) × (3) (moment pomiaru: przed termoablacją, 24 godziny i 6 tygodni po zabiegu) × (5) (wielkość parametru b: 15, 30, 100, 300, 500 s/mm²). Wykonano także ocenę za pomocą ANCOVA, w której kontrolowano czynnik przylegania ogniska do naczynia. Dwadzieścia siedem ognisk nowotworowych (14 przerzutów raka jelita grubego i 13 raków wątrobowokomórkowych) było położonych w sąsiedztwie dużych naczyń, z czego 8 zmian (4 prze-

rzuty i 4 HCC) zostało niedoszczętnie zniszczonych. Mimo spodziewanego efektu chłodzenia ze względu na ciągły przepływ krwi w dużych naczyniach, odsetek niepowodzeń termoablacji w grupie chorych z ogniskami przylegającymi do naczyń oraz ze zmianami niewykazującymi kontaktu z głównymi naczyniami był podobny i wynosił odpowiednio 30% i 25% w całej grupie. Ponieważ nie zaobserwowano modyfikacyjnego wpływu tego kowariantu na relacje między czynnikami i zmienną zależną (współczynnik dyfuzji), przeprowadzono i interpretowano ANOVA w pełnym modelu czynnikowym.

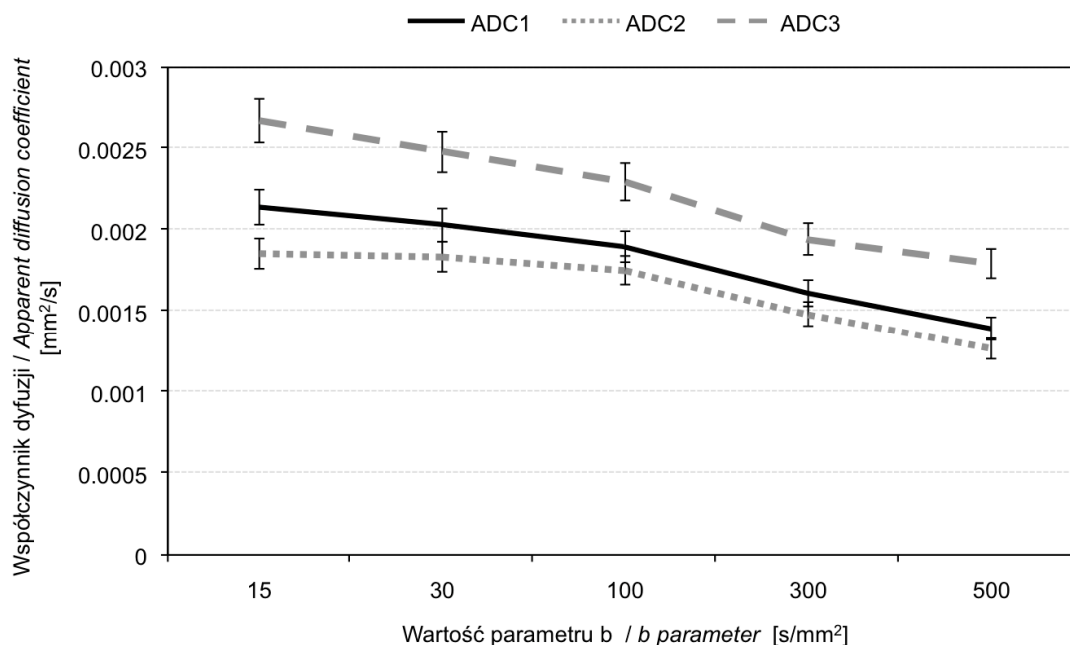
Czteroczynnikowa analiza wariancji wykazała istnienie następujących efektów i interakcji:

1. Efekt główny czynnika wielkości parametru b ($F(4, 183) = 245,30$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,85$), polegający na tym, że wszystkie średnie wartości współczynnika dyfuzji są najwyższe, gdy parametr b jest najniższy ($b = 15 \text{ s/mm}^2$) i systematycznie maleją wraz ze wzrostem jego wartości. Interpretacja tego efektu nie jest ograniczona ze względu na istnienie pozostałych efektów.
2. Efekt główny czynnika momentu pomiaru ADC ($F(4, 183) = 433,87$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,83$) informujący o znamienych różnicach w średnich wartościach ADC w zależności od czasu pomiaru w stosunku do ablacji termicznej, na przykład dyfuzja 24 godziny po termoablacji (ADC2) różniła się od dyfuzji przed zbiegiem (ADC1) oraz 6 tygodni po leczeniu (ADC3). Efekt główny czynnika doszczętności leczenia ogniska ($F(1, 183) = 49,05$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,22$), to znaczy średnie wartości dyfuzji były istotnie różne wśród guzów całkowicie zniszczonych i tych z przetrwałym nowotworem.
3. Interakcja pierwszego stopnia między czynnikiem wielkości parametru b i czynnikiem grupy ($F(4, 183) = 3,52$; $p < 0,0$; $\eta^2 = 0,08$).
4. Interakcja pierwszego stopnia pomiędzy momentem pomiaru ADC i doszczętnością ablacji ogniska ($F(2, 183) = 186,01$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,68$).
5. Interakcja pierwszego stopnia pomiędzy wielkością parametru b i momentem pomiaru ADC w stosunku do termoablacji ($F(8, 183) = 5,74$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,22$).

Tylko w jednym przypadku czynnik grupy przyczynił się do zaistnienia znamiennego efektu – wykazano różnicę w wartościach ADC dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ pomiędzy grupą HCC i Meta, jakkolwiek efekt ten jest bardzo słaby ($\eta^2 = 0,08$). W pozostałych przypadkach czynnik grupy okazał się nieistotny w wyjaśnianiu zmienności pomiarów dyfuzji tkankowej.

Efekty wymienione w punktach 2 - 5 są ograniczone znamienymi statystycznie interakcjami drugiego stopnia między wielkością parametru b , momentem pomiaru ADC i skutecznością leczenia ogniska nowotworowego ($F(2, 183) = 5,72$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,22$). Dlatego końcowej interpretacji poddano wyłącznie ten ostatni efekt interakcji, a analizę taką przeprowadzono łącznie dla chorych z przerzutami i pierwotnym rakiem wątroby.

Okazało się, że różnice w wartościach ADC dla trzech pomiarów w różnym czasie (przed termoablacją, 24 godziny i 6 tygodni po zabiegu) uzyskano wyłącznie w przypadku nowotworów doszczętnie zniszczonych (ryc. 7).

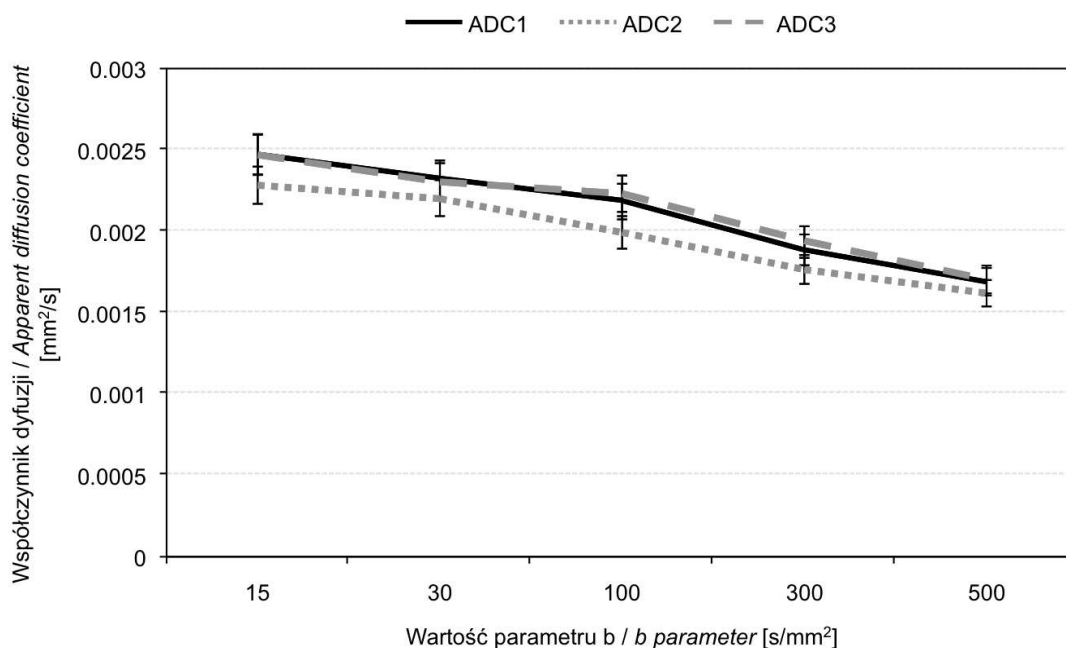


Rycina 7. Wartość współczynnika szybkości dyfuzji ADC w nowotworach wątroby doszczętnie zniszczonych w wyniku leczenia ablacją zależnie od wartości parametru b i momentu pomiaru (ADC1 – przed termoablacją, ADC2 – 24 godziny po termoablacji i ADC3 – 6 tygodni po termoablacji). Słupki błędów przedstawiają przedział ufności średniej (95%)

Figure 7. ADC diffusion coefficient values in completely ablated liver tumors in correlation with b factor and the time of measurement (ADC1 – prior RFA, ADC2 – 24 hours post RFA, ADC3 – 6 weeks post RFA). Error bars show the lower and upper quartile of confidence interval (95%)

W przypadku nowotworów, w których ablacja się nie powiodła, nie stwierdzono różnic w wartościach ADC przed leczeniem i 6 tygodni po terapii, co przedstawia rycina 8. Obserwowano jedynie krótkotrwały wpływ działania wysokiej temperatury na tkanke guza, objawiający się przejściowym obniżeniem współczynnika dyfuzji (w pierwszej dobie po terapii), a następnie jego powrotem do stanu wyjściowego (przed leczeniem).

Następnie przeprowadzono pogłębioną analizę interakcji drugiego stopnia pomiędzy czynnikiem wartości parametru b, momentem pomiaru ADC i doszczętnością ablacji ogniska nowotworowego. W pierwszej fazie dokonano porównań par średnich uzyskanych w różnych momentach pomiaru ADC dla danej wartości parametru b w podziale na dwie warstwy: jedną dla ognisk doszczętnie zniszczonych (ryc. 7), drugą dla ognisk niedoszczętnie skoagulowanych (ryc. 8). Porównano na przykład średnie ADC1 (pomiar przed ablacją) z ADC2 (pomiar w pierwszej dobie po ablacji) oraz z ADC3 (pomiar 6 tygodni po ablacji) przy $b = 15 \text{ s/mm}^2$ wśród nowotworów skutecznie wyleczonych (tzw. doszczętnych), a następnie taką analizę przeprowadzono dla każdego kolejnego parametru b. Uzyskano systematyczny wzorzec wyników. W przypadku tak zwanych ognisk doszczętnych wszystkie pary średnich różniły się znamienne ($p < 0,001$; $d > 0,25$), natomiast w warstwie ognisk niedoszczętnych dla wszystkich wartości parametru b różniły się jedynie pary ADC1 i ADC2 oraz ADC2 i ADC3 ($p < 0,05$; $d > 0,10$), ale nie pary ADC1 i ADC3 (ryc. 8).



Rycina 8. Wartość współczynnika szybkości dyfuzji ADC w nowotworach wątroby niedoszczętnie wyleczonych ablacją zależnie od wartości parametru b i momentu pomiaru (ADC1 – przed termoablacją, ADC2 – 24 godziny po termoablacji i ADC3 – 6 tygodni po termoablacji). Słupki błędów przedstawiają przedział ufności średniej (95%)

Figure 8. ADC diffusion coefficient values in incompletely ablated liver tumors in correlation with b factor and the time of measurement (ADC1 – prior RFA, ADC2 – 24 hours post RFA, ADC3 – 6 weeks post RFA). Error bars show the lower and upper quartile of confidence interval (95%)

Fakt ten świadczy o krótkotrwałym zmniejszeniu szybkości dyfuzji w pierwszej dobie po terapii w zmianach niedoszczętnie wyleczonych, a następnie jej powrocie do stanu zbliżonego do wyjściowego.

W dalszej części analizy pogłębionej zbadano istotność kolejnych efektów prostych – porównania średnich wartości ADC przy stałej wartości parametru b w podziale na trzy warstwy: ADC1, ADC2 i ADC3. Uzyskiwano systematycznie różnice między średnimi ($p < 0,001$; $d > 0,50$), za wyjątkiem efektu prostego w warstwie ADC3 i $b = 100$ s/mm² oraz $b = 300$ s/mm² ($d < 0,10$). Wszystkie średnie wartości poziomu ADC1 i ADC2 przy określonej wartości parametru b w ogniskach doszczętnie wyleczonych były niższe niż w ogniskach z przetrwałym procesem nowotworowym (tzw. niedoszczętnych), co przedstawiają ryciny A1 i A2, zamieszczone w załączniku niniejszej pracy. Natomiast współczynnik dyfuzji mierzony 6 tygodni po ablacji termicznej (ADC3) był znamienne wyższy w ogniskach całkowicie zniszczonych niż w niedoszczętnie wyleczonych (ryc. A3 – załącznik). Wartości średnich, odchylenia standardowe oraz wartości przedziałów ufności dla tych analiz przedstawiono w tabeli A2 w załączniku.

W ostatnim kroku analizy pogłębionej interakcji drugiego stopnia pomiędzy czynnikiem wielkości parametru b, momentem pomiaru ADC i doszczętnością ablacji ogniska nowotworowego porównano średnie wartości ADC dla różnych parametrów b (np. ADC1 przy $b = 15$ s/mm² i ADC1 przy $b = 30$ s/mm²) w dwóch warstwach: tak zwanych ognisk doszczętnych i niedoszczętnych. Wszystkie różnice między średnimi były istotne

statystycznie ($p < 0,001$), co świadczy, że dyfuzja w ogniskach nowotworowych całkowicie wyleczonych i z przetrwałym procesem nowotworowym różni się i efekt ten można uwidocznić, stosując różne wartości parametru b .

Podsumowując, ablacja prądem o wysokiej częstotliwości wpływa na szybkość dyfuzji tkankowej w nowotworach wątroby.

Wykazano następujące zależności:

1. Współczynnik ADC nowotworów w całej grupie (nowotwory doszczętnie i niedoszczętnie zniszczone) dla wszystkich wartości zastosowanego parametru b (15, 30, 100, 300 i 500 s/mm²) obniża się istotnie ($p < 0,05$) w ciągu pierwszych 24 godzin po termoablacji (ADC2) w stosunku do ADC nowotworów przed zabiegiem (ADC1).
2. Wyjściowe ADC (przed zabiegiem – ADC1) i ADC w pierwszej dobie po leczeniu (ADC2) nowotworów doszczętnie wyleczonych jest istotnie niższe niż guzów z przetrwałym procesem rozrostowym.
3. Współczynnik ADC ognisk doszczętnie zniszczonych w ciągu następnych 6 tygodni po leczeniu wzrasta powyżej wyjściowego ADC zmiany (przed zabiegiem) ($p < 0,001$).
4. Wraz ze wzrostem wielkości parametru b obniża się wartość współczynnika dyfuzji – ADC.

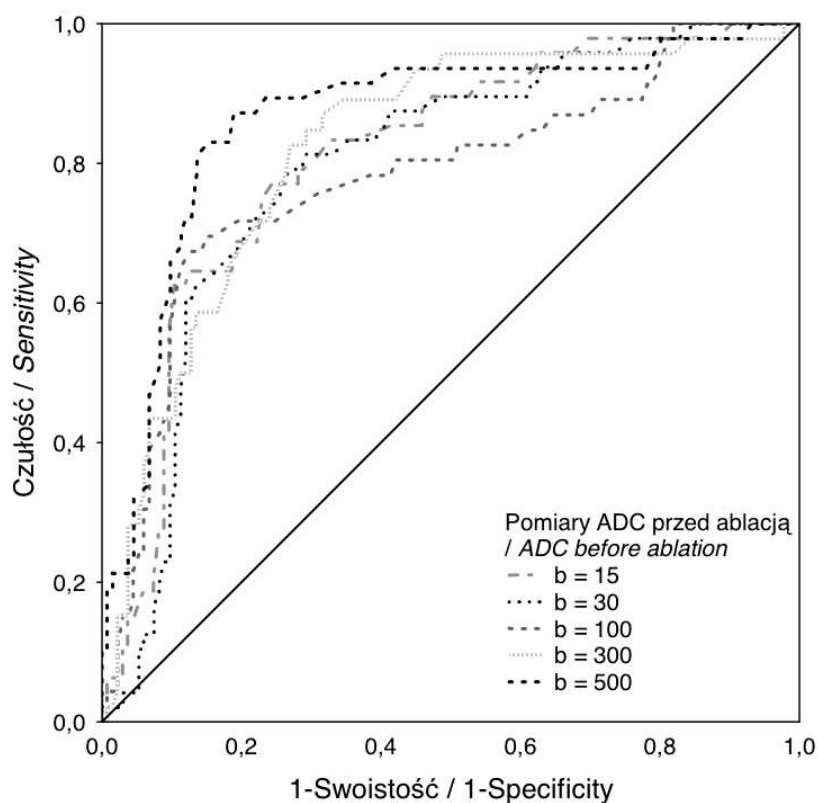
4.4.2. Analiza przydatności współczynnika dyfuzji nowotworów wątroby w przewidywaniu skutków ablacji prądem o wysokiej częstotliwości

W rozdziale 4.4.1 udowodniono, że wyjściowa (mierzona przed zabiegiem) dyfuzja tkankowa była niższa w przypadku nowotworów, w których udało się uzyskać doszczętną ablację i znamienne wyższa w guzach, których leczenie nie powiodło się. Dlatego przeprowadzono dalszą analizę za pomocą procedury ROC (ang. *receiver operating characteristics*, krzywa charakterystyki skuteczności percepcji), aby stwierdzić, czy na podstawie pomiaru ADC przed ablacją (ADC1) możliwe jest przewidywanie jej efektów terapeutycznych.

Krzywe ROC wykreślone na podstawie pomiaru ADC dla różnych wartości parametru b przed leczeniem prezentuje rycina 9.

Skuteczność wnioskowania o powodzeniu ablacji na podstawie analizy ROC, przeprowadzonej dla pomiaru ADC1, czyli przed zabiegiem, wyrażona jest polem powierzchni pod daną krzywą (ang. *area under the curve* – AUC) i przedstawiona w tabeli 11 dla pięciu krzywych ROC odpowiadających wartościom ADC przy pięciu parametrach b . Skuteczność metody jest wysoka i mieści się w przedziale 78 - 86%. W każdej analizie ROC zmienną niezależną były pomiary ADC przed termoablacją (ADC1) i zmienną przewidywaną (klasyfikacyjną) doszczętność ablacji guza wątroby.

Na podstawie porównania wszystkich pól pod krzywą dokonano w parach, na przykład krzywa dla $b = 15$ s/mm² vs. krzywa dla $b = 30$ s/mm², nie wykazano ani jednej różnicy znamiennej statystycznie (tab. 11). Świadczy to, że każdy z pomiarów ADC1 dla różnych wartości parametru b jest równie dobrą podstawą do prognozowania, czy ablacja w danym ognisku nowotworowym będzie skuteczna.



Rycina 9. Krzywe ROC przewidywania doszczętności ablacji na podstawie pomiarów ADC w nowotworach wątroby przed zabiegiem przy różnych wartościach parametru b [s/mm^2]
Figure 9. ROC curves predicting the completeness of radiofrequency ablation of liver tumors basing on ADC measurements prior to procedure for different b values [s/mm^2]

Na podstawie wykreślonych krzywych ROC ustalono punkt odcięcia dla szybkości dyfuzji nowotworów wątroby, wyrażonej współczynnikiem ADC, umożliwiający przewidywanie powodzenia ablacji (tab. 12). Punkty odcięcia przyjmują różną wartość w zależności od zastosowanego parametru b i wynoszą odpowiednio $2,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$ dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i $1,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$ dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$. Obserwacje te znajdują odzwierciedlenie w codziennej praktyce. Dzięki pomiarowi ADC guza przed planowaną ablacją można określić, czy zabieg ma szansę powodzenia. Jeżeli ADC nowotworu będzie równe lub mniejsze od $1,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$, to prawdopodobieństwo uzyskania doszczętniej ablacji wyniesie prawie 95% (tab. 12).

Tabela 11. Analiza przewidywania efektów leczenia nowotworów wątroby (doszczętna lub niedoszczętna ablacja guza) na podstawie pomiarów ADC przed termoablacją (ADC1) dla różnych wartości parametru b

Table 11. Analysis of predictive values of ADC in relation to effects of liver tumors' treatment (complete or incomplete RFA) basing on pre-treatment ADC measurements (ADC1) with different b values

Krzywa ROC ROC curve	Parametry ROC / ROC parameters				
	AUC ¹	SE ²	z ³	p ⁴	Przedział ufności (95%) ⁵ Confidence interval (95%) ⁵
ADC b = 15 s/mm ²	0,81	0,04	8,67	< 0,001	0,74 - 0,86
ADC b = 30 s/mm ²	0,80	0,04	8,04	< 0,001	0,73 - 0,85
ADC b = 100 s/mm ²	0,78	0,04	6,46	< 0,001	0,71 - 0,84
ADC b = 300 s/mm ²	0,82	0,04	9,07	< 0,001	0,76 - 0,88
ADC b = 500 s/mm ²	0,86	0,03	10,79	< 0,001	0,81 - 0,91

¹ AUC – pole powierzchni pod krzywą / AUC – area under the curve;

² SE – błąd standardowy / SE – standard error;

³ z – wartość statystyki z dla porównania krzywej empirycznej i losowej (0,5) / z – statistics value derived from comparison of empiric and random curves (0.5);

⁴ p – poziom istotności statystyki z; jeśli p jest mniejsze od 0,05, to krzywa empiryczna różni się od krzywej losowej / p – statistical significance level z; if p is lower than 0.05, the empiric curve differs from the random curve;

⁵ Przedział ufności dla pola pod krzywą / Confidence interval for the area under the curve.

Tabela 12. Wartości punktu odcięcia, czułość, swoistość, predykcijna wartość dodatniego wyniku testu (PPV) i ujemnego wyniku testu (NPV) w przewidywaniu efektu leczenia nowotworów wątroby (doszczętna lub niedoszczętna ablacja guza) na podstawie pomiarów ADC przed termoablacją (ADC1) dla różnych wartości parametru b

Table 12. Cut-off values, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) in predicting the effects of liver tumors' treatment (complete or incomplete RFA) basing on pre-treatment ADC measurements (ADC1) with different b values

Krzywa ROC ROC curve	Punkt odcięcia [mm ² /s] Cut-off value	Czułość Sensitivity	Swoistość Specificity	PPV ¹	NPV ²
ADC b = 15 s/mm ²	2,34×10 ⁻³	75,56%	77,08%	90,30%	52,90%
ADC b = 30 s/mm ²	2,22×10 ⁻³	72,92%	79,02%	90,70%	51,40%
ADC b = 100 s/mm ²	2,10×10 ⁻³	87,21%	67,40%	88,50%	64,60%
ADC b = 300 s/mm ²	1,74×10 ⁻³	72,93%	82,61%	92,40%	51,40%
ADC b = 500 s/mm ²	1,52×10 ⁻³	81,06%	87,23%	94,70%	62,10%

¹ Predykcijna wartość dodatniego wyniku testu / Positive predictive value;

² Predykcijna wartość ujemnego wyniku testu / Negative predictive value.

4.4.3. Analiza przydatności współczynnika dyfuzji w ocenie wczesnej (w ciągu pierwszych 24 godzin) odpowiedzi nowotworów wątroby na ablację termiczną

Wcześniej przeprowadzone analizy (rozdział 4.4.1) wykazały, że wartość ADC nowotworów wątroby w pierwszej dobie po ablacji jest niższa niż przed rozpoczęciem leczenia. Przydatność pomiaru ADC nowotworów wątroby w ocenie wczesnych skutków termoablacji (w pierwszej dobie od zabiegu) określono, wykorzystując krzywe charakterystyki skuteczności percepcji ROC (podobnie jak w poprzednim rozdziale).

Wykreślono pięć krzywych ROC (każda dla innej wartości parametru b) dla pomiarów współczynnika dyfuzji w pierwszej dobie po ablacji prądem o wysokiej częstotliwości (ADC2). W każdej analizie ROC zmienną niezależną były pomiary ADC2 i zmienną przewidywaną (klasyfikacyjną) – doszczętność leczenia ogniska nowotworowego. Krzywe ROC przedstawia rycina 10.

Skuteczność wnioskowania o doszczętności ablacji na podstawie analizy ROC, przeprowadzonej dla pięciu pomiarów ADC w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu i wyrażonej polami powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve* – AUC), mieści się w przedziale 70 – 89%, a wartości statystyk dla pięciu analiz ROC zawiera tabela 13. Porównanie wszystkich pól pod krzywą dokonane w parach nie ujawniło różnic statystycznie.

Tabela 13. Analiza klasyfikacji nowotworów na doszczętnie i niedoszczętnie zniszczone na podstawie pomiarów ADC wykonanych w ciągu pierwszej doby po termoablacji (ADC2) dla różnych wartości parametru b

Table 13. Analysis of classification of the liver tumors into completely and incompletely ablated basing on ADC measurements in first 24-hours post RFA (ADC2) with different b values

Krzywa ROC ROC curve	Parametry ROC / ROC parameters				
	AUC ¹	SE ²	z^3	p^4	Przedział ufności (95%) ⁵ Confidence interval (95%) ⁵
ADC $b = 15 \text{ s/mm}^2$	0,89	0,03	11,93	< 0,001	0,83 - 0,91
ADC $b = 30 \text{ s/mm}^2$	0,84	0,03	10,16	< 0,001	0,77 - 0,89
ADC $b = 100 \text{ s/mm}^2$	0,70	0,05	4,34	< 0,001	0,63 - 0,77
ADC $b = 300 \text{ s/mm}^2$	0,82	0,03	9,55	< 0,001	0,75 - 0,87
ADC $b = 500 \text{ s/mm}^2$	0,88	0,03	11,76	< 0,001	0,83 - 0,93

¹ AUC – pole powierzchni pod krzywą / *AUC* – *area under the curve*;

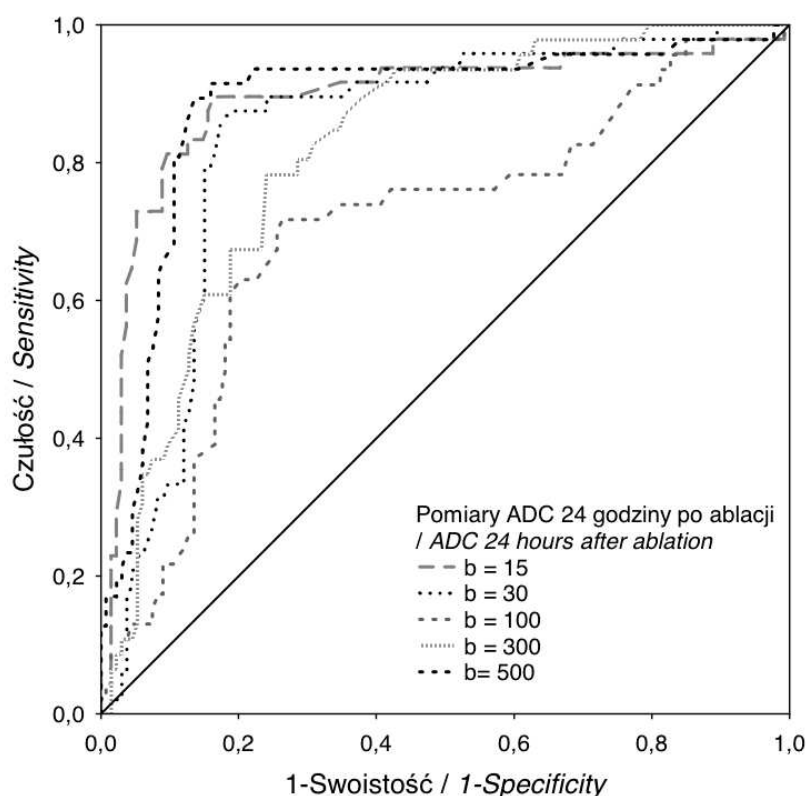
² SE – błąd standardowy / *SE* – *standard error*;

³ z – wartość statystyki z dla porównania krzywej empirycznej i losowej (0,5) / z – *statistics value derived from comparison of empiric and random curves (0.5)*;

⁴ p – poziom istotności statystyki z ; jeśli p jest mniejsze od 0,05, to krzywa empiryczna różni się od krzywej losowej / p – *statistical significance level z ; if p is lower than 0.05, the empiric curve differs from the random curve*;

⁵ Przedział ufności dla pola pod krzywą / *Confidence interval for the area under the curve*.

Dodatkowe informacje klasyfikacyjne wyznaczone na podstawie krzywych ROC zamieszczono w tabeli 14. Zawiera ona wartości punktu odcięcia dla współczynnika dyfuzji mierzonego w nowotworach wątroby w pierwszej dobie po ablacji (ADC2) dla różnych wielkości czynnika b oraz parametry skuteczności diagnostycznej.



Rycina 10. Krzywe ROC wnioskowania o doszczętności ablacji na podstawie pomiarów ADC dla różnych wartości parametru b [s/mm^2] w nowotworach wątroby w pierwszej dobie po leczeniu (ADC2)

Figure 10. ROC curves predicting the completeness of radiofrequency ablation of liver tumors basing on ADC measurements in first 24 hours after the procedure (ADC2) for different b values [s/mm^2]

Tabela 14. Wartości punktu odcięcia, czułość, swoistość, predykcijna wartość dodatniego wyniku testu (PPV) i ujemnego wyniku testu (NPV) dla analizy klasyfikacji nowotworów na doszczętnie i niedoszczętnie wyleczone na podstawie pomiarów ADC 24 godziny po termoablacji (ADC2) dla różnych wartości parametru b

Table 14. Cut-off values, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) in analysis of classification of the liver tumors into completely and incompletely ablated basing on ADC measurements in first 24-hours post RFA (ADC2) with different b values

Krzywa ROC ROC curve	Punkt odcięcia [mm^2/s] Cut-off value	Czułość Sensitivity	Swoistość Specificity	PPV ¹	NPV ²
ADC $b = 15 \text{ s}/\text{mm}^2$	$2,14 \times 10^{-3}$	83,70%	89,58%	95,80%	66,20%
ADC $b = 30 \text{ s}/\text{mm}^2$	$2,04 \times 10^{-3}$	81,20%	87,50%	94,70%	62,70%
ADC $b = 100 \text{ s}/\text{mm}^2$	$1,91 \times 10^{-3}$	73,68%	71,74%	88,30%	46,50%
ADC $b = 300 \text{ s}/\text{mm}^2$	$1,64 \times 10^{-3}$	75,94%	78,26%	91,00%	52,90%
ADC $b = 500 \text{ s}/\text{mm}^2$	$1,40 \times 10^{-3}$	86,36%	89,36%	95,80%	70,00%

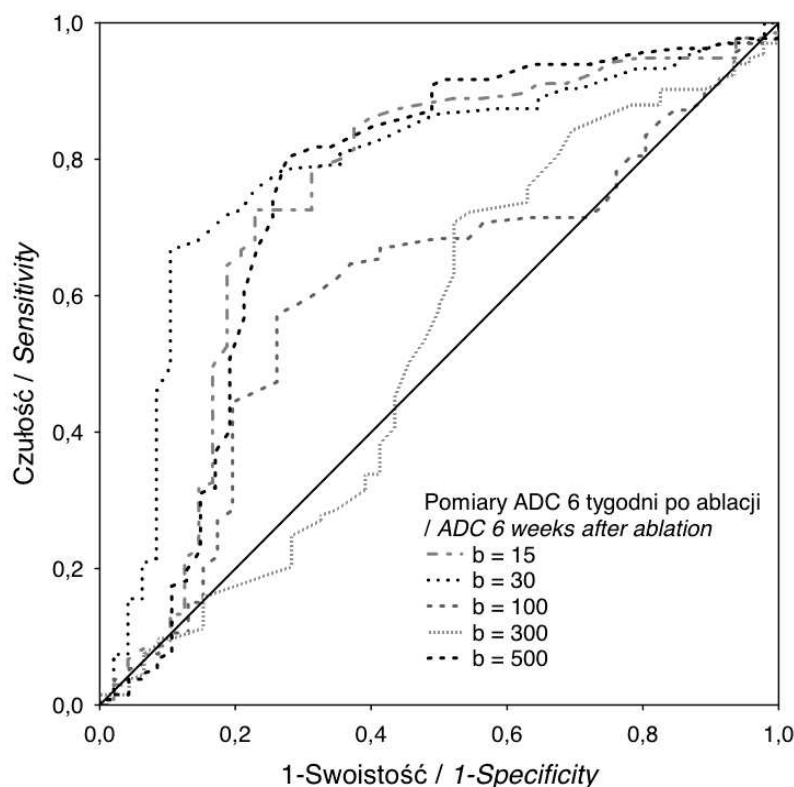
¹ Predykcijna wartość dodatniego wyniku testu / Positive predictive value;

² Predykcijna wartość ujemnego wyniku testu / Negative predictive value.

Wykorzystując powyższe dane, można stwierdzić, że jeżeli ADC ogniska w pierwszej dobie po ablacji dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ będzie równe lub mniejsze od $1,40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, to czułość i swoistość metody wnioskowania o efektywności leczenia na podstawie pomiarów współczynnika dyfuzji wyniosą prawie 90% (tab. 14).

4.4.4. Analiza przydatności współczynnika dyfuzji w ocenie odpowiedzi nowotworów wątroby na ablację termiczną po 6 tygodniach od zabiegu

Rolę ADC nowotworów wątroby w ocenie skutków termoablacji po 6 tygodniach od zabiegu określono w taki sam sposób jak w przypadku analizy oceny doszczętności ogniska na podstawie pomiarów ADC1 i ADC2 (rozdział 4.4.2 i 4.4.3). Krzywe ROC wnioskowania o doszczętności zabiegu na podstawie pomiarów ADC w nowotworach wątroby 6 tygodni po leczeniu (ADC3) dla różnych wartości parametru b prezentuje rycina 11.



Rycina 11. Krzywe ROC wnioskowania o doszczętności ablacji na podstawie pomiarów ADC dla różnych wartości parametru b [s/mm^2] w nowotworach wątroby 6 tygodni po leczeniu (ADC3)

Figure 11. ROC curves predicting the completeness of radiofrequency ablation of liver tumors basing on ADC measurements in 6 weeks post procedure (ADC3) for different b values [s/mm^2]

Dane statystyczne dotyczące analiz ROC dla pięciu zastosowanych parametrów b zawiera tabela 15. Wskazują one, że pomiar ADC3 dla $b = 300$ s/mm² nie może służyć jako cecha różnicująca guzy wątroby na całkowicie i niecałkowicie zniszczone, gdyż krzywa ta nie różni się od krzywej losowej. Ponadto porównanie pól pod wykreślonymi krzywymi dokonane w parach ujawniło, że współczynnik dyfuzji oceniany w masie guza 6 tygodni po ablacji (ADC3) dla $b = 100$ s/mm² jest słabszym wskaźnikiem skuteczności terapii niż pomiary ADC dla $b = 15, 30$ i 500 s/mm², które umożliwiają taką ocenę ze skutecznością 74 - 78%.

Tabela 15. Analiza klasyfikacji nowotworów na doszczętnie i niedoszczętnie wyleczone na podstawie pomiarów ADC 6 tygodni po termoablacji (ADC3) dla różnych wartości parametru b

Table 15. Analysis of classification of the liver tumors into completely and incompletely ablated basing on ADC measurements in 6 weeks post RFA (ADC3) with different b values

Krzywa ROC ROC curve	Parametry ROC / ROC parameters				
	AUC ¹	SE ²	z^3	p^4	Przedział ufności (95%) ⁵ Confidence interval (95%) ⁵
ADC $b = 15$ s/mm ²	0,74	0,05	5,12	< 0,001	0,67 - 0,80
ADC $b = 30$ s/mm ²	0,78	0,04	7,22	< 0,001	0,71 - 0,84
ADC $b = 100$ s/mm ²	0,61	0,05	2,12	< 0,05	0,53 - 0,68
ADC $b = 300$ s/mm ²	0,53	0,05	0,59	n.i.	0,45 - 0,61
ADC $b = 500$ s/mm ²	0,74	0,05	4,98	< 0,001	0,67 - 0,80

¹ AUC – pole powierzchni pod krzywą / AUC – area under the curve;

² SE – błąd standardowy / SE – standard error;

³ z – wartość statystyki z dla porównania krzywej empirycznej i losowej (0,5) / z – statistics value derived from comparison of empiric and random curves (0.5);

⁴ p – poziom istotności statystyki z ; jeśli p jest mniejsze od 0,05, to krzywa empiryczna różni się od krzywej losowej / p – statistical significance level z ; if p is lower than 0.05, the empiric curve differs from the random curve;

⁵ Przedział ufności dla pola pod krzywą / Confidence interval for the area under the curve.

Tabela 16. Wartości punktu odcięcia, czułość, swoistość, predykcijna wartość dodatniego wyniku testu (PPV) i ujemnego wyniku testu (NPV) dla analizy klasyfikacji nowotworów na doszczętnie i niedoszczętnie wyleczone na podstawie pomiarów ADC 6 tygodni po termoablacji (ADC3) dla różnych wartości parametru b

Table 16. Cut-off values, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) in analysis of classification of the liver tumors into completely and incompletely ablated basing on ADC measurements in 6 weeks post RFA (ADC3) with different b values

Krzywa ROC ROC curve	Punkt odcięcia [mm ² /s] Cut-off value	Czułość Sensitivity	Swoistość Specificity	PPV ¹	NPV ²
ADC $b = 15$ s/mm ²	$2,61 \times 10^{-3}$	72,69%	77,08%	89,90%	50,00%
ADC $b = 30$ s/mm ²	$2,44 \times 10^{-3}$	66,67%	89,58%	94,70%	48,90%
ADC $b = 500$ s/mm ²	$1,73 \times 10^{-3}$	80,30%	72,34%	89,10%	56,70%

¹ Predykcijna wartość dodatniego wyniku testu / Positive predictive value;

² Predykcijna wartość ujemnego wyniku testu / Negative predictive value.

Na podstawie wykreślonych krzywych ROC wyznaczono punkty odcięcia umożliwiające klasyfikację ognisk na doszczętnie wyleczone i te z przetrwałym nowotworem dzięki pomiarowi ADC3 przy parametrach b równych 15, 30, 500 s/mm² (tab. 16).

Opierając się na zgromadzonych danych można wnioskować z 89-procentowym prawdopodobieństwem, że ogniska nowotworowe, których ADC mierzone 6 tygodni po zabiegu dla $b = 500$ s/mm² wynosi minimum $1,73 \times 10^{-3}$ mm²/s, są skutecznie wyleczone.

4.4.5. *Zmiany procentowe współczynników dyfuzji a skuteczna ablacja nowotworów wątroby*

W poprzednich rozdziałach określono wartości bezwzględne ADC, na podstawie których można przewidywać skutki termoablacji w konkretnym ognisku nowotworowym przed zabiegiem oraz różnicować guzy na doszczętnie i niecałkowicie wyleczone w pierwszej dobie i 6 tygodni po terapii. Wykazano jednocześnie, że pod wpływem wysokiej temperatury dochodzi do zmian dyfuzji wody w tkance nowotworowej. Ponieważ pomiar ADC może zależeć od rodzaju aparatu MR, mocy jego gradientów i wartości pola magnetycznego, aby zobiektywizować ocenę wykonano dodatkową analizę, która pozwala określić próg względnej zmiany współczynnika ADC na skutek leczenia jako biomarkera doszczętności zabiegu. W tym celu wyróżniono dwa wskaźniki, które wyliczono według tej samej reguły:

$$\begin{aligned} \text{ADC1/ADC2} &= [(\text{ADC1}-\text{ADC2})/\text{ADC1}] \times 100\% \\ \text{ADC1/ADC3} &= [(\text{ADC1}-\text{ADC3})/\text{ADC1}] \times 100\% \end{aligned}$$

gdzie:

ADC1 – wartość ADC mierzona przed ablacją termiczną

ADC2 – wartość ADC mierzona w pierwszej dobie po ablacji termicznej

ADC3 – wartość ADC mierzona 6 tygodni po ablacji termicznej.

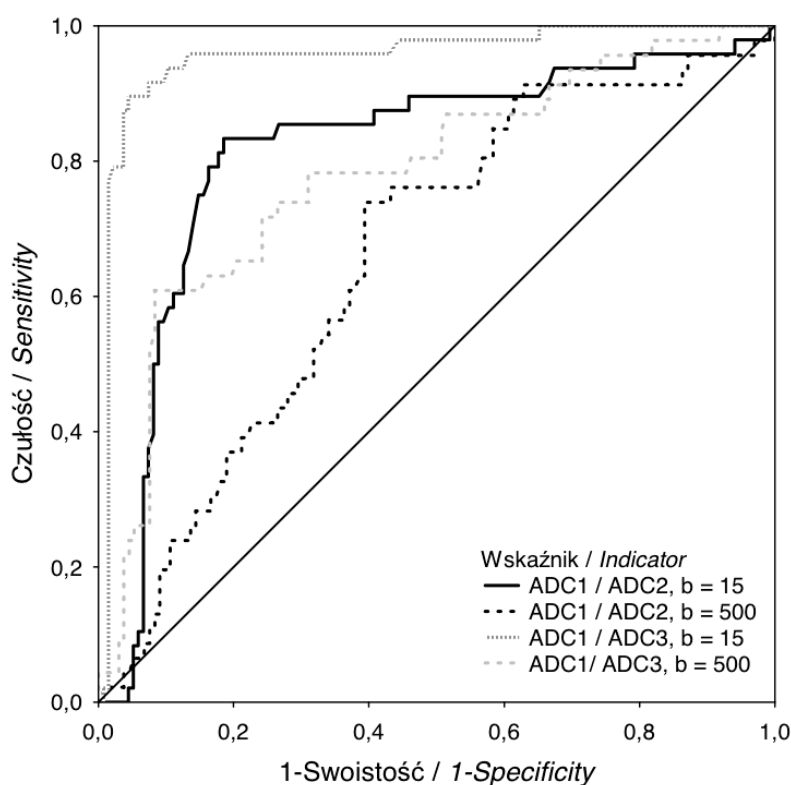
Uzyskany wskaźnik obrazuje procentową zmianę wartości ADC2 i ADC3 w stosunku do ADC1. Na przykład wartość wskaźnika ADC1/ADC2 równa 10% oznacza, że wartość ADC1 była większa niż ADC2. Natomiast ujemna wartość wskaźnika ADC1/ADC3 świadczy o tym, że ADC1 jest mniejsza niż ADC3.

Następnie wykreślono krzywe ROC dla względnej zmiany wartości ADC o największej skuteczności diagnostycznej, czyli dla pomiarów odpowiednio przy $b = 15$ s/mm² i 500 s/mm² (ryc. 12).

Przedstawione na rycinie 12 analizy ROC wykazały, że lepszymi biomarkerami doszczętności ablacji są wskaźniki procentowej zmiany wartości ADC uzyskane dla parametru $b = 15$ s/mm² niż $b = 500$ s/mm², a wśród nich wskaźnik ADC1/ADC3 (tab. 17), dla którego pole pod krzywą wynosi 0,96. Procentowa zmiana współczynnika ADC2 w stosunku do ADC1 dla $b = 15$ s/mm² umożliwia wnioskowanie o doszczętności ablacji z 81-procentową skutecznością.

Na podstawie wykreślonych krzywych ROC wyznaczono punkty odcięcia umożliwiające klasyfikację ognisk na całkowicie skoagulowane i te z przetrwałym nowotworem dzięki procentowej zmianie wartości ADC w ciągu 24 godzin po zabiegu (ADC1/ADC2) oraz 6 tygodni po leczeniu (ADC1/ADC3), co przedstawia tabela 18.

Analizując zgromadzone dane, można przypuszczać z 93-procentowym prawdopodobieństwem, że nowotwory, których ADC w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu zmniejszyło się minimum o 9% w stosunku do wyjściowej wartości ADC (ADC1 – przed leczeniem) dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$, zostały doszczętnie zniszczone. Natomiast 10-procentowy lub wyższy wzrost wartości ADC 6 tygodni po zabiegu (ADC3) w stosunku do wyjściowej wartości ADC (ADC1) dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ świadczy z wysokim prawdopodobieństwem (96%) o doszczętności ablacji. Zwraca także uwagę fakt, że zmiany procentowe wartości ADC dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ muszą być wyraźnie większe niż dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$, aby można było mówić o doszczętniej ablacji (np. 43% dla ADC1/ADC2 przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ vs. 9% dla ADC1/ADC2 przy $b = 15 \text{ s/mm}^2$).



Rycina 12. Krzywe ROC wnioskowania o doszczętności ablacji w nowotworach wątroby (w całej grupie) na podstawie procentowych zmian wartości ADC w ciągu 24 godzin po zabiegu (ADC1/ADC2) oraz 6 tygodni po leczeniu (ADC1/ADC3) dla parametru $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Figure 12. ROC curves predicting the completeness of radiofrequency ablation of liver tumors (in the whole group) basing on percentage alterations of ADC values in first 24 hours post procedure (ADC1/ADC2) and in 6 weeks after RFA (ADC1/ADC3) with $b = 15 \text{ s/mm}^2$ and $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Tabela 17. Analiza klasyfikacji nowotworów na doszczętnie i niedoszczętnie wyleczone na podstawie procentowych zmian wartości ADC w ciągu 24 godzin po zabiegu (ADC1/ADC2) oraz 6 tygodni po leczeniu (ADC1/ADC3) dla parametru $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Table 17. Analysis of classification of the liver tumors into completely and incompletely ablated basing on percentage alterations of ADC values in first 24 hours post procedure (ADC1/ADC2) and in 6 weeks after RFA (ADC1/ADC3) with $b = 15 \text{ s/mm}^2$ and $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Krzywa ROC ROC curve	Parametry ROC / ROC parameters				Przedział ufności (95%) ⁵ Confidence interval (95%) ⁵
	AUC ¹	SE ²	z ³	p ⁴	
ADC1/ADC2					
b = 15 s/mm ²	0,81	0,04	7,94	< 0,001	0,75 - 0,87
b = 500 s/mm ²	0,66	0,05	3,46	< 0,001	0,58 - 0,73
ADC1/ADC3					
b = 15 s/mm ²	0,96	0,02	24,01	< 0,001	0,92 - 0,98
b = 500 s/mm ²	0,78	0,04	6,76	< 0,001	0,71 - 0,84

¹ AUC – pole powierzchni pod krzywą / AUC – area under the curve;

² SE – błąd standardowy / SE – standard error;

³ z – wartość statystyki z dla porównania krzywej empirycznej i losowej (0,5) / z – statistics value derived from comparison of empiric and random curves (0.5);

⁴ p – poziom istotności statystyki z; jeśli p jest mniejsze od 0,05, to krzywa empiryczna różni się od krzywej losowej / p – statistical significance level z; if p is lower than 0.05, the empiric curve differs from the random curve;

⁵ Przedział ufności dla pola pod krzywą / Confidence interval for the area under the curve.

Tabela 18. Wartości punktu odcięcia, czułość, swoistość, predykcijna wartość dodatniego (PPV) i ujemnego (NPV) wyniku testu dla analizy klasyfikacji nowotworów na doszczętnie i niedoszczętnie wyleczone na podstawie procentowych zmian wartości ADC w ciągu 24 godzin po zabiegu (ADC1/ADC2) oraz 6 tygodni po leczeniu (ADC1/ADC3) dla parametru $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Table 18. Cut-off values, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) in analysis of classification of the liver tumors into completely and incompletely ablated basing on percentage alterations of ADC values in first 24 hours post procedure (ADC1/ADC2) and in 6 weeks after RFA (ADC1/ADC3) with $b = 15 \text{ s/mm}^2$ and $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Krzywa ROC ROC curve	Punkt odcięcia [mm ² /s] Cut-off value	Czułość Sensitivity	Swoistość Specificity	PPV ¹	NPV ²
ADC1 / ADC2					
b = 15 s/mm ²	8,57% ³	81,48%	83,33%	93,20%	61,50%
b = 500 s/mm ²	43,20%	60,61%	73,91%	87,00%	39,50%
ADC1 / ADC3					
b = 15 s/mm ²	-9,87%	95,56%	89,58%	96,30%	87,80%
b = 500 s/mm ²	-30,01%	91,67%	60,87%	87,10%	71,80%

¹ Predykcijna wartość dodatniego wyniku testu / Positive predictive value;

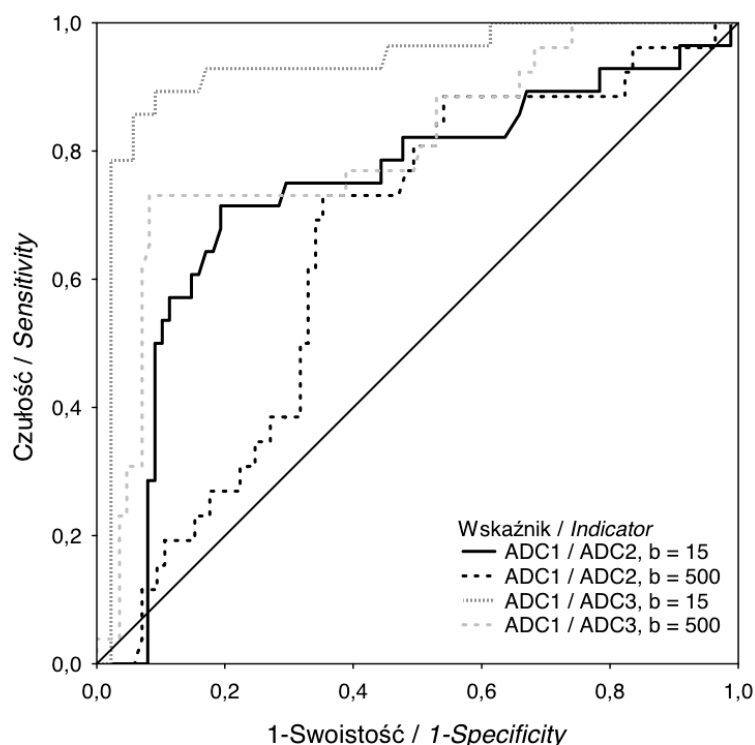
² Predykcijna wartość ujemnego wyniku testu / Negative predictive value.

³ Przyjęta procentowa wartość wskaźnika zmiany w pomiarach ADC / Accepted percentage value of indicator of alteration in ADC measurements.

4.4.5.1. Zmiany procentowe współczynników dyfuzji w grupach klinicznych a skuteczna ablacja nowotworów

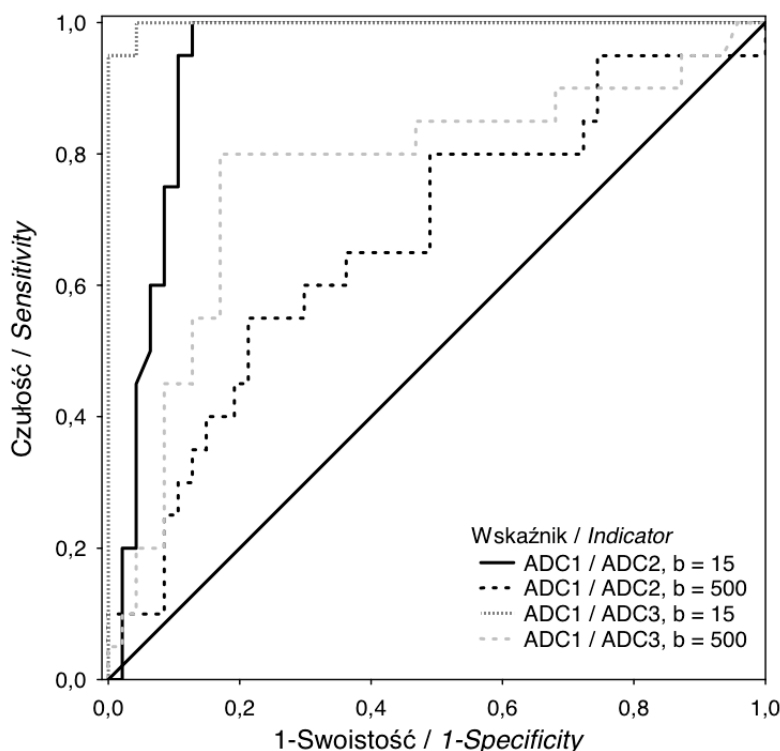
W poprzednim rozdziale wykazano możliwość oceny skuteczności ablacji nowotworów w pierwszej dobie i 6 tygodni po leczeniu na podstawie procentowej zmiany wyjściowej wartości ADC. Najwyższą skuteczność metody wykazano dla pomiarów przy $b = 15 \text{ s/mm}^2$. Jednocześnie dla $b = 15$ i 500 s/mm^2 stwierdzono różnice pomiędzy wartością ADC przerzutów nowotworowych i HCC, przy czym w analizie ANOVA znaczenie w doszczętności ablacji miał jedynie pomiar dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i jego wpływ na skuteczność leczenia był znikomy. Niemniej, aby uniknąć błędów i wykluczyć wpływ innej biologii nowotworów na skuteczność terapii prądem o wysokiej częstotliwości, zbadano, jak zachowują się opisane powyżej wskaźniki procentowej zmiany wartości ADC w dwóch badanych grupach klinicznych – u chorych z przerzutami i z rakiem wątrobowokomórkowym dla $b = 15$ i 500 s/mm^2 .

Analizę przeprowadzono analogicznie jak w podrozdziale 4.4.5., ale oddzielnie dla grupy Meta i HCC. Krzywe ROC wnioskowania o doszczętności ablacji w przerzutach do wątroby i w raku wątrobowokomórkowym na podstawie procentowych zmian ADC w pierwszej dobie ($\text{ADC1}/\text{ADC2}$) oraz 6 tygodni po leczeniu ($\text{ADC1}/\text{ADC3}$) dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i 500 s/mm^2 przedstawiają ryciny 13 i 14.



Rycina 13. Krzywe ROC wnioskowania o skuteczności ablacji przerzutów do wątroby na podstawie procentowych zmian wartości ADC w pierwszej dobie ($\text{ADC1}/\text{ADC2}$) oraz 6 tygodni po zabiegu ($\text{ADC1}/\text{ADC3}$) dla parametru $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Figure 13. ROC curves predicting the completeness of radiofrequency ablation of liver metastases basing on percentage alterations of ADC values in first 24 hours post procedure ($\text{ADC1}/\text{ADC2}$) and in 6 weeks after RFA ($\text{ADC1}/\text{ADC3}$) with $b = 15 \text{ s/mm}^2$ and $b = 500 \text{ s/mm}^2$



Rycina 14. Krzywe ROC wnioskowania o skuteczności ablacji HCC na podstawie procentowych zmian wartości ADC w pierwszej dobie (ADC1/ADC2) oraz 6 tygodni po zabiegu (ADC1/ADC3) dla parametru $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Figure 14. ROC curves predicting the completeness of radiofrequency ablation of HCC basing on percentage alterations of ADC values in first 24 hours post procedure (ADC1/ADC2) and in 6 weeks after RFA (ADC1/ADC3) with $b = 15 \text{ s/mm}^2$ and $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Skuteczność wnioskowania o odpowiedzi na zastosowaną terapię na podstawie procentowych zmian ADC przerzutów nowotworowych oraz HCC wyrażona jest polami pod krzywymi (AUC) i przedstawiona w tabeli 19. Porównując pola pod krzywymi dla parametru $b = 15 \text{ s/mm}^2$ w parach (jak w tab. 19), wykazano wyższą skuteczność metody oceny doszczętności ablacji w grupie HCC niż w grupie Meta na podstawie procentowej zmiany wartości ADC w pierwszej dobie po leczeniu (ADC1/ADC2). Dla pozostałych wskaźników nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie w parach przerzuty vs. HCC. Oceniono natomiast, że gorszymi wskaźnikami odpowiedzi na leczenie były pomiary przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ niż przy $b = 15 \text{ s/mm}^2$.

Wyznaczono także punkty odcięcia dla klasyfikacji przerzutów do wątroby oraz ognisk HCC na całkowicie i niedoszczętnie wyleczone na podstawie procentowych zmian wartości ADC (wykreślonych krzywych ROC – ryc. 13 i 14), co przedstawia tabela 20.

W pierwszej dobie po termoablacji za całkowitym zniszczeniem przerzutów nowotworowych przemawia obniżenie wyjściowej wartości ADC (ADC1) dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ minimum o 8% – to znaczy jeśli pomiar ADC w pierwszej dobie po leczeniu będzie równy lub mniejszy niż 92% wartości ADC oznaczonej przed zabiegiem, można stwierdzić z 90-procentowym prawdopodobieństwem, że ablacja jest skuteczna (tab. 20).

Natomiast 6 tygodni po zabiegu objawem całkowitej ablacji przerzutów będzie wzrost wyjściowej wartości ADC o minimum 12% dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$, a prawdopodobieństwo uzyskania skutecznej ablacji w tym przypadku wyniesie 96% (tab. 20).

Tabela 19. Skuteczność klasyfikacji przerzutów do wątroby oraz ognisk HCC na całkowicie i niedoszczętnie wyleczone na podstawie procentowych zmian wartości ADC w pierwszej dobie (ADC1/ADC2) oraz 6 tygodni po ablacji (ADC1/ADC3) dla parametru $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Table 19. Efficacy of classification of metastatic and primary (HCC) liver tumors into completely and incompletely ablated basing on percentage alterations of ADC values in first 24 hours post procedure (ADC1/ADC2) and in 6 weeks after RFA (ADC1/ADC3) with $b = 15 \text{ s/mm}^2$ and $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Grupa Group	Krzywa ROC ROC curve	Parametry ROC / ROC parameters				
		AUC ¹	SE ²	z ³	p ⁴	Przedział ufności (95%) ⁵ Confidence interval (95%) ⁵
ADC1/ADC2						
Meta	$b = 15 \text{ s/mm}^2$	0,74	0,06	4,03	< 0,001	0,65 - 0,82
HCC		0,94	0,03	14,16	< 0,001	0,85 - 0,98
Meta	$b = 500 \text{ s/mm}^2$	0,65	0,06	2,55	< 0,05	0,55 - 0,74
HCC		0,67	0,07	2,65	< 0,05	0,55 - 0,78
ADC1/ADC3						
Meta	$b = 15 \text{ s/mm}^2$	0,93	0,03	12,28	< 0,001	0,87 - 0,97
HCC		0,99	0,01	191,7 6	< 0,001	0,95 - 1,00
Meta	$b = 500 \text{ s/mm}^2$	0,81	0,05	5,74	< 0,001	0,72 - 0,87
HCC		0,77	0,07	3,82	< 0,001	0,65 - 0,86

¹ AUC – pole powierzchni pod krzywą / *AUC – area under the curve*;

² SE – błąd standardowy / *SE – standard error*;

³ z – wartość statystyki z dla porównania krzywej empirycznej i losowej (0,5) / *z – statistics value derived from comparison of empiric and random curves (0.5)*;

⁴ p – poziom istotności statystyki z; jeśli p jest mniejsze od 0,05, to krzywa empiryczna różni się od krzywej losowej / *p – statistical significance level z; if p is lower than 0,05, the empiric curve differs from the random curve*;

⁵ Przedział ufności dla pola pod krzywą / *Confidence interval for the area under the curve*.

Jeżeli dzień po termoablacji współczynnik dyfuzji (dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$) w poddanym ablacji ognisku raka wątrobowokomórkowego zmniejszy się minimum o 9% w stosunku do wyjściowego ADC (ADC1 – przed zabiegiem), to prawdopodobieństwo całkowitego zniszczenia nowotworu w takiej zmianie jest równe 100%, a czułość tej metody w wykrywaniu skutecznej koagulacji wynosi 87%, przy swoistości na poziomie 100%. Wskaźnik ADC1/ADC2 dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ jest czułym markerem bardzo wczesnej odpowiedzi na miejscowe leczenie raka pierwotnego wątroby.

Tabela 20. Wartości punktu odcięcia, czułość, swoistość, predykcyjna wartość dodatniego (PPV) i ujemnego (NPV) wyniku testu dla analizy klasyfikacji przerzutów i raków wątrobowo-komórkowych na doszczętnie i niedoszczętnie wyleczone na podstawie procentowych zmian wartości ADC w pierwszej dobie (ADC1/ADC2) oraz 6 tygodni po ablacji (ADC1/ADC3) dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Table 20. Cut-off values, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) in analysis of classification of metastatic and primary (HCC) liver tumors into completely and incompletely ablated basing on percentage alterations of ADC values in first 24 hours post procedure (ADC1/ADC2) and in 6 weeks after RFA (ADC1/ADC3) with $b = 15 \text{ s/mm}^2$ and $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Grupa Group	Krzywa ROC ROC curve	Punkt odcięcia [mm ² /s] Cut-off value	Czułość Sensitivity	Swoistość Specificity	PPV ¹	NPV ²
ADC1/ADC2						
Meta	$b = 15 \text{ s/mm}^2$	7,54% ³	80,68%	71,43%	89,90%	54,10%
HCC		8,57%	87,23%	100,00%	100,00%	76,90%
Meta	$b = 500 \text{ s/mm}^2$	44,44%	64,71%	73,08%	88,70%	38,80%
HCC		31,03%	78,72%	55,00%	80,40%	52,40%
ADC1/ADC3						
Meta	$b = 15 \text{ s/mm}^2$	-11,67%	90,91%	89,29%	96,40%	75,80%
HCC		-12,67%	97,74%	100,00%	100,00%	90,90%
Meta	$b = 500 \text{ s/mm}^2$	-28,57%	91,76%	73,08%	91,80%	73,10%
HCC		-16,79%	82,98%	80,00%	90,70%	66,70%

¹ Predykcyjna wartość dodatniego wyniku testu / Positive predictive value;

² Predykcyjna wartość ujemnego wyniku testu / Negative predictive value;

³ Przyjęta procentowa wartość wskaźnika zmiany w pomiarach ADC / Accepted percentage value of indicator of alteration in ADC measurements.

Natomiast jeżeli 6 tygodni po ablacji ADC (dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$) w ognisku raka wątrobowokomórkowego wzrosło nie mniej niż o 13% w stosunku do wyjściowego współczynnika dyfuzji, to prawdopodobieństwo całkowitego zniszczenia nowotworu osiąga 100%, a czułość i swoistość metody w ocenie skuteczności ablacji jest bardzo wysoka i wynosi odpowiednio 98% i 100%. Należy zaznaczyć, że dla wskaźnika ADC1/ADC3 dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ uzyskano niemal idealną krzywą klasyfikacji (por. tab. 19 i 20) w pierwotnym raku wątroby. Tylko dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ i wskaźnika ADC1/ADC2 uzyskano różnicę w ocenie doszczętności ablacji pomiędzy grupą HCC i Meta – procentowy wskaźnik zmiany wartości ADC w pierwszej dobie po zabiegu jest skuteczniejszym parametrem w ocenie odpowiedzi na leczenie u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym niż u pacjentów z przerzutami do wątroby.

4.4.6. Czynniki wpływające na skuteczność leczenia ablacją prądem o wysokiej częstotliwości chorych z nowotworami wątroby oraz na długość ich przeżycia

Skuteczność ablacji termicznej oceniono w trzech rodzajach analiz. W pierwszej zdefiniowano potencjalne czynniki predykcji całkowitej ablacji dla pojedynczego ogniska nowotworowego (tzw. doszczętna ablacja ogniska). W drugiej obliczono prawdopo-

dobieństwo osiągnięcia skutecznej ablacji na podstawie modelu matematycznego. Następnie określono czynniki wpływające na skuteczność ablacji wszystkich ognisk, jakie występowały u danego pacjenta (tzw. doszczętna ablacja u pacjenta).

4.4.6.1. Czynniki predykcji całkowitej ablacji ogniska nowotworowego

Za pomocą analizy regresji logistycznej dokonano oceny predykcji doszczętności ablacji w nowotworach wątroby. Do modelu wprowadzono następujące czynniki: grupa (Meta, HCC), przyleganie guza do dużego naczynia (0 – nie, 1 – tak), wielkość ogniska w milimetrach oraz pomiary ADC przed termoablacją (ADC1) dla wszystkich wartości parametru b . Statystyki dla poszczególnych czynników zostały scharakteryzowane w tabeli 21. Sprawdzone także, czy poszczególne czynniki wchodzi w interakcję między sobą, ale ponieważ żaden efekt interakcji nie był istotny statystycznie, interpretowano wyłącznie model bez efektów interakcji. Model ten okazał się istotny statystycznie (χ^2 ; $p < 0,001$), a poziom wyjaśnionej wariacji skuteczności leczenia prądem o wysokiej częstotliwości nowotworów wątroby, mierzony za pomocą statystyki R^2 Coxa i Snella, wyniósł 41,20%.

Okazało się, że istotnymi czynnikami wpływającymi na skuteczność ablacji ogniska nowotworowego (0 – niedoszczętna, 1 – doszczętna) są wielkość ogniska oraz współczynniki dyfuzji ADC dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$, $b = 300 \text{ s/mm}^2$ i $b = 500 \text{ s/mm}^2$. Z istotnych czynników największy procentowy udział w przewidywaniu doszczętności ablacji ogniska miał ADC1 dla parametru $b = 500 \text{ s/mm}^2$ (46%), najmniejszy natomiast dla $b = 300 \text{ s/mm}^2$ (12%). Na podstawie tej oceny można stwierdzić, że im większe ognisko i im większe wartości dyfuzji ADC1 ($b = 15 \text{ s/mm}^2$, $b = 300 \text{ s/mm}^2$ i $b = 500 \text{ s/mm}^2$), tym mniejsza szansa na powodzenie ablacji. Należy zwrócić uwagę, że czynnik grupy (typ histologiczny nowotworu – przerzut z gruczolakoraka jelita grubego lub rak wątrobowo-komórkowy) nie ma znaczenia w przewidywaniu efektu termoablacji.

Stopień poprawności klasyfikacji jako ogniska doszczętnie wyleczone i z przetrwałym procesem rozrostowym (niedoszczętna ablacja ogniska) prezentuje tabela 22. Obejmuje ona klasyfikację dotyczącą wszystkich czynników uwzględnionych w modelu regresji logistycznej i pokazuje, że w 84% ognisk można prawidłowo przewidywać efekt terapii.

Tabela 21. Wyniki regresji logistycznej wykonanej w celu analizy predykcji skuteczności ablacji ogniska nowotworowego (0 – niedoszczętna, 1 – doszczętna ablacja)

Table 21. Results of logistic regression performed to analyze prediction of liver tumor ablation results (0 – incomplete, 1 – complete)

Zmienna Variable	B^1	SE^2	W^3	OR ⁴ (95%)	p^5	β^6	RW ⁷
Grupa ⁸ Group ⁸	0,14	0,53	0,25	1,14 (0,42 - 3,26)	n.i.	0,05	0,01
Przyleganie do naczyń / Adherence to vessels	1,06	0,75	0,03	2,87 (0,66 - 9,54)	n.i.	0,02	0,01
Wielkość	-0,06	0,02	7,34	0,94	< 0,001	-0,28	0,17

Zmienna Variable	B^1	SE^2	W^3	OR^4 (95%)	p^5	β^6	RW^7
ogniska Size of foci				(0,90 - 0,97)			
ADC b = 15 s/mm ²	$-2,67 \times 10^{-3}$	$1,16 \times 10^{-3}$	3,83	0,07 (0,01 - 0,68)	< 0,05	-0,25	0,14
ADC b = 30 s/mm ²	$-0,52 \times 10^{-3}$	$1,02 \times 10^{-3}$	4,07	0,59 (0,08 - 4,42)	n.i.	-0,17	0,05
ADC b = 100 s/mm ²	$-0,17 \times 10^{-3}$	$1,26 \times 10^{-3}$	2,76	0,85 (0,07 - 9,98)	n.i.	-0,15	0,04
ADC b = 300 s/mm ²	$-2,23 \times 10^{-3}$	$1,05 \times 10^{-3}$	2,19	0,11 (0,02 - 0,83)	< 0,05	-0,23	0,12
ADC b = 500 s/mm ²	$-5,41 \times 10^{-3}$	$1,44 \times 10^{-3}$	9,71	0,01 (0,01 - 0,08)	< 0,001	-0,52	0,46

¹ B – niestandardyzowany współczynnik regresji / B – non standardized regression coefficient;

² S – błąd standardowy / SE – standard error;

³ W – test Walda / W – Wald test;

⁴ OR – iloraz szans wraz z wartościami przedziału ufności / OR – odds ratio with confidence intervals;

⁵ p – poziom istotności współczynników regresji / p – regression coefficients' statistical significance levels;

⁶ β – standaryzowany współczynnik regresji / β – standardized regression coefficient;

⁷ RW – relatywne wagi, czyli udział danego czynnika w wyjaśnianiu wariancji skutecznej ablacji ogniska (sumują się do 1) / RW – relative weights (contribution of each factor into establishing the variance of completeness of foci treatment; summing up to 1);

⁸ Grupa: 0 – HCC, 1 – Meta / Group: 0 – HCC, 1 – Meta.

Tabela 22. Poprawność przewidywania skutków ablacji w nowotworowych wątroby (doszczętna lub niedoszczętna ablacja) na podstawie modelu przedstawionego w tabeli 21

Table 22. Accuracy of predicting the effects of ablation of liver tumors (complete or incomplete) basing on the model presented in Table 21

Liczebności obserwowane Observed population	Liczebności przewidywane Predicted population		
	Niedoszczętnie Incomplete	Doszczętnie Complete	Poprawność Accuracy
Niedoszczętnie Incomplete	31	17	64,58%
Doszczętnie Complete	12	123	91,11%
Łącznie Total	43	140	84,15%

4.4.6.2. Prawdopodobieństwo osiągnięcia skutecznej ablacji w nowotworach wątroby na podstawie dwuczynnikowego modelu

Na podstawie analiz przeprowadzonych do tej pory wykazano, że istotnymi czynnikami skutecznej ablacji ogniska są współczynniki szybkości dyfuzji mierzone przed ablacją termiczną (ADC1) dla wartości parametru $b = 15 \text{ s/mm}^2$, 300 s/mm^2 i 500 s/mm^2 oraz wielkość ogniska mierzona w milimetrach. Postanowiono określić prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitego wyleczenia ogniska nowotworowego na podstawie wskaźników, które miały największy procentowy udział w przewidywaniu doszczętnej ablacji. Były nimi wyjściowy współczynnik dyfuzji przed termoablacją (ADC1) przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkość ogniska. Wyliczenia prawdopodobieństwa dokonano w dwóch krokach. W pierwszym przeprowadzono analizę regresji logistycznej predykcji doszczętnego zniszczenia ogniska nowotworowego, a w drugim stworzono wzór do wyliczania prawdopodobieństwa doszczętności ablacji oraz opracowano wzorcowe tabele prezentujące wartości tego prawdopodobieństwa dla różnych wartości ADC1 przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości ogniska w przedziale 10 - 80 mm. Wyniki analizy regresji logistycznej przedstawia tabela 23. Model ten okazał się istotny statystycznie (χ^2 ; $p < 0,001$), a poziom wyjaśnionej wariancji skuteczności ablacji ogniska mierzony z wykorzystaniem statystyki R^2 Coxa i Snella wyniósł 32,30%.

Stopień poprawności klasyfikacji jako ogniska doszczętnie i niedoszczętnie wyleczone prezentuje tabela 23. Obejmuje ona klasyfikację dotyczącą modelu z dwiema zmiennymi (ADC1 przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości ogniska) jako czynnikami uwzględnionymi w modelu regresji logistycznej. Stosując ten model, w 82% ognisk nowotworowych można prawidłowo przewidzieć efekt ablacji termicznej (tab. 24).

Poniżej podano wzory do wyliczenia wartości logistycznej:

$$\text{logit}(p) = a + BX + BZ$$

gdzie:

logit(p) – wartość funkcji logistycznej,

a – stała równania regresji (wyraz wolny),

b – niestandardyzowany współczynnik regresji, X i Z predykatory.

$$\text{logit}(p) = 13,12 - 0,03X - 7,34Z$$

gdzie:

X – wartość wielkości ogniska

Z – wartość ADC1 dla parametru $b = 500 \text{ s/mm}^2$.

Wartości prawdopodobieństwa doszczętności wyliczono na podstawie poniższego wzoru:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(p)}}$$

gdzie:

p – wartość prawdopodobieństwa;

e – podstawa logarytmu naturalnego $e \approx 2,718$ [402].

Na podstawie powyższego wzoru istnieje możliwość przewidywania prawdopodobieństwa skuteczności terapii. Przykładowo, dokonano pomiaru wartości ADC w ognisku nowotworowym przed zabiegiem przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ ($\text{ADC1} = 1,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) i zmierzono wielkość tej zmiany (30 mm). Wyliczone prawdopodobieństwo uzyskania doszczętej ablacji w tym guzie wynosi 0,98 (98%).

Tabela 23. Wyniki regresji logistycznej wykonanej w celu analizy predykcji skuteczności ablacji ogniska nowotworowego (0 – niedoszczęta, 1 – doszczęta ablacja)

Table 23. Results of logistic regression performed to analyze prediction of liver tumor ablation accuracy (0 – incomplete, 1 – complete)

Zmienna Variable	B^1	SE^2	W^3	OR^4 (95%)	p^5	β^6	RW^7
Wielkość ogniska Size of foci	-0,03	0,01	5,24	0,96 (0,94 - 0,99)	< 0,05	-0,24	0,22
ADC $b = 500 \text{ s/mm}^2$	$-7,34 \times 10^{-3}$	$1,25 \times 10^{-3}$	36,47	0,001 (0,001 - 0,007)	< 0,001	-0,57	0,78

¹ B – niestandardyzowany współczynnik regresji / B – non standardized regression coefficient;

² SE – błąd standardowy / SE – standard error;

³ W – test Walda / W – Wald test;

⁴ OR – iloraz szans wraz z wartościami przedziału ufności / OR - odds ratio with confidence intervals;

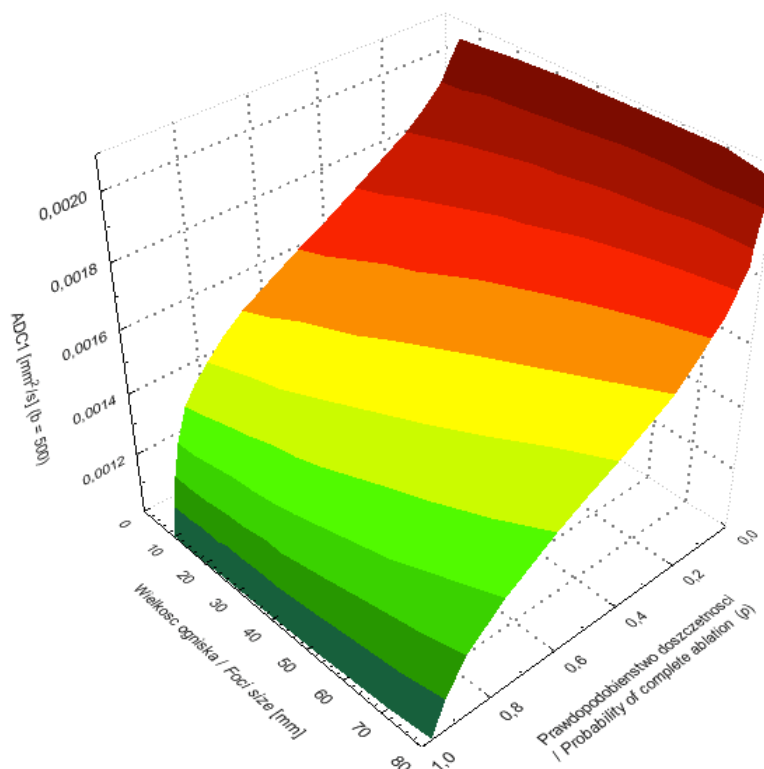
⁵ p – poziom istotności współczynników regresji / p – regression coefficients' statistical significance levels;

⁶ β – standaryzowany współczynnik regresji / β – standardized regression coefficient;

⁷ RW – relatywne wagi, czyli udział danego czynnika w wyjaśnianiu wariacji skutecznej ablacji ogniska (sumują się do 1) / RW – relative weights (contribution of each factor into establishing the variance of completeness of foci treatment; summing up to 1).

Rozkład prawdopodobieństwa zależnego od wyjściowej wartości ADC przed zabiegiem (ADC1) przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości ogniska prezentuje rycina 15. Wynika z niej, że dla niskich wartości $\text{ADC} = 1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ w małych i dużych ogniskach można osiągnąć doszczętną ablację (prawdopodobieństwo 87 - 98%). Natomiast na przykład w guzach o $\text{ADC} = 1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ prawdopodobieństwo uzyskania skutecznej ablacji w 10-milimetrowym ognisku wynosi 93% i spada wraz ze wzrostem wielkości ogniska do 60% w nowotworach o najdłuższym wymiarze 8 cm. W przypadku nowotworu o wielkości 3,5 cm oraz $\text{ADC1} = 1,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ prawdopodobieństwo skutecznej ablacji jest mniejsze od 50%.

Wykaz prezentujący dokładny rozkład prawdopodobieństwa osiągnięcia skutecznej ablacji w nowotworach wątroby przy znanej wielkości guza i wartości ADC dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ zawiera tabela A3 zamieszczona w załączniku niniejszej pracy.



Rycina 15. Prawdopodobieństwo osiągnięcia skutecznej ablacji w nowotworach wątroby zależnie od wartości ADC1 (przed ablacją) dla parametru $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości ogniska (w mm)

Figure 15. Probability of effective thermoablation in liver tumors depending on ADC1 values (prior to procedure) with $b = 500 \text{ s/mm}^2$ and size of the focus (in mm)

Tabela 24. Poprawność przewidywania skutków ablacji w nowotworach wątroby (doszczętna lub niedoszczętna ablacja) na podstawie wartości ADC1 dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości ogniska

Table 24. Accuracy of predicting the effects of ablation of liver tumors (complete or incomplete) basing on ADC1 value with $b = 500 \text{ s/mm}^2$ and size of the focus

Liczebności obserwowane <i>Observed population</i>	Liczebności przewidywane <i>Predicted population</i>		
	Niedoszczętna <i>Incomplete</i>	Doszczętna <i>Complete</i>	Poprawność <i>Accuracy</i>
Niedoszczętna <i>Incomplete</i>	28	22	56,00%
Doszczętna <i>Complete</i>	11	124	91,85%
Łącznie <i>Total</i>	39	144	81,97%

Takie same analizy prawdopodobieństwa osiągnięcia skutecznej ablacji opracowano oddzielnie dla przerzutów nowotworowych i HCC. Najpierw przeprowadzono analizy

regresji logistycznej w grupie chorych z przerzutami. Okazało się, że wartość ADC dla parametru $b = 500 \text{ s/mm}^2$ była istotnym czynnikiem predykcji skutecznej ablacji w grupie Meta (tab. 25). Model ten okazał się istotny statystycznie (χ^2 ; $p < 0,001$), a poziom wyjaśnionej wariancji doszczętnego zniszczenia ogniska mierzony z wykorzystaniem statystyki R^2 Coxa i Snella wyniósł 40,30%.

Tabela 25. Wyniki regresji logistycznej wykonanej w celu analizy predykcji doszczętności ablacji przerzutów nowotworowych (0 – niedoszczętna, 1 – doszczętna ablacja)

Table 25. Results of logistic regression performed to analyze prediction of metastatic liver tumor ablation accuracy (0 – incomplete, 1 – complete)

Zmienna Variable	B^1	SE^2	W^3	OR ⁴ (95%)	p^5	β^6	RW ₇
Wielkość ogniska Size of focus	-0,02	0,02	1,11	0,98 (0,93 - 1,02)	n.i.	-0,12	0,10
ADC $b = 500$ s/mm^2	$-10,18 \times 10^{-3}$	$1,96 \times 10^{-3}$	27,00	0,001 (0,001 - 0,002)	$< 0,001$	-0,62	0,90

¹ B – niestandardyzowany współczynnik regresji / B – non standardized regression coefficient;

² SE – błąd standardowy / SE – standard error;

³ W – test Walda / W – Wald test;

⁴ OR – iloraz szans wraz z wartościami przedziału ufności / OR – odds ratio with confidence intervals;

⁵ p – poziom istotności współczynników regresji / p – regression coefficients' statistical significance levels;

⁶ β – standaryzowany współczynnik regresji / β – standardized regression coefficient;

⁷ RW – relatywne wagi, czyli udział danego czynnika w wyjaśnianiu wariancji skutecznej ablacji ogniska (sumują się do 1) / RW – relative weights (contribution of each factor into establishing the variance of completeness of foci treatment; summing up to 1).

Tabela 26. Poprawność przewidywania skutków ablacji w przerzutach nowotworowych (doszczętna lub niedoszczętna ablacja) na podstawie wartości ADC1 dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości ogniska

Table 26. Accuracy of predicting the effects of ablation of metastatic liver tumors (complete or incomplete) basing on ADC1 value with $b = 500 \text{ s/mm}^2$ and size of the focus

Liczebności obserwowane Observed population	Liczebności przewidywane Predicted population		Poprawność Accuracy
	Niedoszczętnie Incomplete	Doszczętnie Complete	
Niedoszczętnie Incomplete	22	7	75,86%
Doszczętnie Complete	6	80	93,02%
Łącznie Total	28	87	88,70%

Stopień poprawności klasyfikacji przerzutów nowotworowych jako ogniska doszczętnie i niecałkowicie wyleczone dla modelu z dwiema zmiennymi (wartość ADC1 przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkość ogniska) prezentuje tabela 26. Na tej podstawie możliwe jest prawidłowe prognozowanie skutków terapii prądem o wysokiej częstotliwości w 89% przypadków przerzutów raka jelita grubego do wątroby. Natomiast 93% zmian zakwalifikowanych do leczenia (przewidując, że ablacja będzie efektywna) będzie miało dobrą odpowiedź na terapię.

Równanie regresji logistycznej w grupie Meta było następujące:

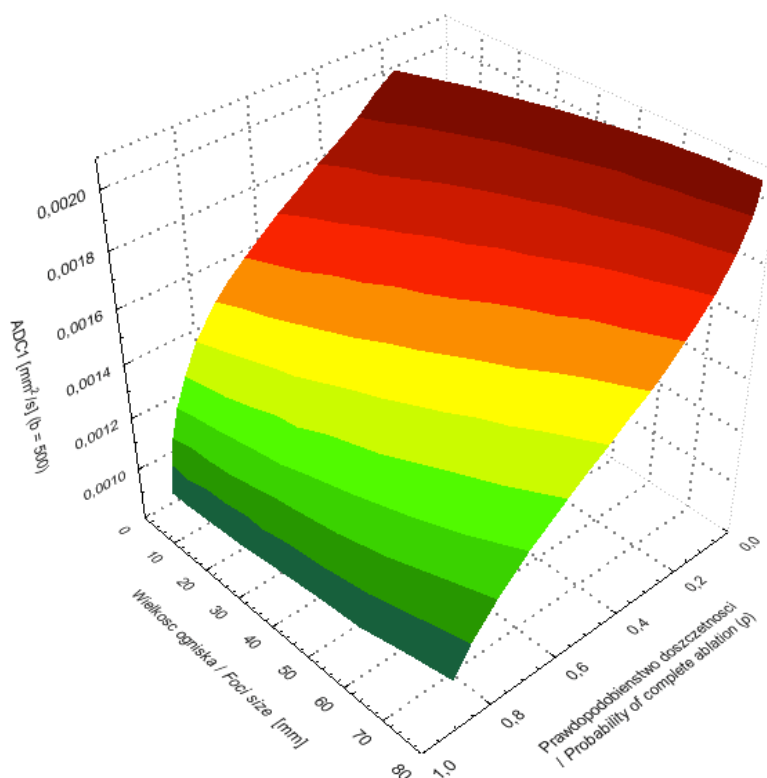
$$\text{logit}(p) = 16,87 - 0,02X - 10,18Z$$

gdzie:

X – wartość wielkości ogniska,

Z – wartość ADC1 dla parametru $b = 500 \text{ s/mm}^2$ [402].

Rozkład prawdopodobieństwa zależnego od wartości ADC1 przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości przerzutu nowotworowego prezentuje rycina 16.



Rycina 16. Prawdopodobieństwo osiągnięcia doszczętniej ablacji w przerzutach nowotworowych w wątrobie zależnie od wartości ADC1 (przed leczeniem) dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości guza (w mm)

Figure 16. Probability of effective thermoablation in metastatic liver tumors depending on ADC1 values prior to procedure with $b = 500 \text{ s/mm}^2$ and size of the focus (in mm)

Na podstawie tej ryciny można wywnioskować, że w ogniskach przerzutowych o wielkości 10 mm prawdopodobieństwo uzyskania doszczętej ablacji zależy od wyjściowej wartości ADC (ADC1) i dla niskich ADC1 = $1,11 \times 10^{-3}$ mm²/s wynosi 99%, spada do około 50% przy ADC1 = $1,65 \times 10^{-3}$ mm²/s, a wraz z dalszym wzrostem ADC (ADC1 = $2,0 \times 10^{-3}$ mm²/s) – do 1%. Natomiast w guzach o wielkości 50 mm szansa na skuteczne leczenie (prawdopodobieństwo większe od 50%) istnieje tylko w ogniskach, których ADC jest mniejsze niż $1,55 \times 10^{-3}$ mm²/s. Wykaz prezentujący dokładny rozkład prawdopodobieństwa osiągnięcia skutecznej ablacji w przerzutach raka jelita grubego do wątroby przy znanej wielkości guza i wartości ADC dla b = 500 s/mm² zawiera tabela A4 zamieszczona w załączniku niniejszej pracy.

W kolejnym etapie przeprowadzono analizy szacowania prawdopodobieństwa uzyskania skutecznej ablacji u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym. Przebadano te same czynniki, co w całej grupie oraz u chorych z przerzutami nowotworowymi i uzyskano podobne wyniki (tab. 27). ADC przy b = 500 s/mm² był istotnym statystycznie czynnikiem wpływającym na skuteczność ablacji w grupie HCC (χ^2 ; $p < 0,001$), a poziom wyjaśnionej wariancji doszczętego zniszczenia ogniska HCC mierzony z wykorzystaniem statystyki R^2 Coxa i Snella wyniósł 22,70%.

Stopień poprawności klasyfikacji pierwotnych raków wątroby jako ogniska, w których ablacja będzie doszczętna i na zmiany, w których leczenie nie powiedzie się, wyniósł 72% (tab. 28) i oparty był na podstawie takich zmiennych, jak wielkość i wyjściowa wartość ADC przed zabiegiem dla b = 500 s/mm² (tab. 27).

Tabela 27. Wyniki regresji logistycznej wykonanej w celu analizy predykcji uzyskania doszczętej ablacji ogniska (0 – niedoszczętna, 1 – doszczętna) w grupie HCC

Table 27. Results of logistic regression performed to analyze prediction of primary liver tumor ablation accuracy (0 – incomplete, 1 – complete) – HCC group

Zmienna Variable	B ¹	SE ²	W ³	OR ⁴ (95%)	p ⁵	β ⁶	RW ⁷
Wielkość ogniska Size of foci	-0,03	0,02	1,11	0,97 (0,93 - 1,01)	n.i.	-0,19	0,17
ADC b = 500 s/mm ²	$-4,81 \times 10^{-3}$	$1,60 \times 10^{-3}$	27,00	0,008 (0,001 - 0,18)	< 0,01	-0,32	0,83

¹ B – niestandardyzowany współczynnik regresji / B – non standardized regression coefficient;

² SE – błąd standardowy / SE – standard error;

³ W – test Walda / W – Wald test;

⁴ OR – iloraz szans wraz z wartościami przedziału ufności / OR – odds ratio with confidence intervals;

⁵ p – poziom istotności współczynników regresji / p – regression coefficients' statistical significance levels;

⁶ β – standaryzowany współczynnik regresji / β – standardized regression coefficient;

⁷ RW – relatywne wagi, czyli udział danego czynnika w wyjaśnianiu wariancji skutecznej ablacji ogniska (sumują się do 1) / RW – relative weights (contribution of each factor into establishing the variance of completeness of foci treatment; summing up to 1).

Tabela 28. Poprawność przewidywania skutków ablacji w pierwotnych rakach wątroby (doszczętna lub niedoszczętna ablacja) na podstawie wartości ADC1 dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości ogniska

Table 28. Accuracy of predicting the effects of ablation of primary liver tumors (complete or incomplete) basing on ADC1 value with $b = 500 \text{ s/mm}^2$ and size of the focus

Liczebności obserwowane <i>Observed population</i>	Liczebności przewidywane <i>Predicted population</i>		
	Niedoszczętnie <i>Incomplete</i>	Doszczętnie <i>Complete</i>	Poprawność <i>Accuracy</i>
Niedoszczętnie <i>Incomplete</i>	7	14	33,33%
Doszczętnie <i>Complete</i>	5	42	89,36%
Łącznie <i>Total</i>	12	56	72,06%

Równanie regresji logistycznej w grupie HCC było jak następuje:

$$\text{logit}(p) = 9,48 - 0,03X - 4,81Z$$

gdzie:

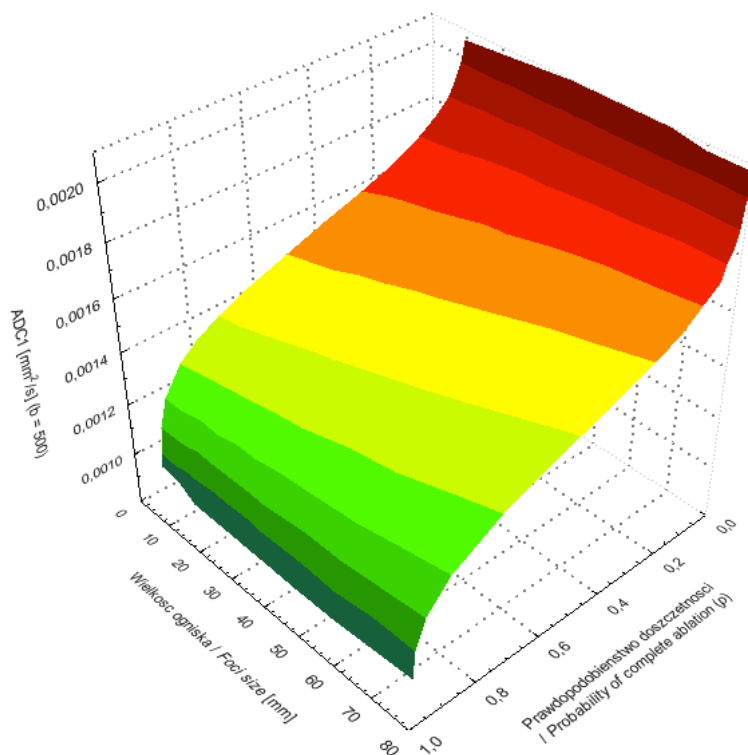
X – wartość wielkości ogniska,

Z – wartość ADC1 dla parametru b równego 500 s/mm^2 [402].

Rozkład prawdopodobieństwa zależnego od wartości ADC1 przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości ogniska prezentuje rycina 17.

Na jej podstawie można stwierdzić, że w ogniskach o wielkości 20 mm prawdopodobieństwo uzyskania doszczętniej ablacji wynosi od 98% dla $\text{ADC1} = 1,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i spada do 50% dla $\text{ADC1} = 1,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. W przypadku pierwotnego raka wątroby o wymiarze 35 mm prawdopodobieństwo osiągnięcia skutecznej ablacji maleje wraz ze wzrostem ADC, przyjmując wartości od 97% dla $\text{ADC1} = 1,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, poprzez 73% dla $\text{ADC1} = 1,55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, do poniżej 50% dla ADC1 wyższych niż $1,75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Szansa na wyleczenie HCC o wielkości 5 cm (prawdopodobieństwo większe od 50%) istnieje dla nowotworów o $\text{ADC1} < 1,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Wykaz prezentujący dokładny rozkład prawdopodobieństwa osiągnięcia skutecznej ablacji w pierwotnym raku wątroby w zależności od wielkości guza i wartości ADC przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ zawiera tabela A5 zamieszczona w załączniku niniejszej pracy.



Rycina 17. Prawdopodobieństwo osiągnięcia doszczętniej ablacji w pierwotnym raku wątroby zależnie od wielkość ADC1 (przed leczeniem) dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ i wielkości guza (w mm)

Figure 17. Probability of effective thermoablation in primary liver tumors (HCC) depending on ADC1 values (prior to procedure) with $b = 500 \text{ s/mm}^2$ and size of the focus (in mm)

4.4.6.3. Czynniki predykcji uzyskania doszczętniej ablacji u pacjenta

Czynniki wpływające na skuteczność ablacji u pacjenta wyznaczono za pomocą analizy regresji logistycznej. Przebadano następujące zmienne: czynnik grupy (Meta, HCC), wielkość ogniska w milimetrach, liczbę ognisk u danego pacjenta, uśrednione pomiary ADC przed termoablacją (ADC1) dla wszystkich wartości parametru b , a wyniki niniejszej analizy zamieszczono w tabeli 29. Sprawdzone także, czy są one wzajemnie od siebie zależne. Ponieważ żaden efekt interakcji nie był znamienny, interpretowano wyłącznie czysty model bez interakcji. Model ten był istotny statystycznie (χ^2 ; $p < 0,001$), a poziom wyjaśnionej wariancji uzyskania doszczętniej ablacji u pacjenta mierzony z wykorzystaniem statystyki R^2 Coxa i Snella wyniósł 30,02%.

Okazało się, że istotnymi czynnikami wpływającymi na skuteczność ablacji u pacjenta (0 – niedoszczętna, 1 – doszczętna) są liczba ognisk oraz parametr dyfuzji ADC dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$. Procentowy udział ADC1 dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ w przewidywaniu doszczętności ablacji u chorego wyniósł 36%, natomiast liczba ognisk miała udział prawie 2-krotnie mniejszy (20%). Czynnik grupy (meta, HCC) ani wiek chorych nie miały znaczenia w przewidywaniu skutków leczenia. Podsumowując, im więcej ognisk nowotworowych występuje u chorego i im wyższe wartości dyfuzji ADC1 ($b = 500 \text{ s/mm}^2$)

stwierdza się w tych ogniskach, tym mniejsza szansa na uzyskanie doszczętej ablacji u tego pacjenta.

Stopień poprawności przewidywania skutków ablacji u pacjenta (doszczęta i niedoszczęta ablacja) prezentuje tabela 30 i dotyczy modelu zawierającego wszystkie czynniki wymienione w tabeli 29. Na tej podstawie można prawidłowo zakwalifikować 78% chorych do ablacji termicznej.

Tabela 29. Wyniki regresji logistycznej wykonanej w celu analizy predykcji doszczętej ablacji u pacjenta (0 – niedoszczęta, 1 – doszczęta)

Table 29. Results of logistic regression performed to analyze prediction of liver tumor ablation accuracy in a patient (0 – incomplete, 1 – complete)

Zmienna Variable	B^1	SE^2	W^3	OR^4 (95%)	p^5	β^6	RW^7
Grupa ⁸ Group ⁸	-0,54	0,59	0,83	0,59 (0,19 - 0,85)	n.i.	0,09	0,02
Wielkość ogniska Size of foci	-0,03	0,02	3,14	0,97 (0,93 - 0,00)	n.i.	0,20	0,05
Liczba ognisk Number of foci	-0,96	-0,36	7,01	0,38 (0,19 - 0,78)	< 0,01	0,42	0,20
ADC b = 15 s/mm ²	$-1,78 \times 10^{-3}$	$1,22 \times 10^{-3}$	2,14	0,17 (0,01 - 1,83)	n.i.	0,23	0,13
ADC b = 30 s/mm ²	$0,10 \times 10^{-3}$	$1,15 \times 10^{-3}$	0,01	1,11 (0,17 - 9,47)	n.i.	0,19	0,06
ADC b=100 s/mm ²	$-0,36 \times 10^{-3}$	$1,09 \times 10^{-3}$	0,11	0,70 (0,08 - 5,94)	n.i.	0,16	0,04
ADC b=300 s/mm ²	$-1,09 \times 10^{-3}$	$1,17 \times 10^{-3}$	0,86	0,34 (0,03 - 3,34)	n.i.	0,22	0,13
ADC b = 500 s/mm ²	$-4,25 \times 10^{-3}$	$1,67 \times 10^{-3}$	6,46	0,01 (0,01 - 0,38)	< 0,05	0,58	0,36
Wiek pacjenta Patient's age	0,02	0,02	1,06	1,03 (0,98 - 1,07)	n.i.	0,11	0,01

¹ B – niestandardyzowany współczynnik regresji / B – non standardized regression coefficient;

² SE – błąd standardowy / SE – standard error;

³ W – test Walda / W – Wald test;

⁴ OR – iloraz szans wraz z wartościami przedziału ufności / OR – odds ratio with confidence intervals;

⁵ p – poziom istotności współczynników regresji / p – regression coefficients' statistical significance levels;

⁶ β – standaryzowany współczynnik regresji / β – standardized regression coefficient;

⁷ RW – relatywne wagi, czyli udział danego czynnika w wyjaśnianiu wariacji skutecznej ablacji ogniska (sumują się do 1) / RW – relative weights (contribution of each factor into establishing the variance of completeness of foci treatment; summing up to 1);

⁸ Grupa: 0 – HCC, 1 – meta / Group: 0 – HCC, 1 – Meta.

Tabela 30. Poprawność przewidywania skutków ablacji u pacjenta (doszczętna i niedoszczętna) dla pełnego modelu predykcji doszczętności u pacjenta (por. tab. 29)

Table 30. Accuracy of predicting the effects of ablation of liver tumors (complete or incomplete) for the ablation completeness prediction whole model (in comparison to Table 29)

Liczebności obserwowane <i>Observed population</i>	Liczebności przewidywane <i>Predicted population</i>		
	Niedoszczętnie <i>Incomplete</i>	Doszczętnie <i>Complete</i>	Poprawność <i>Accuracy</i>
Niedoszczętnie <i>Incomplete</i>	32	13	71,11%
Doszczętnie <i>Complete</i>	8	42	84,00%
Łącznie <i>Total</i>	40	55	77,89%

4.4.6.4. Czynniki predykcji uzyskania doszczętniej ablacji u pacjenta z uwzględnieniem antygenów nowotworowych

Wykonano dwie analizy regresji logistycznej: jedną dla chorych z przerzutami, u których oznaczono wartości antygeny karcinoembrionalnego (CEA) przed termoablacją i drugą u pacjentów z HCC, u których zbadano stężenie alfa-fetoproteiny. Każdą analizę przeprowadzono w modelu uwzględniającym stężenie antygenów, wielkość ogniska w milimetrach, liczbę ognisk, uśrednione pomiary ADC przed termoablacją (ADC1) dla wszystkich wartości parametru b oraz wiek pacjentów.

Nie uzyskano wyników wskazujących na związek między stężeniem CEA i skuteczną ablacją u pacjenta (współczynnik $r = -0,25$ nie był istotny statystycznie). Nie wykazano także zależności pomiędzy stężeniem antygeny rakowo-płodowego w surowicy krwi u chorego a wielkością przerzutów nowotworowych, ich liczbą ani współczynnikiem dyfuzji ADC (tab. A6).

Analizy regresji logistycznej przeprowadzono także u chorych z rakiem wątrobowo-komórkowym z uwzględnieniem AFP. W prostej korelacji biseryjnej między wartością AFP a doszczętnością ablacji uzyskany poziom korelacji r ($r = -0,33$) był znamiennej statystycznie, co może sugerować możliwość wystąpienia trudności z osiągnięciem skutecznej ablacji u chorych z wysokimi wartościami AFP. Ponadto stwierdzono następującą zależność: im większa liczba ognisk pierwotnego raka wątroby u chorego, tym stwierdza się wyższe wartości AFP ($r = 0,68$; $p < 0,05$). Zmniejszenie wagi wartości AFP w pełnym modelu regresji logistycznej wynika z tego, że pozostałe czynniki umieszczone w modelu były ważniejsze w przewidywaniu skuteczności ablacji u pacjenta. Korelacje między stężeniem antygenów i wartościami pozostałych czynników zamieszczono w załączniku (tab. A6).

4.4.6.5. Wpływ skuteczności ablacji na przeżycie chorych z nowotworami wątroby

Na ostatnim etapie oceniono, czy czas przeżycia chorych z nowotworami wątroby zależy od efektu ablacji. Analiza ta miała na celu ocenę wartości monitorowania skut-

ków termoablacji. Gdyby okazało się, że chorzy po doszczętej koagulacji guza wątroby żyją tak samo długo jak pacjenci z przetrwałym procesem nowotworowym, nie byłoby potrzeby poszukiwania biomarkerów odpowiedzi na leczenie.

Ocenę długości przeżycia przeprowadzono za pomocą analizy regresji według modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Do analizy włączono jedynie te czynniki, które dotychczas analizowano w niniejszej pracy. Nie analizowano wpływu zastosowanego po ablacji termicznej leczenia, występowania wznowy miejscowej czy progresji choroby.

Analizowanymi czynnikami były: grupa (przerzuty, HCC), liczba ognisk, średnia wielkość ogniska, doszczętność ablacji wszystkich ognisk nowotworowych u pacjenta, wartość ADC1 ogniska nowotworowego przy różnych parametrach b. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli 31.

Analiza wykazała, że istotnymi czynnikami wpływającymi na czas przeżycia były skuteczna ablacja wszystkich ognisk u pacjenta i czynnik grupy, a cały model był istotny (χ^2 ; $p < 0,001$).

Wykazano, że wśród chorych z nowotworami wątroby, u których wykonano ablację termiczną, pacjenci z przerzutami raka jelita grubego do wątroby żyją krócej niż chorzy z pierwotnym rakiem wątroby (ryc. 18). Stwierdzono jednocześnie, że czas przeżycia chorych, u których ablacja była skuteczna, jest dłuższy niż w grupie, w której obserwowano niedoszczętną koagulację nowotworu (ryc. 19). W przewidywaniu czasu przeżycia większe znaczenie miała skuteczność ablacji niż czynnik grupy (OR odpowiednio 0,19 vs. 3,05).

Mediana przeżycia liczona od momentu wykonania pierwszej ablacji termicznej u chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby wynosiła 882 dni (29 miesięcy – ok. 2,5 roku), natomiast w grupie pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym była prawie o rok dłuższa (mediana: 1218 dni – ok. 3,5 roku). Prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat sięgało 83% u chorych z HCC i 65% u pacjentów z przerzutami do wątroby.

Trzyletnie przeżycia stwierdzano się u 30% pacjentów z grupy Meta i u 61% osób z grupy HCC. Prawdopodobieństwo 4- i 5-letnich przeżyć obniżało się odpowiednio do 16% i 7% w grupie chorych z przerzutami do wątroby i do 42% i 30% u pacjentów z HCC.

Mediana przeżycia mierzona od chwili przeprowadzenia pierwszej ablacji termicznej u chorych z pierwotnymi i wtórnymi nowotworami wątroby, u których terapia nie powiodła się, wynosiła 690 dni (23 miesiące – ok. 2 lata), natomiast u pacjentów skutecznie leczonych wzrosła do 1014 dni (34 miesiące – prawie 3 lata). Prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat było wyższe o 34% u chorych z całkowitą odpowiedzią na miejscową terapię (89%) w porównaniu z grupy pacjentów, w której ablacja nie była doszczętna (55%). Prawdopodobieństwo 3- i 4-letnich przeżyć gwałtownie się obniżało u chorych z nieskuteczną ablacją odpowiednio do 8% i 2%, natomiast wśród pacjentów po doszczętej koagulacji nowotworów wątroby wynosiło odpowiednio 47% i 26%.

Tabela 31. Wyniki analizy regresji według modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa czasu przeżycia pacjentów z nowotworami wątroby (przerzutami i HCC)

Table 31. Results of analysis of regression of life expectancy in Patients with liver tumors (both HCCs and metastases) according to Cox proportional hazard model

Zmienna Variable	B^1	SE ²	OR ³ (95%)	p^4
Skutek ablacji <i>RFA result</i>	-1,65	0,34	0,19 (0,10 - 0,37)	< 0,001
Grupa ⁵ <i>Group⁵</i>	1,12	0,30	3,05 (1,71 - 5,46)	< 0,001
Wielkość ogniska <i>Size of foci</i>	0,01	0,01	1,00 (0,97 - 1,02)	n.i.
Liczba ognisk <i>Number of foci</i>	0,06	0,17	1,06 (0,76 - 1,48)	n.i.
ADC b = 15 s/mm ²	-1,01	0,62	0,36 (0,11 - 1,20)	n.i.
ADC b = 30 s/mm ²	-0,38	0,59	0,68 (0,24 - 2,19)	n.i.
ADC b = 100 s/mm ²	0,41	0,57	1,50 (0,49 - 4,57)	n.i.
ADC b = 300 s/mm ²	0,03	0,62	1,03 (0,31 - 3,46)	n.i.
ADC b = 500 s/mm ²	0,43	0,57	1,54 (0,51 - 4,69)	n.i.

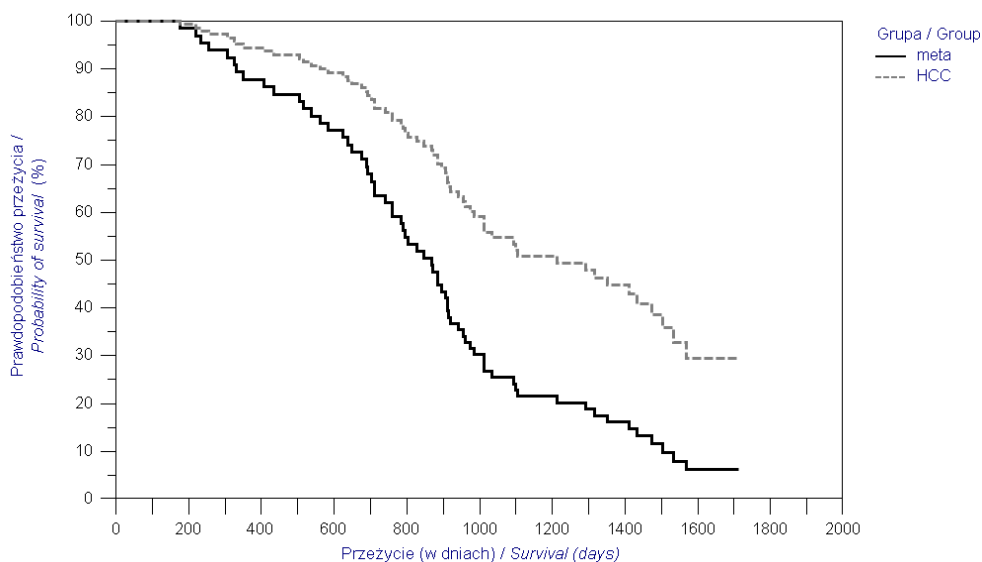
¹ B – niestandardyzowany współczynnik regresji / B – non standardized regression coefficient;

² SE – błąd standardowy / SE – standard error;

³ OR – iloraz szans wraz z wartościami przedziału ufności / OR – odds ratio with confidence intervals;

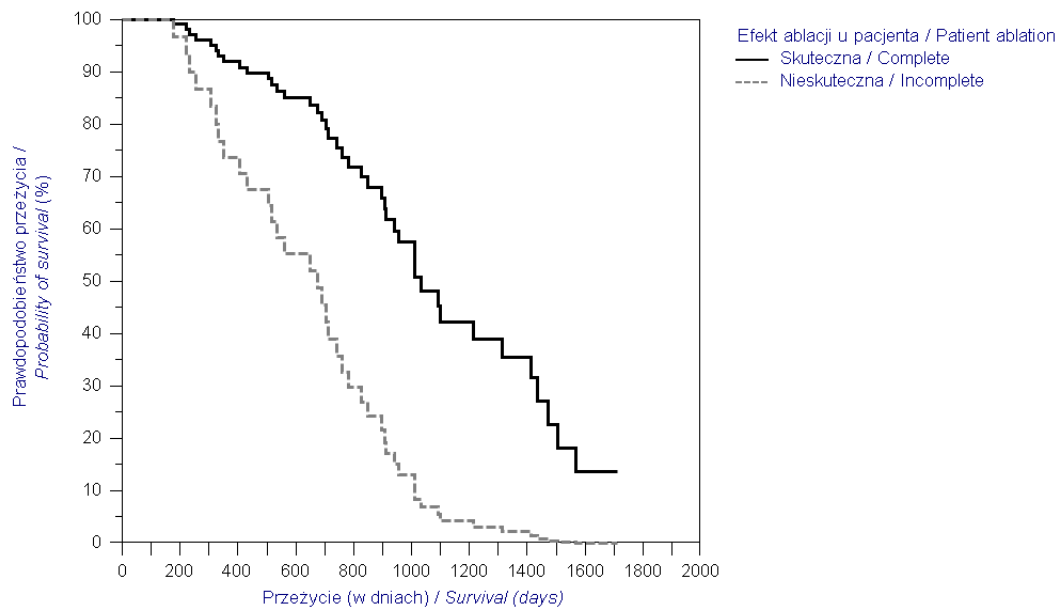
⁴ p – poziom istotności współczynnika regresji / p – regression coefficients' statistical significance levels;

⁵ Grupa: 0 – HCC, 1 – Meta / Group: 0 – HCC, 1 – Meta.



Rycina 18. Czas przeżycia zależnie od rozpoznania nowotworu (grupy: Meta, HCC)

Figure 18. Survival rate depending on tumor diagnosis (groups: Meta, HCC)



Rycina 19. Czas przeżycia w zależności od skuteczności przeprowadzonej ablacji u pacjenta
Figure 19. Survival rate depending on RFA effectiveness

5. DYSKUSJA

W ostatniej dekadzie ablacja prądem o wysokiej częstotliwości stała się najbardziej popularną metodą miejscowego leczenia nowotworów wątroby. Mimo ewidentnych zalet tej techniki terapeutycznej, do których zalicza się jej niewielką inwazyjność, niski koszt leczenia, krótki czas hospitalizacji oraz niski odsetek powikłań, pojawia się coraz więcej uwag dotyczących konieczności jednoznacznego określenia wskazań do jej wykonania. Dlatego trwają prace nad wyróżnieniem grupy chorych, która mogłaby odnieść największe korzyści z tej terapii.

Ablację termiczną stosuje się głównie u pacjentów z nowotworami wątroby, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikujących ich do resekcji ani transplantacji wątroby. Jest bezpieczną i dobrze tolerowaną metodą terapeutyczną, co udowodniono na podstawie analizy 2320 chorych z guzami wątroby, których leczono termoablacją w 41 różnych ośrodkach – śmiertelność w tej grupie wyniosła 0,3%, a poważny odsetek powikłań – jedynie 2,2% [97, 309].

Do nielicznych wad tej techniki należy zaliczyć wysoki odsetek miejscowych progresji i niedoszczętnych koagulacji ognisk nowotworowych w zakresie od 6% [415] do ponad 50% [535], chociaż większość autorów opisuje wznowy w strefie po termoablacji u około 20 - 35% chorych [96, 188, 260]. Najwyższy odsetek niecałkowitych ablacji w ogniskach raka wątrobowokomórkowego (prawie 80%) podają Fontana i współautorzy, którzy prowadzili badania u osób zakwalifikowanych do przeszczepu tego narządu [134]. W podobnym badaniu Pulvirenti i współautorzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie w 75% ognisk nowotworowych [421], natomiast Brillet i współautorzy w trakcie pojedynczej sesji ablacji osiągnęli doszczętne zniszczenie nowotworu w nieco ponad połowie (56%) przypadków [50].

Wznowa guza na granicy obszaru po ablacji wynika głównie z niepełnej jego koagulacji. Wczesne rozpoznanie przetrwałego procesu rozrostowego jest bardzo istotne w planowaniu dalszej terapii [243], a przyczyną zbyt późnego wykrycia niecałkowitej ablacji guza jest ograniczona czułość standardowo stosowanych technik diagnostycznych.

Obrazowanie nowotworów wątroby poddanych ablacji termicznej jest ważnym problemem klinicznym zarówno na płaszczyźnie kwalifikacji do tej metody leczniczej, jak i monitorowania jej skuteczności. Dynamiczny postęp czynnościowych metod obrazowania umożliwił śledzenie zmian mikroskopowych w środowisku guza, co pozwala na określenie jego żywotności i intensywności unaczynienia [178].

Tematyka niniejszej pracy, poświęcona przewidywaniu skutków i ocenie efektów ablacji termicznej na podstawie badania MR z opcją dyfuzji, wiąże się z obecnie szeroko badanym zagadnieniem wykorzystania wskaźników (biomarkerów) odpowiedzi biologicznej w onkologii. Obrazowanie zależne od dyfuzji stanowi popularny temat publikacji poświęconych diagnostyce radiologicznej, na przykład w *European Radiology* (oficjalnym czasopiśmie Europejskiego Towarzystwa Radiologicznego) w ciągu ostatnich 18 miesięcy zamieszczono 7 oryginalnych prac poświęconych badaniu DWI wątroby, z czego 2 dotyczyły oceny efektów terapii [111, 529]. Zagadnienie omawiające wykorzystanie sekwencji DWI u chorych leczonych ablacją prądem o wysokiej częstotliwości

zostało opisane przez Schraml i współautorów jedynie w kontekście wykrywania progresji pierwotnych raków wątroby [455].

5.1. Charakterystyka grupy

Materiał do niniejszego opracowania zebrano na podstawie badań przeprowadzonych u 97 chorych z pierwotnymi i wtórnymi nowotworami wątroby, którzy zostali zakwalifikowani do ablacji prądem o wysokiej częstotliwości. Z analizowanej grupy wyłączono 2 osoby ze względu na ich złe samopoczucie w pierwszej dobie po ablacji i wynikające z tego faktu trudności z transportem pacjentów.

Badaną grupę stanowili chorzy z przerzutami raka jelita grubego do wątroby oraz z rakiem wątrobowokomórkowym, czyli pacjenci z najczęstszymi wskazaniami do ablacji prądem o wysokiej częstotliwości [235, 292, 459, 533].

Niniejsza rozprawa obejmuje większą grupę chorych w porównaniu z pracami innych autorów analizujących skuteczność metod diagnostycznych w ocenie doszczętności ablacji guzów wątroby. W dostępnych publikacjach badania obejmowały 23 - 76 osób [140, 236, 454, 520].

Autorka nie zanotowała różnic między rozkładem wartości wieku i płci u chorych z przerzutami nowotworowymi i z pierwotnym rakiem wątroby (rozdział 4.2) ani różnic w wielkości, liczbie i lokalizacji ognisk w segmentach wątroby (rozdział 4.3.1) u tych chorych, co umożliwiło łączne traktowanie obu grup klinicznych dla potrzeb analizy statystycznej w sytuacjach, w których wskazane były oceny większej populacji. Jednak biorąc pod uwagę inną biologię omawianych nowotworów, wykonano także odrębne analizy w zależności od typu histologicznego nowotworu, zwłaszcza w ocenie czynników wpływających na doszczętność ablacji, co miało ułatwić kwalifikację chorych do leczenia tą metodą.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów zostały opisane w rozdziale 3.1. niniejszej pracy. Ich ścisłe określenie miało na celu ograniczenie wpływu innych czynników, poza ablacją termiczną, na dyfuzję tkankową w badanych nowotworach wątroby oraz uzyskanie jednorodnej grupy. Z tego powodu nie kwalifikowano do badania na przykład pacjentów z przerzutami raków śluzowokomórkowych, gdyż obecność śluzu mogłaby zmieniać wartości współczynników dyfuzji.

U wszystkich chorych z potwierdzonym histopatologicznie gruczolakorakiem jelita grubego przerzuty nowotworowe w wątrobie rozpoznano na podstawie charakterystycznego obrazu TK – ogniska ubogo unaczynione w fazie żyłnej wrotnej z pierścieniowatym wzmocnieniem na obwodzie, których nie było w poprzednich badaniach [375]. Marti-Bonmati [342] dowodzi, że wykonywanie biopsji w sytuacji, gdy zmiany ogniskowe w wątrobie posiadają radiologiczne cechy przerzutów nowotworowych, powinno być ograniczone jedynie do przypadków, gdy nieznane jest ognisko pierwotne. Biopsja u pacjentów ze znaną chorobą nowotworową i ogniskami o cechach przerzutów w wątrobie jest niecelowa i naraża ich na niepotrzebne cierpienia [342].

Inną weryfikację przyjęto u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym – w tej grupie przed ablacją termiczną wykonywano biopsję skrawkową zmiany ogniskowej w wątrobie, niezależnie od tego, czy guz spełniał nieinwazyjne kryteria rozpoznania pierwotnego raka wątroby [58, 59] przedstawione we wstępie niniejszej pracy (rozdział 1.3.1). Biopsja skrawkowa miała na celu uzyskanie potwierdzenia histopatologicznego

HCC, aby umożliwić pacjentom ewentualną dalszą chemioterapię (np. sorafenibem), co jest warunkiem refundacji leków przeciwnowotworowych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

Jednym z kryteriów włączenia do niniejszego badania była możliwość uwidocznienia u chorych zakwalifikowanych do termoablacji zmian nowotworowych w USG. Ten warunek miał wyeliminować przypadki nieefektywnego leczenia przezskórnego z powodu umieszczenia elektrody poza masą guza. Pacjenci z nowotworami niedostępnymi badaniu USG ze względu na ich położenie, na przykład tuż pod kopułą przepony lub umiejscowionymi w obszarach, gdzie istniało ryzyko pojawienia się powikłań, na przykład we wnęce wątroby (niebezpieczeństwo uszkodzenia dróg żółciowych) lub z repozycją okrężnicy (niebezpieczeństwo perforacji jelita) [428] byli kwalifikowani do śródoperacyjnej termoablacji lub ablacji pod kontrolą TK i nie stanowili grupy badanej w niniejszej pracy.

Kolejny warunek kwalifikacji chorych dotyczył przebytego leczenia – osoby, u których przeprowadzono już zabieg ablacji lub zostali poddani innej miejscowej terapii (np. embolizacji) nie zostali objęci niniejszym badaniem ze względu na prawdopodobny wpływ wcześniejszej terapii na szybkość dyfuzji [269, 550]. Niestety, nie udało się całkowicie wyeliminować czynników, które mogą wpływać na dyfuzję tkankową w grupie chorych z przerzutami do wątroby, gdyż u wszystkich pacjentów z ogniskami wtórnymi zastosowano chemioterapię jako leczenie pierwszego rzutu. Fakt ten wynika z niewielkiej popularności ablacji termicznej w 2005 roku, gdy rozpoczęto realizację niniejszej pracy oraz z braku jednoznacznych wytycznych dotyczących miejsca termoablacji w algorytmie leczenia chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby. Wpływ chemioterapii na uzyskane wyniki może być niewielki lub nieistotny ze względu na progresję choroby u większości pacjentów (95%), a jak pokazują wyniki badań Cui i współautorów dyfuzja tkankowa w przerzutach nieleczonych i tych z przetrwałym nowotworem nie różniła się istotnie [94].

Problem ewentualnego wpływu przebytej terapii na dyfuzję w tkance nowotworowej nie dotyczy chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, gdyż nie byli oni leczeni systemowo ani miejscowo przed procedurą ablacji. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że w grupie pacjentów z HCC rola ablacji prądem o wysokiej częstotliwości jest lepiej zdefiniowana i opisana w klasyfikacji *Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification* (BCLC), która przyporządkowuje stopień zaawansowania choroby określonej strategii leczenia [137, 315].

5.2. Omówienie metodyki badania

5.2.1. *Badanie MR z opcją dyfuzji*

Zastosowanie techniki dyfuzji do oceny skuteczności ablacji prądem o wysokiej częstotliwości jest prawdopodobnie nowym pomysłem, chociaż obrazowanie zależne od dyfuzji jest znane od ponad 20 lat i zainteresowanie tą metodą stale rośnie [170].

Brak standaryzacji metodyki badania w opcji dyfuzji oraz jednolitej terminologii jest przyczyną stosowania różnych parametrów sekwencji. Przyjęty przez autorkę prezentowanej pracy protokół badania pola wątroby w tomografii MR zawierał parametry sekwencji proponowane w piśmiennictwie przy badaniu tego narządu [201, 494], a jedno-

lity schemat zastosowanych sekwencji u wszystkich badanych przed i 2-krotnie po leczeniu umożliwił wykonanie statystycznej analizy porównawczej wpływu terapii i jej doszczędności na dyfuzję wody w nowotworach wątroby.

O szybkości dyfuzji świadczy wartość współczynnika dyfuzji (ang. *apparent diffusion coefficient* – ADC), który jest mianowany w mm^2/s . Polskie tłumaczenie ADC jako współczynnika dyfuzji nie oddaje w pełni charakteru tego parametru. Dlatego bardziej poprawne wydaje się określenie względnego współczynnika dyfuzji, gdyż parametr ten nie zależy tylko od „czystej” dyfuzji, ale między innymi także od perfuzji tkankowej, a stopień tego wpływu można regulować poprzez dobór parametru b , który jest wyrażony s/mm^2 . Wielu autorów preferuje stosowanie kilku wartości b , natomiast inni używają tylko dwóch wartości ($b = 0$ i $b > 0$) [529]. W niniejszej pracy obrazy dyfuzyjne uzyskano za pomocą sekwencji *single-shot* EPI dla pięciu par parametru b . Stałą wartością było $b = 0$, a zmienną $b > 0$ w zakresie 15 - 500 s/mm^2 . Mimo że metodykę badania projektowano w 2004 roku, jest ona nadal aktualna i zgodna z rekomendacją Tauoli i Koha z 2010 roku, którzy zalecają stosowanie b o wartości mniejszej od 100 - 150 s/mm^2 oraz większej lub równej 500 s/mm^2 [490].

W obrazowaniu dyfuzyjnym można wykorzystać sekwencje „na wstrzymanym oddechu” (typu *breath-hold*), które trwają maksymalnie około 25 sekund oraz z bramkowaniem oddechowym, których czas jest wielokrotnie dłuższy i pacjentom trudniej pozostawać w bezruchu. Chociaż dostępne są doniesienia świadczące o lepszej jakości uzyskanych obrazów DWI z zastosowaniem technik bramkowania oddechu [492], to dłuższy czas badania generuje większe koszty oraz artefakty ruchowe, utrudniające ocenę takich sekwencji. Powyższe powody były przyczyną wyboru przez autorkę niniejszej pracy sekwencji z saturacją tkanki tłuszczowej na wstrzymanym oddechu (*single-shot* EPI). Wybór ten jest uzasadniony w świetle doniesień, że pomiary ADC uzyskane przy udziale obu technik (na wstrzymanym i bramkowanym oddechu) wykazują wysoką zgodność [225].

Obrazowanie zależne od dyfuzji nie jest metodą rekomendowaną do monitorowania terapii przez system RECIST 1.1 [115], chociaż jak podkreślono we wstępie (rozdział 1.5.2) niniejszej rozprawy, w trakcie Zgromadzenia Międzynarodowego Towarzystwa Rezonansu Magnetycznego w Medycynie w 2008 roku (ISMRM) wydano zalecenie stosowania tej techniki u chorych onkologicznych ze względu na jej potencjalną przydatność w ocenie odpowiedzi na leczenie [389].

5.2.2. Procedura termoablacji

Procedura termoablacji była przeprowadzona w sposób standardowy, opisywany także przez innych autorów [108, 159, 394, 553]. Ultrasonografia jest metodą z wyboru stosowaną do monitorowania procesu ablacji prądem o wysokiej częstotliwości ze względu na otrzymywany obraz w czasie rzeczywistym, możliwość uzyskania dowolnych przekrojów, brak promieniowania jonizującego oraz łatwą dostępność i niską cenę. Wadami ultrasonografii są zależność od operatora oraz od właściwego przygotowania pacjenta, ale ograniczenia te zostały zminimalizowane przez wieloletnie doświadczenie stałego zespołu dwóch radiologów przeprowadzających badania oraz zalecenie pozostania chorych na czczo przez 5 godzin przed zabiegiem. Badanie USG służyło do identyfikacji zakwalifikowanych do leczenia nowotworów wątroby, oceny ich wielkości, a w

dalszym etapie do wyboru odpowiedniej elektrody i czasu ablacji, a także do planowania kanału wkłucia, śledzenia ruchu elektrody przy umieszczaniu jej w zmianie oraz określenia, czy strefa koagulacji pokrywa całą masę guza.

W czasie ablacji dochodzi do parowania wody zgromadzonej w tkance i powstawania pęcherzyków gazu. Efekt ten w badaniu USG objawia się jako hiperechogenne ogniska nazywane potocznie chmurą bąbelków (ang. *bubble cloud*). Położenie pęcherzyków gazu zależy głównie od budowy elektrody, ale w trakcie trwania procedury pęcherzyki przesuwają się ku obwodowi. Wcześniejsze prace wykazały, że położenie pęcherzyków gazu nie koreluje ściśle z obszarem martwicy, który powstaje po zabiegu i stwierdzono rozbieżności polegające zarówno na przeszacowaniu, jak i niedoszczacowaniu obszaru termicznego uszkodzenia tkanki [156, 422] na podstawie ultrasonografii. Pojawienie się hiperechogennego obszaru (tzw. chmury bąbelków) w rzucie koagulowanego guza w trakcie termoablacji jest najprostszą i najczęściej stosowaną szacunkową oceną doszczętności leczenia. Stosunkowo duży odsetek niepełnych ablacji i nawrotów miejscowych najprawdopodobniej wynika z niedoskonałości metody monitorującej jej skuteczność w czasie zabiegu. Pojawiły się próby kontrolowania temperatury za pomocą termografii MR, ale metoda ta nie jest stosowana w codziennej praktyce [383]. Umożliwia ona uzyskanie map rozkładu temperatury w badanym obszarze z wyznaczeniem regionów, gdzie osiąga ona ponad 60°C. Przy wykorzystaniu tej techniki Vogl i współautorzy uzyskali 92% całkowitych ablacji [522], co świadczy o bardzo dobrym monitorowaniu temperatury i małym odsetku wznów miejscowych.

Należy się zastanowić, czy nieskuteczna ablacja jest wynikiem nieprawidłowego umieszczenia elektrody w obrębie guza, czy też innych czynników ograniczających jej efektywność. O prawidłowej lokalizacji elektrody w prezentowanej grupie chorych świadczy zmiana wartości ADC w nowotworach zarówno doszczętnie, jak i niedoszczętnie zniszczonych w pierwszej dobie po ablacji (ryc. 7 i 8). Gdyby umieszczono ją poza ogniskiem nowotworowym, współczynnik dyfuzji w tkance guza miałby stałą wartość.

5.2.3. *Metody oceny skuteczności ablacji termicznej*

Trójfazowa tomografia komputerowa jest najczęściej stosowaną i zalecaną metodą oceny skuteczności termoablacji [393]. Monitorowanie efektów miejscowej terapii w pierwotnym raku wątroby, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (ang. *European Association for the Study of the Liver – EASL*), powinno się odbywać na podstawie badania TK ze wzmocnieniem kontrastowym [135]. Według Goldberga ocena doszczętności ablacji jest tak samo efektywna w badaniu TK i MR po podaniu środków kontrastujących u chorych z HCC i z przerzutami do wątroby w okresie 4-6 tygodni od zabiegu [155, 158]. W przypadkach niejednoznacznych, gdy obraz TK budzi wątpliwości albo nie ma korelacji pomiędzy stężeniem antygenów nowotworowych i badań TK lub MR, w niektórych ośrodkach wykonuje się PET-TK [393, 518], ale brakuje jednoznacznych rekomendacji do stosowania tej metody w grupie pacjentów poddanych małoinwazyjnej terapii.

W niniejszej pracy weryfikację odpowiedzi na leczenie metodą ablacji przeprowadzono na podstawie badania TK w sposób zalecany przez EASL i innych autorów [108, 155, 158].

Szkoda cieplna wyrządzona przez ablację prądem o wysokiej częstotliwości zależy zarówno od osiągniętej temperatury w guzie, jak i od czasu jej aplikacji. Podgrzanie tkanki do temperatury 50 - 55°C przez 4 - 6 minut powoduje nieodwracalne uszkodzenia komórek. W temperaturze 60 - 100°C, czyli w zakresie koagulacji tkanek, dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia mitochondriów i enzymów cytoplazmy komórkowej. Przy temperaturze 100 - 110°C następuje zwęglenie tkanek. Aby doprowadzić do zniszczenia nowotworu, należy uzyskać w całej objętości guza temperaturę o wartościach cytotoksycznych, czyli 50 - 100°C i utrzymać ją przez okres co najmniej 4 - 6 minut. Ze względu na stosunkowo powolne przewodzenie ciepła z powierzchni elektrody do obwodowych części nowotworu czas aplikacji energii musi być wydłużony.

Obraz TK i MR strefy po ablacji termicznej zmienia się w czasie w zależności od uzyskanego efektu terapeutycznego oraz okresu, jaki upłynął od zabiegu. W badaniu MR obszar całkowicie zniszczonego guza nie posiada jednej charakterystyki sygnałowej.

W tomografii komputerowej, w fazie bez kontrastu, doszczętna ablacja ogniska nowotworowego w pierwszych godzinach po zabiegu jest wyrażona przez niejednorodną gęstość z wyraźnie zaznaczonymi pęcherzykami gazu, które powstają wskutek działania wysokich temperatur. W obrazach T1-zależnych w badaniu MR stwierdza się hiperintensywny sygnał spowodowany martwicą koagulacyjną z obszarami o niskim sygnale odpowiadającym pęcherzykom gazu. W obrazach T2-zależnych strefa ablacji ma niski sygnał w wyniku odwodnienia tkanki. W kolejnych godzinach pęcherzyki gazu znikają, a strefa ablacji ma wyższą gęstość w badaniu TK ze względu na wyparcie wody poza obszar uszkodzenia termicznego oraz obecność martwicy skrzepowej [108, 427]. W badaniu MR dominuje hiperintensywny sygnał w obrazach T1-zależnych i hipo- lub izointensywny w obrazach T2-zależnych. Na obwodzie zmiany w obrazach T2-zależnych może być widoczny pierścień o wysokim sygnale, którego obecność przemawia zarówno za zmianami odczynowymi, jak i za aktywnym naciekiem nowotworowym.

Według innych autorów po kilku dniach od zabiegu w badaniu TK w fazie bez kontrastu obszar uszkodzenia termicznego jest hipodensyjny z hiperdensyjnym ogniskiem, które odpowiada miejscu wkłucia elektrody i zwęglonym komórkom w jej otoczeniu [156, 158].

Histopatologicznie martwica rozplywna zajmuje miejsce koagulacyjnej około 10. dnia po zabiegu, co wyraża się pojawieniem się hipodensyjnego ogniska o gęstościach płynowych w fazie bez kontrastu badania TK; jednak w praktyce obraz hiperdensyjnego ogniska, typowego dla pierwszych dni po ablacji, może być widoczny nawet do kilku miesięcy po leczeniu. W badaniu MR w strefie poablacyjnej dochodzi do upłynnienia ogniska (sygnał płynu w obrazach T1- i T2-zależnych), ale przez wiele miesięcy, analogicznie do diagnostyki TK, może utrzymywać się wysoki sygnał w obrazach T1-zależnych i niski w obrazach T2-zależnych. W późniejszym okresie następuje retrakcja zmiany po termoablacji. Doszczętnie skoagulowane ogniska mogą być z czasem niewidoczne w badaniach obrazowych. W pierwszym półroczu po zabiegu obserwuje się zmniejszenie objętości doszczętnie wyleczonych zmian nawet o 30% [108].

Całkowitą ablację guza (ang. *complete tumor ablation*), określaną także terminem doszczętniej lub skutecznej koagulacji, można stwierdzić dopiero po 4 - 6 tygodniach od zabiegu na podstawie badań TK lub MR (ryc. A4-A7 – załącznik). Próby wcześniejszej oceny skuteczności leczenia za pomocą takich metod obrazowych ze wzmocnieniem kontrastowym, jak: TK, MRI i USG nie powiodły się ze względu na obecność przekrwienia i zmian odczynowych, które występują na granicy tkanki zdrowej i uszkodzonej termicznie [15, 108, 506, 520]. Procesy te są przyczyną występowania wzmocnienia

na obrzeżu strefy po termoablacji widocznego w badaniach po podaniu środka kontrastującego dożylnie. Ponadto u 12% osób w 2. miesiącu po zabiegu mogą się pojawić przetoki tętniczo-żylne także intensywnie wzmacniające się w fazie tętniczej [521]. Zmiany odczynowe po termoablacji określa się mianem łagodnego wzmocnienia okołoblacyjnego (ang. *benign periablation rim*) i występują z różną częstością (25 - 79%) [108, 158]. Lim i współautorzy zanotowali obecność tego objawu w prawie we wszystkich koagulowanych ogniskach (80%) w ciągu pierwszego miesiąca po leczeniu [299].

W pierwszych badaniach kontrolnych o całkowitej ablacji guza świadczy obecność awaskularnej (czyli nie wzmacniającej się po podaniu środka kontrastującego dożylnie) regularnej strefy obejmującej większy obszar niż wyjściowo zajmował leczony nowotwór (ryciny A4 i A6 – załącznik). Aby koagulacja była doszczętna, musi w całości pokrywać swoim zasięgiem obszar, gdzie umiejscowiony był nowotwór, widoczny na zdjęciach sprzed zabiegu. Po podaniu środka kontrastującego dożylnie na obrzeżu tkanki poddanej ablacji może pojawić się pierścieniowate wzmocnienie w fazie tętniczej i żylniej. Nieregularności pierścieniowatego wzmocnienia i obecność guzków świadczą o niecałkowitej termoablacji, natomiast linijne regularne wzmocnienie występujące w warunkach prawidłowych odpowiada łagodnemu wzmocnieniu okołoblacyjnemu [324]. Według Kima i współautorów obszar po doszczętniej ablacji ma okrągły lub owalny kształt [243].

Pojęcie częściowa ablacja guza (ang. *partial ablation*) dotyczy ognisk rozrostowych, które nie zostały całkowicie zniszczone (ryc. 5 i A7 – załącznik). W zależności od wielkości pozostawionego nowotworu może on być lepiej lub gorzej widoczny. W badaniu TK i MR po podaniu środka kontrastującego dożylnie o przetrwałym procesie rozrostowym świadczy nieregularne lub guzkowe wzmocnienie w miejscu, gdzie w badaniach przed zabiegiem obserwowany był guz [108, 155, 158]. Rak wątrobowokomórkowy jest nowotworem, dla którego charakterystyczne jest intensywne wzmocnienie w fazie tętniczej [375]. Przerzuty nowotworowe są ogniskami ubogo unaczynionymi z pierścieniowatym wzmocnieniem na obwodzie w fazie tętniczej lub żylniej. Różnicowanie łagodnego wzmocnienia poablacyjnego od wzmocnienia wskutek niedoszczętniej koagulacji jest trudniejsze i opiera się głównie na jego nierównych zarysach [324].

Wznowa miejscowa (ang. *local tumor progression*) definiowana jest jako odrost guza w strefie, gdzie była wykonywana ablacja, a we wcześniejszych badaniach kontrolnych po zabiegu nie wykazano aktywnego nacieku nowotworowego [18]. Według danych z piśmiennictwa wznowa miejscowa w zależności od analizowanej grupy występuje z częstością 1,8 - 57% [177, 291, 293, 400].

Większość nawrotów po ablacji prądem o wysokiej częstotliwości u chorych z pierwotnymi i wtórnymi nowotworami wątroby pojawia się na obrzeżu strefy ablacji w okresie od 6 tygodni do 6 miesięcy od zabiegu [260, 331, 400, 472, 473]. Należy się zastanowić, jaki odsetek tych zmian odpowiada niedoszczętniej ablacji i jest niesłusznie traktowany jako wznowa miejscowa. W 4. - 6. tygodniu po zabiegu wykonuje się zwykle pierwsze kontrolne badanie TK lub MR, w którym radiolog ocenia, czy doszło do całkowitej, czy niedoszczętniej ablacji guza. Jeżeli stwierdza się obecność żywej tkanki nowotworowej (co przejawia się ogniskowym lub nieregularnym wzmocnieniem po podaniu środka kontrastującego dożylnie), stan ten określa się jako niecałkowitą ablację guza.

Odrost guza występuje najczęściej na obrzeżu strefy termicznego uszkodzenia tkanki, czyli na granicy zasięgu działania elektrody, gdzie uzyskana temperatura jest najniższa [392, 400, 473, 519] i niewystarczająca do zniszczenia wszystkich komórek nowo-

tworowych. Przetrwale żywe komórki guza z czasem rozrastają się do większych rozmiarów. Czulość metod obrazowych w wykrywaniu niecałkowitej ablacji jest dyskusyjna i nie do końca znana. W przypadku niewielkich rozmiarów przetrwałych ognisk nowotworowych i stosunkowo wolnego wzrostu zmiany jej obecność może być maskowana przez fizjologicznie występujące wzmocnienie na granicy strefy ablacji.

Na podstawie kryteriów radiologicznych możliwe jest rozpoznanie, według różnych autorów, 36 - 75% miejscowych progresji guza i niedoszczętnie wykonanych ablacji [80, 108, 324, 421]. Niezależne grupy badawcze podają niską czulość diagnostyki TK, MRI i USG w rozpoznawaniu wznowy pierwotnego raka wątroby – ponad połowa potwierdzonych histopatologicznie miejscowych nawrotów tego nowotworu nie została wykryta w badaniach obrazowych [88, 108, 355]. Na przytaczane wyniki należy spojrzeć przez pryzmat ograniczeń metodyki badawczej w cytowanych pracach – diagnostykę radiologiczną przeprowadzono nawet 2 miesiące przed resekcją wątroby i oceną mikroskopową, co mogło skutkować pojawieniem się progresji pomiędzy badaniem obrazowym a operacją. Lu i współautorzy wysoko ocenili swoistość badań TK i MR w rozpoznawaniu wznowy miejscowej HCC, natomiast nisko (poniżej 50%) ich czulość [324]. Podobnie Brillet i współautorzy odnotowali zadowalającą skuteczność metod obrazowych w wykrywaniu nawrotu raka wątrobowokomórkowego w łoży po koagulacji, natomiast nisko w diagnostyce guzków satelitarnych mniejszych od 2 cm [50].

Skuteczność metod obrazowych w ocenie efektów ablacji termicznej nie była częstym tematem opracowań naukowych, a te, które są dostępne, zazwyczaj obejmowały niewielką grupę chorych. Frieser i współautorzy, na podstawie badań wykonanych w stosunkowo dużej populacji 76 pacjentów leczonych ablacją termiczną z powodu nowotworów wątroby, stwierdzili porównywalną skuteczność ultrasonografii z podaniem środków kontrastujących (ang. *contrast-enhanced ultrasound* – CEUS) z tomografią komputerową i klasycznym MRI w ocenie odpowiedzi na terapię [140].

Kilka lat wcześniej zespół z Barcelony przebadał mniejszą grupę chorych z HCC (41 osób) i udowodnił, że przydatność CEUS i trójfazowego badania TK w wykrywaniu przetrwałego raka pierwotnego wątroby w pierwszej dobie po ablacji jest ograniczona [140]. Inna grupa badawcza na podstawie analizy 26 pacjentów z 38 przerzutami raka jelita grubego wykazała bezcelowość wykonywania tomografii komputerowej bezpośrednio po koagulacji termicznej w ocenie doszczętności zabiegu [454].

Na temat skuteczności badania PET w monitorowaniu skutków termoablacji zdania są podzielone [12, 523]. Według obserwacji Vogta i współautorów brak gromadzenia 18-fluorodeoksyglukozy świadczy o doszczętnym zabiegu, natomiast wynik dodatni obarczony jest znacznym odsetkiem błędu. Do 6 miesięcy po ablacji nawet w całkowicie zniszczonych przerzutach nowotworowych w badaniu PET obserwowano zwiększone gromadzenie się znacznika ze względu na hiperperfuzję tkanki i wzmożone procesy regeneracyjne [523]. Zupełnie inne dane zaprezentował Anderson, który wykazał 100-procentową skuteczność badania 18-FDG-PET w wykrywaniu wznowy u chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby [12]. Obserwacje Kuehla i współautorów z 2008 roku świadczą o porównywalnej skuteczności badania PET-TK z obrazowaniem MR po podaniu środków kontrastujących dożylnie [272], natomiast wcześniejsze doświadczenia badaczy z tego samego ośrodka wskazywały na przewagę PET-TK nad MRI w wykrywaniu cech niedoszczętnie zniszczonego guza następnego dnia po zabiegu [523]. Ze względu na wysoki jednostkowy koszt badań PET-TK oraz brak jasno określonej ich swoistości, nie znalazły one szerszego zastosowania w monitorowaniu efektów ablacji termicznej.

Dość zaskakujące są wyniki pracy, obejmującej 23 chorych z HCC, opublikowanej w 2008 roku, na podstawie której wyciągnięto wnioski, że standardowe obrazy MR T1-zależne bez wzmocnienia kontrastowego są wystarczająco czułe i swoiste, aby rozpoznać niedoszczętną ablację w masie guza bezpośrednio po zabiegu [236]. Autorzy stwierdzili, że śmierć komórek występuje w makroskopowo widocznej tak zwanej białej strefie, która ma wysoki sygnał w obrazach T1-zależnych. Mimo że znane są pojedyncze prace poświęcone korelacji obrazu makroskopowego, histopatologicznego i MR, w których udowodniono, że w białej strefie znajdują się martwe komórki guza [266], żaden ośrodek nie zdecydował się zmienić standardów oceny efektów ablacji i rekomendować diagnostyki MR bez wzmocnienia kontrastowego jako wystarczającej w tym zakresie.

Analizowano także zastosowanie różnych rodzajów środków kontrastujących, podawanych w różnych dawkach, w monitorowaniu efektów ablacji [420], ale dane te nie przyczyniły się do przyspieszenia pierwszego badania kontrolnego [108, 155, 158]. W pracach doświadczalnych na modelach zwierzęcych wykazano przydatność badania MR po podaniu dwóch rodzajów środków kontrastujących o swoistości tkankowej w ocenie wczesnych efektów termoablacji. Stosowano środki superparamagnetyczne, wychwytywane przez układ fagocytów jednojądrzastych oraz związki o powinowactwie do tkanki zmienionej martwiczo [219, 373]. Znaczenie praktyczne powyżej cytowanego doniesienia jest niewielkie ze względu na niedostępność omawianych środków kontrastujących – brak rejestracji superparamagnetyków w Polsce, natomiast związek gromadzony w obszarach martwicy pozostaje w fazie badań.

W innych pracach eksperymentalnych zanotowano zadowalającą korelację pomiędzy obrazowaniem MR i badaniem histopatologicznym w identyfikacji trójstrefowego obszaru, jaki powstaje na skutek termicznego uszkodzenia tkanki [385], niemniej różnicowanie pomiędzy łagodną strefą przekrwienia indukowaną działaniem temperatury i wznową miejscową po ablacji nadal stanowi wyzwanie dla radiologów.

Kruskal i współautorzy wyróżnili pięć histopatologicznie różnych stref, które pojawiają się pod wpływem ablacji termicznej i układają się od środka elektrody na zewnątrz [266]. Najbardziej centralnie położony jest obszar koagulacji, następnie obszar obrzęku cytotoksycznego komórek, bardziej obwodowo cytowani autorzy zaobserwowali, podobnie jak inni badacze, strefę zastoju krwi w naczyniach zatokowatych, następnie rejon przetok tętniczo-żylnych, za którym znajduje się prawidłowa tkanka wątrobowa. Rzeczywista martwica komórek była ograniczona jedynie do strefy centralnej.

Podsumowując, do tej pory nie znaleziono metody diagnostycznej, która umożliwiłaby rozpoznanie niedoszczętnej ablacji termicznej w masie guza we wczesnym okresie po zabiegu. Park i współautorzy w pracy poglądowej z 2008 roku o dużych walorach edukacyjnych, omawiającej szerokie spektrum obrazów TK występujących po ablacji nowotworów wątroby, podają, że im bardziej brzeżne i ogniskowe wzmocnienie tym bardziej prawdopodobne, że jego przyczyną jest nieskuteczna ablacja a nie zmiany łagodne po leczeniu [393]. Doświadczenia innych ośrodków potwierdzają obserwację, że rozpoznanie dużych frakcji przetrwałego guza nie stanowi zazwyczaj problemu diagnostycznego, natomiast małe żywe ogniska nowotworowe mogą być maskowane przez zmiany odczynowe. W przypadkach wątpliwych autorzy zalecają badania kontrolne [158, 299]. Dzięki znajomości podstaw fizycznych techniki DWI można przypuszczać, że ta metoda znajdzie szersze zastosowanie w ocenie efektów także miejscowego leczenia.

5.3. Omówienie wyników

5.3.1. Weryfikacja przyjętych do oceny kryteriów ilościowych i jakościowych

Analiza zgodności ocen między dwoma obserwatorami (radiologami) dotyczyła cech ilościowych i jakościowych, ocenianych w badaniu MR. W zakresie liczby uwidocznionych ognisk i najdłuższego ich wymiaru wykazano pełną zgodność, potwierdzoną wysokim współczynnikiem korelacji rang Spearmana ($\rho = 0,88$ i $\rho = 0,99$), co świadczy o powtarzalności pomiarów, ale także o zadowalającej jakości badań. Nieco gorsze wyniki uzyskano dla korelacji pomiarów ADC ognisk nowotworowych i miąższu wątroby, ale i tak świadczą one o wysokiej zgodności ($\rho = 0,72 - 0,87$) i powtarzalności.

Uzyskano także wysokie i bardzo wysokie wartości statystyki kappa dla oceny cech jakościowych. Pełną zgodność pomiędzy obserwatorami uzyskano w ocenie przylegania ognisk nowotworowych do dużych naczyń, co wskazuje na dużą przejrzystość takiej analizy. Jako duże naczynia traktowano główne żyły wątrobowe – prawą, lewą i środkową, żyłę wrotną oraz jej prawą i lewą gałąź. Kryterium to przyjęto za [96, 323]. Wysoka korelacja pomiędzy obserwatorami w ocenie parametrów ilościowych i jakościowych zastosowanych do oceny badania MR świadczy o prawidłowości ich doboru i powtarzalności. Także wysoką powtarzalność w ocenie wartości ADC, podobnie jak w niniejszej pracy, uzyskali Dudeck i współautorzy w analizie za pomocą testu Kendalla przerzutów do wątroby leczonych wewnętrzną radioterapią (zgodność na poziomie 0,88 - 0,91). Jedynie niską korelację w pomiarach ADC nowotworów złośliwych w wątrobie zgłosili badacze z Korei [244], wskazując na rozbieżność pomiarów pomiędzy obserwatorami ze względu na występowanie artefaktów i lokalizacji tuż pod kopułą przepony. Wymienione czynniki zasadniczo nie miały wpływu na wyniki uzyskane w niniejszym opracowaniu, gdyż sekwencje z dużymi artefaktami były powtarzane lub nie kwalifikowano ich do analizy, natomiast ogniska położone głęboko pod kopułą przepony leczone były śródoperacyjną ablacją i nie wchodziły w zakres niniejszego materiału. Wyniki badań innych autorów potwierdziły stabilność sekwencji DWI [111, 275].

Braithwaite i współautorzy określili współczynnik zmienności sekwencji DWI wykonanej aparatem 3 T na 14% i wykazali, że minimalna różnica w wartościach ADC musi wynieść 27%, aby mogła zostać uznana za znamienne [47]. Podstawą uzyskanych wyników były sekwencje przeprowadzone w trakcie wolnego oddychania, które, jak podają sami autorzy, mają mniejszą powtarzalność ze względu na występowanie efektu częściowej objętości – efekt ten w ocenie dużych obszarów (np. wątroby) można pominąć, natomiast przy analizie małych zmian ogniskowych ma on zasadnicze znaczenie [47]. Inni badacze zmianę ADC na poziomie 6 - 10% uznawali jako znamienne [111, 501].

Aby ocenić stabilność sekwencji DWI autorka porównała współczynnik dyfuzji wątroby w parach pomiędzy badaniami, uzyskując za każdym razem wysoką korelację (rozdział 4.1). Wysokie wartości współczynnika korelacji rang Spearmana świadczą o powtarzalności sekwencji. Do ich uzyskania prawdopodobnie przyczyniły się wielokrotne pomiary ADC wykonane nie na jednym, ale na pięciu kolejnych skanach w obrębie wątroby z dala od dużych naczyń.

Przeprowadzono także ocenę stabilności czasowej, czyli rzetelności pomiarów ADC w nowotworach wątroby w funkcji czasu za pomocą statystyki α Cronbacha. Analiza ta pokazała, że w nowotworach wątroby dyfuzja zachodzi według powtarzalnego schematu

we wszystkich ogniskach nowotworowych w wątrobie w kolejnych badaniach w stosunku do ablacji termicznej. Wskaźnikiem stabilności i powtarzalności pomiarów jest parametr α . Gdy wynosi on 0,7 (lub więcej), świadczy to o wysokiej korelacji. Dla większości pomiarów wartość α mieściła się w przedziale 0,68 - 0,74 (tab. 10), czyli odpowiadała wysokiej powtarzalności i rzetelności. Jedynie dla ADC nowotworów wątroby przy $b = 30$ s/mm² wykazano niższą stabilność czasową i średnią korelację między nimi ($\alpha < 0,6$).

Wykonane analizy statystyczne sprawdzające stopień korelacji oraz stabilności czasowej pomiarów ADC wątroby miały na celu ocenę rzeczywistej stabilności sekwencji DWI wobec rozbieżności danych czerpanych z literatury oraz braku standaryzacji tej techniki badawczej. Uzyskane wyniki potwierdziły zadowalającą stabilność sekwencji EPI.

5.3.2. Porównanie współczynników dyfuzji w pierwotnych i wtórnych nowotworach wątroby

Szybkość dyfuzji tkankowej wyrażona jest współczynnikiem dyfuzji (ADC). W sekwencji DWI, w zakresie stosowanych wartości parametru b , standardowo ocenia się dyfuzję w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. W nowotworach złośliwych jest ona mniejsza w porównaniu z dyfuzją tkanki, z której te nowotwory się wywodzą [171, 494]. Przypuszcza się, że wynika to ze zwiększonej gęstości komórkowej, dezorganizacji tkanek i zwiększenia krętości przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Zależność pomiędzy obniżeniem dyfuzji tkankowej a zwiększeniem liczby komórek w jednostce objętości potwierdzono badaniami w niektórych pierwotnych i wtórnych nowotworach [171, 181, 192, 336, 484]. Zgodnie z definicją nowotwór zbudowany jest z komórek, które dzielą się w sposób niekontrolowany. W zmianie nowotworowej przestrzeni zewnątrzkomórkowej jest mniejsza i bardziej kręta niż w prawidłowej tkance, co ogranicza ruch mikrocząsteczek wody (czyli dyfuzję). Im wolniejsze ruchy Browna oraz mniejszy obszar, gdzie ruch ten może się odbywać, tym niższą wartość przyjmuje współczynnik dyfuzji, zmierzony w obrębie tego obszaru. Teoria ta została potwierdzona badaniami przeprowadzonymi w grupie chorych z glejakami mózgu i przerzutami do wątroby. W pierwszym przypadku zaobserwowano odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy wartością ADC guza a gęstością komórkową [484], natomiast w drugim zanotowano ujemną korelację pomiędzy współczynnikiem dyfuzji przerzutów nowotworowych a stopniem ich złośliwości histologicznej [94].

Inaczej wygląda dyfuzja w obrębie martwicy – ze względu na rozpad błon komórkowych powiększa się przestrzeń międzykomórkowa, gdzie ruch mikrocząsteczek wody jest bardziej swobodny niż w tkance nowotworowej, co skutkuje wzrostem współczynnika dyfuzji guza oraz powiększeniem się obszarów martwicy [103, 182, 511].

Obrazowanie zależne od dyfuzji ułatwia w wielu przypadkach charakterystykę zmian ogniskowych w wątrobie i w piersiach – nowotwory złośliwe mają niższy współczynnik dyfuzji [171, 471, 494, 536] niż łagodne guzy. Podawana w literaturze wartość współczynnika dyfuzji (ADC), która dzieli zmiany w wątrobie na złośliwe i łagodne (tzw. punkt odcięcia), jest różna u poszczególnych autorów publikacji, ale najczęściej mieści się w przedziale $1,4 - 1,6 \times 10^{-3}$ mm²/s, przy czułości i swoistości ocenianej metody na poziomie 70 - 100% [52, 163, 246, 365, 391, 494].

W badaniu przeprowadzonym przez Parikha i współautorów, obejmującym 211 zmian ogniskowych, wykazano, że guzy, których współczynnik dyfuzji jest mniejszy od $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (przy $b = 500 \text{ s}/\text{mm}^2$), odpowiadają zmianom złośliwym, a czułość i swoistość metody różnicowania zmian ogniskowych na podstawie ADC wynosi około 75% [391]. Uzyskane przez nich wartości ADC pierwotnych i wtórnych nowotworów wątroby są zbliżone do prezentowanych w niniejszej pracy, a jak podają Taouli i Koh w pierwszym do tej pory wydanym opracowaniu poświęconym aktualnemu stanowi wiedzy na temat obrazowania zależnego od dyfuzji w wątrobie [490], wyniki Parikha są najbardziej zbliżone do rzeczywistych. Według ich opracowania torbiele proste mają bardzo wysokie ADC ze względu na zawartość płynową, naczyniaki także charakteryzują się wysokimi wartościami ADC, ale niższymi niż torbiele. Współczynnik dyfuzji gruczolaków i ogniskowego guzkowego rozrostu w wątrobie jest zbliżony do współczynnika miększu wątroby, natomiast w ropniach obserwuje się obniżenie dyfuzji ze względu na obecność wysięku i ropy, co umożliwia ich odróżnienie od torbieli i martwicy w guzie [66], ale nie pozwala na wykluczenie nowotworów złośliwych.

W prezentowanej rozprawie zanotowano różnice w zachowaniu się ADC pierwotnych i wtórnych nowotworów wątroby w zależności od wartości parametru b . Dla $b = 15 \text{ s}/\text{mm}^2$ ADC przerzutów ma wyższą wartość niż ADC raków wątrobowokomórkowych (podobnie jak podaje Parikh); dla b w przedziale $30 - 300 \text{ s}/\text{mm}^2$ wartości ADC obu tych nowotworów nie różnią się istotnie (takie obserwacje zanotował Bruegel i wsp. [52]; natomiast przy $b = 500 \text{ s}/\text{mm}^2$ autorka niniejszej pracy uzyskała niższe wartości współczynnika dyfuzji przerzutów nowotworowych ($\text{ADC} = 1,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) niż raków wątrobowokomórkowych ($\text{ADC} = 1,53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), zgodnie z wynikami Gourtsoyianni i wsp., Kim T. i wsp. oraz Taouli B i wsp. [163, 246, 494]. Ważnym źródłem zmienności wartości ADC jest parametr b . W niniejszej pracy wykazano we wszystkich przeprowadzonych wieloczynnikowych analizach dotyczących współczynnika dyfuzji, że wartość ADC jest tym niższa, im wyższy jest czynnik b (ryc. 7 - 8, rozdział 4.4.1 pkt 1.).

Według Löwenthala i współautorów, którzy swoje badania przeprowadzili w grupie 73 chorych, średnie ADC nowotworów złośliwych w wątrobie mierzone przy $b = 0$ i $b = 500 \text{ s}/\text{mm}^2$ wyniosło $1,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Jednocześnie czułość sekwencji DWI w wykrywaniu nowotworów była bardzo wysoka (97,5%) i jedynie faza hepatocytarna po dożylnym podaniu Gd-EOB-DTPA umożliwiła wykrycie większej liczby (wszystkich) ognisk [322]. Podana przez Löwenthala wartość ADC nowotworów złośliwych jest zbliżona do średniej wartości uzyskanej w niniejszym opracowaniu ($1,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) i podanej przez Parikha [391]. Löwenthal i współautorzy udowodnili, że sekwencja DWI jest skuteczniejsza niż badanie dynamiczne MR w różnicowaniu zmian ogniskowych w wątrobie i postawili pytanie odnośnie do zasadności stosowania środków kontrastujących w charakterystyce guzów wątroby [322]. Różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych na podstawie badania DWI może być utrudnione jedynie w przypadku przerzutów do wątroby o charakterze torbielowatym (np. przerzuty raków śluzowokomórkowych), nowotworów z obszarami martwicy lub wcześniej leczonych chemioterapią [391].

Precyzyjna ocena zmian ogniskowych w wątrobie ma istotne znaczenie w planowaniu terapii. Chorzy z izolowanymi przerzutami do wątroby, przy korzystnej ich lokalizacji, która nie wyklucza resekcyjności zmian, mogą odnieść korzyści z radykalnej operacji [212]. Natomiast pacjenci z maksymalnie trzema ogniskami raka wątrobowokomórkowego o średnicy nieprzekraczającej 3 cm są kandydatami do resekcji lub transplantacji wątroby [347]. U osób z zaawansowaną chorobą nowotworową powinno się stosować

chemioembolizację lub chemioterapię systemową [183, 311]. Aby odpowiednio zakwalifikować chorych, konieczne są właściwe wykrycie i charakterystyka uwidocznionych zmian. Możliwość taką stwarza sekwencja DWI.

5.3.3. Porównanie współczynników dyfuzji w miększu wątroby u chorych z przerzutami i pierwotnym rakiem wątroby

W niniejszej pracy wykazano statystycznie znamienne różnicę pomiędzy współczynnikiem dyfuzji niezmiennego chorobowo miększu wątroby u pacjentów z przerzutami i pierwotnym rakiem wątroby (ryc. 6). Różnice takie mogą być spowodowane dwoma czynnikami – wzrostem dyfuzji u chorych z nowotworami wtórnymi albo jej obniżeniem u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Zwiększenie dyfuzji u osób z nowotworami wtórnymi mogło być wywołane wpływem samego procesu rozrostowego lub leczeniem systemowym, które przebyli wszyscy chorzy z grupy meta. Przerzuty u badanych pacjentów miały charakter ograniczony, co umożliwiło im miejscowe leczenie ablacją termiczną. Nie można jednak wykluczyć wpływu leczenia systemowego na wypadkową wartość współczynnika dyfuzji miększu wątroby u pacjentów z przerzutami nowotworowymi, chociaż Cui i współautorzy udowodnili, że stosowanie chemioterapii nie zmienia dyfuzji mikrocząstek wody w wolnym od procesu rozrostowego miększu wątroby – dyfuzja w makroskopowo zdrowym miększu u chorych z przerzutami do wątroby przed i po leczeniu była taka sama [94]. Można przypuszczać, że dyfuzja w niezmiennych chorobowo strefach wątroby będzie zbliżona do dyfuzji w prawidłowym miększu, czyli uzyskane w niniejszej pracy różnice w wartościach ADC wynikały z obniżenia dyfuzji u pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby. Ponieważ u wszystkich chorych z HCC wykonano biopsję i u 37 z 39 pacjentów stwierdzono marskość wątroby, natomiast u jednego chorego włóknienie w III stadium zaawansowania, dało to podstawę do wnioskowania o obniżeniu dyfuzji we włóknieniu wątroby. Marskość wątroby zalicza się do chorób, w których wzrasta ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego, więc występowanie zaawansowanego włóknienia wątroby w tej grupie klinicznej jest bardzo częste.

Włóknienie wątroby jest przewlekłym procesem chorobowym, w którym następuje nadmierne gromadzenie się substancji pozakomórkowej (między innymi kolagenu) w przestrzeniach oddzielających hepatocyty od naczyń zatokowych, czyli w tak zwanych przestrzeniach Dissego [41, 167]. Pobudzenie makrofagów i komórek gwiazdzistych, poprzez złożone reakcje z udziałem cytokin i czynników wzrostu, prowadzi do gromadzenia się kolagenu głównie typu IV, lamininy i kwasu hialuronowego w tym większym stopniu, im bardziej zaawansowany jest proces włóknienia. W jego krańcowym stadium, czyli w marskości wątroby, dochodzi także do kapilaryzacji naczyń, uszczelnienia ich śródbłonna oraz ograniczenia przepływu substancji między hepatocytami a krwią i wzrostu oporu naczyniowego [167].

Ocena nasilenia zaawansowania włóknienia wątroby obecnie stosowanymi metodami nadal jest poważnym problemem diagnostycznym [41]. Biopsja wątroby od lat stanowi złoty standard w ustalaniu stopnia włóknienia i często ma decydujący wpływ na dalsze postępowanie [138].

Ślepa, gruboigłowa biopsja jest badaniem inwazyjnym, bolesnym i źle tolerowanym przez niektórych pacjentów, nie zawsze umożliwiającym uzyskanie reprezentatywnego

materiału, ze znanymi przeciwwskazaniami do jej wykonania [160]. Coraz szerzej stosowana elastografia USG obarczona jest znacznym odsetkiem fałszywych wyników u osób otyłych i z wodobrzuszem, co ogranicza jej przydatność, zwłaszcza u chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby, czyli w grupie, gdzie zapotrzebowanie na nieinwazyjną diagnostykę jest największe. Ostatnie badania potwierdziły wysoką czułość (98%) i 100-procentową swoistość elastografii rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu włóknienia wątroby [199], ale są to jedynie wstępne doniesienia i brak standaryzacji tej metody.

Wyniki wcześniejszych badań, podobnie jak niniejsza praca, potwierdzają obniżenie wartości współczynnika ADC u chorych z włóknieniem wątroby. Przyjmowana jest hipoteza, że mniejsza dyfuzja mikrocząsteczek wody w marskości wątroby wynika z odkładania się glikozaminoglikanów, proteoglikanów i włókien kolagenu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej [17, 246, 494], czyli w miejscu, gdzie jest ona mierzona w sekwencji DWI.

Lewin i współautorzy przeprowadzili badania w grupie ponad 50 chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i 20 zdrowych ochotników, mające na celu porównanie przydatności obrazowania zależnego od dyfuzji (dla różnych b , $b = 0, 200, 400$ i 800 s/mm^2) i elastografii USG [296]. Stwierdzili oni wysoką skuteczność (92%) współczynnika dyfuzji i elastografii USG w rozpoznawaniu zaawansowanego włóknienia wątroby.

Według obserwacji Tauoli'ego i współautorów [489], współczynnik dyfuzji jest markerem włóknienia wątroby, począwszy od pierwszego stopnia zaawansowania, z czułością i swoistością wynoszącą ponad 85%. O włóknieniu wątroby w drugim lub wyższym stopniu zaawansowania świadczył poziom ADC mniejszy od $1,30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (dla $b = 700 \text{ s/mm}^2$).

Inna grupa badawcza zaobserwowała znaczący wpływ aktywności zapalnej na współczynnik dyfuzji oraz prawdopodobny związek pomiędzy ADC a stłuszczeniem wątroby [296].

Ostatnio przypuszcza się, że obniżenie dyfuzji w marskości wątroby wynika z gorszej perfuzji [14, 513], co zostało potwierdzone w badaniach po podaniu dożylnie środka kontrastującego [268].

W próbach doświadczalnych na szczurach z włóknieniem wątroby Annet i współautorzy stwierdzili obniżenie dyfuzji jedynie u szczurów żywych, natomiast nie obserwowali spadku ADC u szczurów martwych [14]. Fakt ten został wytłumaczony zasadniczym udziałem składowej perfuzji w obniżeniu wypadkowego współczynnika dyfuzji. Do podobnych wniosków doszła grupa Luciana, wykorzystująca specjalne modele ruchu do ilościowej oceny frakcji perfuzji oraz jej wpływu na współczynnik dyfuzji w wątrobie zdrowej i marskiej [325].

Wyniki niniejszej pracy częściowo przeczą przytoczonym doniesieniom. Na wartość ADC w zależności od wielkości parametru b w różnym stopniu wpływają perfuzja i dyfuzja. Dla niskich wartości b , na przykład 15 s/mm^2 czy 30 s/mm^2 (do 100 s/mm^2), o wypadkowym współczynniku dyfuzji w większym stopniu decyduje składowa perfuzja, dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ wpływ perfuzji jest ograniczony [490]. Gdyby głównym wykładnikiem zaawansowanego włóknienia było obniżenie perfuzji, największe różnice pomiędzy wartościami ADC wątroby marskiej i z przerzutami nowotworowymi autorka niniejszej rozprawy uzyskałaby dla niskich wartości parametru b (15 s/mm^2 lub 30 s/mm^2), a nie dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ (ryc. 6). Podobne obserwacje zanotował zespół Tauoli'ego i współautorów, który udowodnił, że lepsze wyniki można uzyskać, stosując wyższe war-

tości parametrów b (700 s/mm^2) [493]. Ustalenie zależności pomiędzy perfuzją tkankową i włóknieniem oraz współczynnikiem dyfuzji wymaga dalszych badań na modelach matematycznych.

Zmniejszenie perfuzji nie jest prawdopodobnie jedynym czynnikiem wpływającym na obniżenie wartości ADC u chorych z marskością wątroby. Mechanizm zmniejszenia dyfuzji we włóknieniu wątroby został potwierdzony w najnowszych badaniach, ale tylko część autorów stwierdziła ujemną korelację pomiędzy spadkiem wartości ADC a stopniem włóknienia [258, 296], natomiast inni nie obserwowali tej zależności [201, 494]. Rozbieżność wyników spowodowana jest najprawdopodobniej wieloma czynnikami, między innymi brakiem standaryzacji badań DWI wątroby oraz różnicami w używanych aparatach MR i stosowanych parametrach sekwencji, a także mnogością innych czynników, które mogą modyfikować dyfuzję, jak na przykład stłuszczenie wątroby, aktywność zapalna czy stopień jej niewydolności. Dlatego konieczne są dalsze badania obejmujące większą populację z uwzględnieniem analizy wieloczynnikowej.

Ocena włóknienia w wątrobie nie była zasadniczym celem niniejszej pracy. Ten temat ujawnił się niejako przy okazji analizy korelacji pomiarów ADC miększu tego narządu u chorych z przerzutami i rakiem wątrobowokomórkowym. Niemniej badanie DWI może być wykorzystywane jako nieinwazyjna metoda ułatwiająca wykrywanie marskości wątroby. Przypuszcza się, że odkładanie się włókien kolagenu, glikoprotein i proteoglikanów w przestrzeniach Dissego skutkuje obniżeniem dyfuzji w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, natomiast uszczelnienie śródbłonna naczyń i wzrost oporu naczyniowego spowoduje spadek perfuzji. Jednak teoria ta wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

5.3.4. Wpływ ablacji prądem o wysokiej częstotliwości na dyfuzję tkankową w nowotworach wątroby

W prezentowanej pracy autorka wykazała, że sekwencja DWI umożliwia śledzenie zmian dyfuzji w ogniskach nowotworowych wywołanych ablacją termiczną. W wyniku leczenia w ciągu pierwszych 24 godzin dochodzi do obniżenia współczynnika ADC, a następnie do jego wzrostu po 6 tygodniach. Podobne obserwacje, mimo stosowania innego rodzaju terapii, zanotowali Thoeny i współautorzy [501, 502]. Po 60 minutach i 6 godzinach od podania każdego z trzech cykli dootrzewnowej terapii antynowotworowej – kombrestatyny (ang. *combrestastatin A-4 phosphate*) szczurom z podskórnym rozrostem mięsaka prądkowokomórkowego badacze ci stwierdzili obniżenie ADC, a następnie jego wzrost po dwóch dobach. Większe różnice w ADC w ciągu pierwszych 6 godzin od podania leków zespół ten zaobserwował dla niskich wartości b ($0, 50, 100 \text{ s/mm}^2$) niż wysokich ($500, 750, 1000 \text{ s/mm}^2$). Przy niskich wartościach b jedną ze składowych współczynników dyfuzji, które wpływają na jego wartość, jest wewnętrzna czyniowa perfuzja określana także mianem dyfuzji rzekomej (ang. *pseudodiffusion*). Efekt obniżenia perfuzji ognisk nowotworowych we wczesnej fazie leczenia spowodowany był wybiórczym uszkodzeniem patologicznego unaczynienia guza, co zostało dowiedzione w późniejszych badaniach wyżej cytowanych autorów [503]. Natomiast zmiany ADC dla wysokich wartości b wynikały najprawdopodobniej z obrzęku cytotoksycznego, który był spowodowany niedokrwieniem. Obniżenie wartości ADC na początku leczenia nie miało związku z jego skutkiem.

W prezentowanej pracy we wszystkich ogniskach nowotworowych obserwowano zmniejszenie dyfuzji w pierwszej dobie po zabiegu (ryc. 7, ryc. 8), zarówno w zmianach doszczętnie, jak i niedoszczętnie zniszczonych. Natomiast stopień zmniejszenia wartości ADC w ciągu 24 godzin po ablacji korelował z jej efektem (ryc. 12, tab. 18), przeciwnie do wyników Thoeny'ego i współautorów [501, 502]. Różnice te wynikają z odrębnych metod terapeutycznych, gdyż większość cytowanych badaczy analizowała zmiany w dyfuzji nowotworów spowodowane chemioterapią i związkami ukierunkowanymi molekularnie, których efekt w postaci śmierci komórki zazwyczaj obserwuje się po kilku dniach od ich włączenia. W przypadku ablacji prądem o wysokiej częstotliwości do śmierci komórki dochodzi w ciągu kilku lub kilkunastu minut, ale we wczesnym okresie dominuje zjawisko odwodnienia i koagulacji tkanki, natomiast typowa martwica rozplywna występuje zazwyczaj po kilkunastu dniach.

Po 6 tygodniach od ablacji dyfuzja w nowotworach, w których terapia się nie powiodła, była zbliżona do stanu przed leczeniem. Podobne obserwacje zanotowała większość autorów zajmujących się problematyką dyfuzji w kontekście odpowiedzi na leczenie [71, 94, 224, 256, 339, 344, 407, 499, 501, 502, 511, 543].

W prezentowanej rozprawie w nowotworach całkowicie zniszczonych wykazano wzrost wartości współczynnika dyfuzji po 6 tygodniach od zabiegu, co potwierdzają doświadczenia innych autorów [94, 256, 407, 543].

W wyniku przeprowadzonej analizy wyłaniają się dwa schematy zmian dyfuzji na skutek leczenia ablacją termiczną: jeden dotyczy nowotworów z dobrą odpowiedzią na leczenie, w których ablacja wywołuje obniżenie dyfuzji poniżej stanu początkowego (w pierwszej dobie po terapii), a następnie wzrost powyżej wyjściowej wartości; według drugiego schematu, opisującego ogniska z przetrwałym nowotworem, stwierdza się jedynie przejściowe obniżenie dyfuzji w ciągu 24 godzin po leczeniu, a następnie powrót do stanu wyjściowego.

5.3.5. Wartość prognostyczna współczynnika dyfuzji

Znalezienie nowych czynników umożliwiających przewidywanie efektów ablacji termicznej oraz ograniczających jej skuteczność u chorych z nowotworami wątroby mogłoby ułatwić kwalifikację pacjentów do tego typu terapii. Pojawiły się próby wykorzystania obrazowania MR zależnego od dyfuzji w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie. W poprzednich badaniach wykazano, że niska wyjściowa wartość współczynnika dyfuzji w glejakach mózgu, przerzutach do wątroby oraz raku odbytnicy koreluje z lepszą odpowiedzią na chemo- i radioterapię [113, 256, 339, 358].

Jedne z pierwszych obserwacji poświęcone wartości prognostycznej sekwencji DWI zanotowali Dzik-Jurasz i współautorzy u chorych z rakiem odbytnicy, leczonych skojarzoną chemo- i radioterapią [113]. Stwierdzili oni silną ujemną korelację ($r = -0,83$, $p = 0,001$) pomiędzy wartością współczynnika dyfuzji guza przed leczeniem i regresją jego wielkości po zakończonej terapii – w nowotworach o wysokiej dyfuzji leczenie było nieskuteczne w przeciwieństwie do raków o niskiej dyfuzji. Obserwacje te są zgodne z najnowszymi doniesieniami Suna i współautorów, w których analizowano zależność pomiędzy szybkością dyfuzji tkankowej w rakach odbytnicy przed włączeniem leczenia skojarzonego a zmniejszeniem stopnia miejscowego zaawansowania nowotworu po chemo- i radioterapii. Regresja nowotworu potwierdzona badaniem histopatolo-

gicznym korelowała z niższymi współczynnikami dyfuzji, zmierzonymi przed leczeniem [485]. Natomiast w badaniach DeVriesa i współautorów nie wykazano związku pomiędzy wysokimi współczynnikami dyfuzji tkankowej a brakiem odpowiedzi na leczenie [104] w nowotworach odbytnicy.

Wysoką dyfuzję stwierdza się głównie w guzach torbielowatych lub z obszarami rozpadu, natomiast niska dyfuzja charakteryzuje nowotwory o dużej gęstości komórkowej, co potwierdziły zarówno badania na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi [103, 182, 511]. Gorszą odpowiedź na leczenie skojarzone raków o wysokich współczynnikach dyfuzji Dzik-Jurasz i współautorzy oraz Sun i współautorzy tłumaczyli mniejszą wrażliwością na radioterapię obszarów niedotlenionych (obszary martwicy).

Podobne wyniki uzyskano na podstawie analizy przeprowadzonej u 20 chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby, leczonych chemioterapią, u których wykonano badanie DWI dla różnych wartości czynnika b ($b = 0$ i $b = 500$ s/mm² oraz $b = 150$ i $b = 500$ s/mm²) [256]. Wyjściowy współczynnik dyfuzji przed leczeniem przerzutów nowotworowych, w których terapia była skuteczna, był niższy (dla wszystkich wartości b) niż w grupie guzów, w których doszło do progresji. Rok później Cui i współautorzy opublikowali analogiczne wyniki uzyskane w grupie 23 chorych z przerzutami raka żołądka oraz jelita grubego do wątroby [94]. Stwierdzili oni ujemną korelację pomiędzy wyjściowym współczynnikiem dyfuzji przerzutów nowotworowych a zmniejszeniem ich wielkości wskutek chemioterapii ($r = -0,293$, $p = 0,006$).

Wyniki najnowszych badań potwierdzają zależność pomiędzy dobrą odpowiedzią na leczenie a niską dyfuzją tkankową w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego [488] oraz w rakach piersi [395].

Przeciwnie dane uzyskali Theony i współautorzy w badaniach na modelach zwierzęcych z zastosowaniem kombretastatyny – związku uszkadzającego naczynia krwionośne [502]. Na podstawie badania histopatologicznego stwierdzili oni, że w nowotworach o wysokiej wyjściowej wartości współczynnika dyfuzji martwica po leczeniu była większa niż w guzach o niskiej dyfuzji – wyniki te są całkowicie rozbieżne w stosunku do tych przytaczanych powyżej. Można próbować je interpretować w kontekście zastosowanego rodzaju leczenia, gdyż na wartość współczynnika dyfuzji (przy $b < 100$ s/mm²) wpływa także perfuzja, co objawia się wyższymi wartościami ADC w przypadku silniejszego unaczynienia zmiany. Skuteczność terapii związkami uszkadzających naczynia wzrasta w nowotworach bogato unaczynionych, czyli o wysokich wyjściowych wartościach ADC (dla $b < 100$ s/mm²). Jednak zależność pomiędzy podwyższoną dyfuzją guza a dobrą odpowiedzią na terapię stwierdzono także dla wysokich wartości b ($b = 750$ s/mm²), kiedy wpływ perfuzji na ADC jest znikomy. Konieczne są więc dalsze badania w celu weryfikacji tej obserwacji.

Autorka niniejszej pracy stwierdziła zależność pomiędzy wyjściową wartością współczynnika dyfuzji (przed leczeniem) nowotworów wątroby a efektem ablacji termicznej (tab. A2 – załącznik). Im wyższa wartość współczynnika dyfuzji ogniska nowotworowego przed zabiegiem, tym trudniej uzyskać całkowitą ablację w masie guza. W ocenie zmian ogniskowych w wątrobie najczęściej stosowanym parametrem jest $b = 500$ s/mm² [256, 490], ale na podstawie przeprowadzonej analizy nie wykazano istotnych różnic pomiędzy efektywnością metody pomiarów ADC a wartością b w przewidywaniu efektów ablacji nowotworów wątroby (brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy polami pod krzywymi ROC – tab. 11). Z drugiej strony, we wszystkich wieloczynnikowych analizach określających czynniki predykcji uzyskania doszczętnej ablacji, to pomiar ADC dla $b = 500$ s/mm² był najbardziej istotny (tab. 21, 29). Skutecz-

ność oceny wartości prognostycznej ablacji termicznej na podstawie pomiaru ADC wyrażona polem pod krzywą ROC wynosi 78 - 86%, co obrazują rycina 9 i tabela 11. Jeżeli wartość ADC (przy $b = 500$ s/mm²) zakwalifikowanego do termoablacji ogniska będzie mniejsza lub równa $1,52 \times 10^{-3}$ mm²/s, to prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej ablacji guza wyniesie prawie 95% (tab. 12). Natomiast jeśli współczynnik dyfuzji nowotworu będzie większy od $1,52 \times 10^{-3}$ mm²/s (przy $b = 500$ s/mm²), to szansa na przeprowadzenie efektywnego zabiegu będzie mniejsza.

Podobne obserwacje zanotowały dwie niezależne grupy badawcze (Ciu i wsp. oraz Koh i wsp.) – stwierdzili oni, że wysokie wyjściowe wartości współczynnika dyfuzji przerzutów nowotworowych wiążą się z gorszą odpowiedzią na chemioterapię [256, 94]. Autorzy nie określili jednak progowych wartości ADC, powyżej których chemioterapia jest nieefektywna. Zespoły te przyjęły założenie, że guzy niepoddające się leczeniu (o wysokim ADC) zawierają duże obszary martwicy, w obrębie których możliwa jest swobodna dyfuzja mikrocząsteczek wody. Przed leczeniem takie cechy mogą świadczyć o bardziej agresywnym fenotypie nowotworu. Obszary martwicy są ubogo unaczynione, co skutkuje gorszą penetracją chemioterapeutyku do tych miejsc ze względu na występowanie odczynu kwaśnego wskutek niedotlenienia [176]. Obecność rozpadu opisywano nawet w połowie przypadków przerzutów raka jelita grubego [388], natomiast w pierwotnym raku wątroby rozpad wzrasta wraz z wielkością guza.

Nie jest łatwo określić, dlaczego w nowotworach o wysokich współczynnikach dyfuzji trudniej uzyskać doszczętną koagulację. Obecność martwicy rozplývnej teoretycznie powinna sprzyjać ablacji prądem o wysokiej częstotliwości ze względu na dobre przewodnictwo ciepła w obszarach płynowych. Na podobnej zasadzie działają elektrody firmy Bertchold i RITA, gdzie fizjologiczny roztwór soli podawany przez drobne kanały w obrębie elektrody LeVeena bezpośrednio do guza zwiększa uwodnienie tkanek i równocześnie poszerza strefę destrukcji termicznej. Z drugiej strony agresywny fenotyp przerzutów mógłby wyrażać się gorszą reakcją na leczenie. Możliwe są także inne hipotezy, które należałoby potwierdzić dodatkowymi badaniami. Być może martwica, pomimo dobrego przewodnictwa prądu, pełni funkcję ochronną przed koagulacją, gdyż trzeba zużyć więcej energii na połączenie jonów znajdujących się w większej odległości od siebie.

Znany jest, ograniczający metodę ablacji termicznej, efekt chłodzenia poprzez zwiększony przepływ krwi w guzie lub w jego sąsiedztwie, gdzie napływająca krew ma ciepłość wyraźnie niższą niż uzyskiwana temperatura wokół elektrody do termoablacji. W większości publikacji jako przykład zjawiska chłodzenia podaje się przyleganie guzów do dużych naczyń [151, 188, 260, 323, 362]. W niniejszej rozprawie nie wykazano zależności pomiędzy lokalizacją nowotworów w sąsiedztwie głównych naczyń i niedoszczętnym ich zniszczeniem (tab. 21), ale silne unaczynienie guzów jest wynikiem angiogenezy, a nie ich położenia względem tętnicy wątrobowej czy układu żylnego. Być może jedną z przyczyn niepowodzenia termoablacji jest zwiększona perfuzja nowotworów, co wyraża się podwyższonym współczynnikiem dyfuzji przy niskich wartościach b ($b = 15, 30, 100$ s/mm²). Natomiast nasilona perfuzja teoretycznie może zmniejszyć efekt termiczny metody RFA, ale nie powinien on być widoczny dla $b = 500$ s/mm².

U wszystkich chorych z przerzutami do wątroby, którzy stanowili grupę badaną w niniejszej pracy, przed ablacją termiczną (w okresie 3 - 26 miesięcy) zastosowano chemioterapię. U znacznej większości (95%) wskazaniem do ablacji była progresja ognisk przerzutowych po leczeniu systemowym (47 chorych) lub w jego trakcie (6 chorych). Jak udowodniono w badaniach przeprowadzonych przez Koha i współautorów, dyfuzja

w przerzutach nieskutecznie leczonych była taka sama jak dyfuzja w przerzutach przed leczeniem [256], jednak należy zastrzec, że chemioterapia mogła wpłynąć na uzyskaną wartość ADC.

Podsumowując, pierwotne i wtórne nowotwory wątroby posiadają charakterystyczną wartość ADC, która może być zmierzona i wykorzystana przy kwalifikowaniu pacjentów do ablacji prądem o wysokiej częstotliwości – w nowotworach o dużych wartościach ADC trudniej wykonać doszczętny zabieg.

5.3.6. Odpowiedź na leczenie w pierwszej dobie po zabiegu

Mimo intensywnego postępu technologicznego, powstawania aparatów nowych generacji i rozwoju w dziedzinie środków kontrastujących, do tej pory nie znaleziono metody diagnostycznej, która umożliwiłaby rozpoznanie niedoszczętniej ablacji termicznej w masie guza we wczesnym okresie po zabiegu. W ciągu ostatnich kilku lat dużo uwagi poświęcono implikacji obrazowania czynnościowego do onkologii, aby przyspieszyć ocenę odpowiedzi na leczenie i ułatwić monitorowanie między innymi nowoczesnych terapii ukierunkowanych molekularnie, w których standardowo wykorzystywane metody są nieefektywne. Częstym problemem przy stosowaniu najnowszych metod terapeutycznych jest brak zmian w wielkości nowotworów, nawet tych, w których doszło do śmierci komórek we wczesnym okresie od podania leku [389].

W nowotworach wątroby testowano skuteczność badania DWI w monitorowaniu efektów leczenia różnymi metodami terapeutycznymi – na przykład chemioterapią [534], mikrosferami [450, 224], chemoembolizacją [71, 550] i dotętniczą infuzją chemioterapii [530]. Jednak niewiele jest prac poświęconych analizie zmian w dyfuzji nowotworów we wczesnym okresie leczenia [501 - 503].

Autorka wykazała znamienne obniżenie współczynnika dyfuzji guzów wątroby w pierwszej dobie po ablacji (ryc. 7, ryc. 8, ryc. A8 - A12). Zmniejszenie szybkości dyfuzji w tkance guza jako wczesny efekt reakcji na leczenie przeciwnowotworowe obserwowano w mięsakach tkanek miękkich i przerzutach do wątroby [94, 110, 499] oraz w badaniach doświadczalnych na zwierzętach [217, 501 - 503]. Czynnikiem powodującym taki efekt we wczesnej fazie odpowiedzi na potencjalnie letalną terapię może być obrzęk komórek nowotworowych, czyli obrzęk cytotoksyczny, spowodowany niedotlenieniem i niedokrwieniem, a prowadzący poprzez wzrost objętości komórek do zmniejszenia przestrzeni zewnątrzkomórkowej [279]. W przytoczonych powyżej publikacjach nie zanotowano zależności pomiędzy obniżeniem wartości ADC guzów a regresją zmian. Być może pomiary dyfuzji zostały przeprowadzone w momencie czasowego niedokrwienia niektórych ognisk nowotworowych, a w późniejszym okresie doszło do ich reperfuzji. Na potwierdzenie tej hipotezy można przytoczyć wartości procentowych zmian współczynników dyfuzji w zależności od niskiego i wysokiego parametru b [501 - 503]. Być może, w tych ogniskach, w których dojdzie do śmierci komórki, większe zmiany dotyczą współczynnika dyfuzji silniej zależnego od „rzeczywistej” dyfuzji w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, gdyż wyniki niniejszej pracy pokazują, że aby uznać nowotwór za doszczętnie skoagulowany jego ADC dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ powinno obniżyć się o ponad 40%, natomiast dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ jedynie o 10%.

Wyniki zbieżne z prezentowanymi w niniejszej rozprawie uzyskał zespół radiologów z Uniwersytetu w Magdeburgu, a metodyka obu badań została podobnie zaplano-

wana. Dudeck i współautorzy analizowali przydatność obrazowania DWI w ocenie efektów selektywnej wewnętrznej radioterapii u chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby, przy czym pomiarów ADC ognisk wtórnych dokonywano przed leczeniem, 2 dni po embolizacji mikrosferami oraz 6 tygodni później [111]. Grupa ta stwierdziła, że współczynnik dyfuzji przerzutów z dobrą odpowiedzią na leczenie obniża się w drugim dniu po zabiegu średnio o $10,7 \pm 8,4\%$, uzyskując wartość średnią $1,57 \pm 0,33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$), natomiast w guzach niepoddających się terapii nieistotnie wzrasta.

W prezentowanej pracy autorka wykazała prawie 90-procentową skuteczność metody oceny doszczętności ablacji na podstawie pomiaru ADC guza w pierwszej dobie po zabiegu (tab. 13). Na podstawie krzywych ROC ustalono wartości progowe ADC, umożliwiające podział ognisk na całkowicie i niecałkowicie zniszczone. Jeżeli wartość ADC guza leczonego poprzedniego dnia będzie mniejsza niż $2,14 \times 10^{-3}$ (dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$) lub $1,40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$), to z prawdopodobieństwem 96% można stwierdzić, że ablacja się powiodła (tab. 14, ryc. 10). Wyższe wartości ADC niż podane w tabeli 14 wartości progowe przemawiają za przetrwałym procesem nowotworowym. Analogicznie do analizy przeprowadzonej przez Dudecką i współautorów [111] autorka obliczyła, że aby stwierdzić skuteczność ablacji w pierwszej dobie po zabiegu w nowotworach wątroby, konieczne jest większe obniżenie wyjściowej wartości ADC niż 9% (dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$) lub 43% (dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$), co przedstawiają rycina 12 i tabela 18. W przypadku ognisk raka wątrobowokomórkowego i przerzutów nowotworowych wartości te wynoszą odpowiednio 9% i 8% (dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$) oraz 31% i 44% przy skuteczności metody na poziomie 65 - 94% (ryc. 13 - 14, tab. 19 - 20). Najefektywniejsza w ocenie ablacji jest zmiana wartości ADC (dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$) ognisk pierwotnego raka wątroby, co prawdopodobnie jest spowodowane zmniejszeniem perfuzji tych zmian. Pierwotne nowotwory wątroby są guzami o bogatym unaczynieniu, a termoablacja prowadzi do koagulacji naczyń i braku przepływu. Ponieważ przerzuty z gruczolakoraka jelita grubego zalicza się do zmian ubogo unaczynionych, efekt obniżenia przepływu w guzie jest słabiej wyrażony (mniejsza skuteczność wskaźnika zmian $\text{ADC}_1/\text{ADC}_2$ dla niskich b – tab. 19 i 20).

Obniżenie wartości współczynnika dyfuzji nowotworów następnego dnia po leczeniu może wynikać z odwodnienia tkanki i denaturacji białek. W badaniu histopatologicznym zmiany bezpośrednio po ablacji prądem o wysokiej częstotliwości opisywane są jako trzystrefowe [266, 523]. W centrum obszaru po ablacji stwierdza się retrakcję białek z wyparciem wody. W strefie przejściowej wykazano sinusoidy wypełnione krwią z powodu utrudnienia odpływu, natomiast w części obwodowej dominują zmiany reaktywne. W pierwszej dobie po ablacji nie obserwuje się typowego obrazu martwicy, pojawia się ona dopiero po 3-10 dniach [15, 266, 507, 523]. Dlatego we wczesnym okresie nie stwierdzono wzrostu ADC typowego dla martwicy, ale obniżenie jego wartości. Wskutek działania wysokiej temperatury dochodzi zarówno do wyparcia wody poza obszar termoablowany, jak i do jej parowania. Efekt ten widoczny jest w sekwencji DWI. Na mapie DWI przed ablacją termiczną ognisko nowotworowe ma wysoki sygnał, a w pierwszej dobie po leczeniu następuje zmiana sygnału na niski, natomiast w obu przypadkach na mapie ADC ogniska są hipointensywne, co świadczy o niskiej dyfuzji (ryc. A8, ryc. A10 - A12, załącznik). Mimo niskich wartości ADC przerzutów w pierwszej dobie po leczeniu, widoczny jest także niski ich sygnał na mapie DWI, co można tłumaczyć bardzo małym uwodnieniem zmiany i ubogą w protony oraz mikrocząsteczką wody strukturę tkankową.

W badaniach histopatologicznych wykazano znikomy odczyn zapalny w strefie obwodowej i przejściowej do 3 dni po leczeniu, dzięki czemu zmiany reaktywne nie mają wpływu na dyfuzję w tym obszarze. Obraz ten koreluje z brakiem wzmożonego wychwytu znacznika w badaniu PET-TK w pierwszych 3 dniach po zabiegu [523]. Natomiast od 4. dnia do 6. miesiąca po leczeniu notowano wzrost aktywności metabolicznej na granicy strefy ablacji w badaniu PET, co przemawia za toczącym się procesem odczynowym.

W badaniach w fazie przedklinicznej wykazano zdolność techniki DWI do odróżnienia niedokrwionej, ale żywej tkanki od niedokrwionej i zmienionej martwiczo na skutek leczenia preparatami powodującymi destrukcję naczyniową (kombrestatyna) [501]. Zaobserwowano także, że leki działające przeciw naczyniowemu czynnikowi wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor* –VEGF) w nowotworach mózgu prowadzą do wstępnej redukcji obrzęku wazogenego, czyli zmniejszenia przestrzeni pozakomórkowej, co prowadzi także do obniżenia wartości ADC [114]. Stopień ograniczenia dyfuzji i czas jej trwania zależą od rodzaju leczenia, typu nowotworu i okresu, jaki upłynął od wdrożenia terapii. Obrzęk cytotoksyczny odnotowano w początkowej fazie apoptozy wywołanej lekami przeciwnowotworowymi [398]. W niektórych sytuacjach klinicznych obniżenie współczynnika szybkości dyfuzji wiąże się ze skuteczną terapią na przykład w obszarach zwłóknienia i odwodnienia u chorych z rakiem odbytnicy w okresie remisji [104], w glejakach mózgu [114] oraz u pacjentek po embolizacji mięśniaków macicy [298]. Obserwacje te wskazują, że wartość ADC jest wypadkową współistniejących ze sobą różnych procesów biofizycznych, a obniżenie współczynnika dyfuzji w pierwszej dobie po ablacji koreluje z dobrą odpowiedzią na leczenie. Szybka ocena efektów terapii być może ułatwi wyróżnienie grupy chorych, u których należałoby wykonać kolejną ablację w ciągu jednej hospitalizacji, a także pacjentów, ze wskazaniem do innego rodzaju leczenia.

5.3.7. Odpowiedź na leczenie 6 tygodni po ablacji termicznej

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie wykorzystaniem techniki DWI w ocenie efektów leczenia w przebiegu chemio- i radioterapii, leczenia miejscowego, a także hormonoterapii [174, 178, 255]. Wielu autorów zaobserwowało zmianę współczynnika dyfuzji na skutek leczenia w nowotworach, w których doszło do regresji procesu złośliwego. Statystycznie znamienne wzrost wartości ADC zanotowano w skutecznie leczonych nowotworach piersi [407, 543], w pierwotnych i wtórnych nowotworach wątroby [224, 499], w mięsakach kości [511] i guzach mózgowia [339].

Podstawą oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu DWI są zmiany w dyfuzji mikrocząsteczek wody, które zachodzą w nowotworach wskutek terapii. Nowotwór to niekontrolowany rozrost komórek. W tkance guza gęstość komórkowa jest wyższa niż w narządzie, w którym nowotwór się rozwija. W efekcie leczenia dochodzi do apoptozy, rozpadu błon komórkowych, zmniejszenia gęstości komórkowej i powstawania martwicy oraz zwiększenia przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Wszystkie te zmiany teoretycznie powinny skutkować zwiększeniem swobodnej dyfuzji w całkowicie zniszczonym guzie, co obrazuje wzrost współczynnika dyfuzji.

W modelu eksperymentalnym Jiang i współautorzy [214] analizowali informatywność sekwencji DWI (EPI) dla różnych wartości współczynnika b we wczesnej ocenie

odpowiedzi na leczenie nowotworów wątroby poddanych chemoembolizacji. Nie uzyskali oni dobrej korelacji pomiędzy obecnością martwicy a współczynnikiem dyfuzji dla $b = 200 \text{ s/mm}^2$ [214]. Podobne obserwacje wynikają także z niniejszej pracy. Współczynnik dyfuzji, zmierzony 6 tygodni po zabiegu dla $b = 300 \text{ s/mm}^2$, nie był istotnym wskaźnikiem w ocenie całkowitego zniszczenia nowotworu (tab. 15). Także niską skutecznością (61%) charakteryzował się pomiar ADC 6 tygodni po leczeniu dla $b = 100 \text{ s/mm}^2$. Prawdopodobnie jest to spowodowane przez równoważenie się efektu deprecjacji perfuzji (brak przepływu w ogniskach martwicy) i prześwitywania obrazów T2-zależnych (obszary martwicy mają wysoki sygnał w obrazach T2-zależnych).

Jiang wraz z zespołem zanotowali, że dla $b = 600 \text{ s/mm}^2$ i 1000 s/mm^2 ADC był wiarygodnym wskaźnikiem stopnia martwicy w guzie, potwierdzonej w badaniu histopatologicznym, natomiast dla $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ zła jakość badania uniemożliwiła miarodajną ocenę, gdyż sekwencja *single-shot* EPI jest wrażliwa na artefakty wynikające z podatności magnetycznej, które powodowały geometryczne zniekształcenia obrazu [214].

Autorka niniejszej rozprawy wykazała zadowalającą skuteczność (74 - 78%) pomiaru bezwzględnej wartości ADC po 6 tygodniach od zabiegu w ocenie efektu ablacji nowotworów wątroby dla niskich ($b = 15$ i $b = 30 \text{ s/mm}^2$) i wyższych wartości b ($b = 500 \text{ s/mm}^2$), co jest zobrazowane polami pod krzywymi ROC (ryc. 11, tab. 15). Wartość ADC wyższa niż $2,61 \times 10^{-3}$ (przy $b = 15 \text{ s/mm}^2$), $2,44 \times 10^{-3}$ (przy $b = 30 \text{ s/mm}^2$) lub $1,73 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$) wskazuje na całkowite zniszczenie guza (tab. 16).

W badaniu wyjściowym żywy nowotwór ma wysoki sygnał w sekwencji DWI i niższy współczynnik ADC niż wątroba – czyli niższy sygnał na mapie ADC (przedstawiany w skali szarości lub w formie kolorowej – ryc. A12). Po 6 tygodniach od leczenia ablacją termiczną charakterystyka sygnałowa przetrwałego nowotworu jest taka sama lub zbliżona do guza przed zabiegiem, natomiast doszczętnie skoagulowana zmiana w fazie martwicy ma niski sygnał w sekwencji DWI i wysoki na mapie ADC (ryc. A13 – załącznik).

Obliczono procentowy wzrost ADC, który świadczy o doszczętniej ablacji nowotworów wątroby. Ponieważ pomiary ADC w ogniskach nowotworowych dla $b = 30 \text{ s/mm}^2$ miały średnią korelację, analizę taką przeprowadzono dla pomiarów, dla których korelacja była wysoka (dla $b = 15$ i $b = 500 \text{ s/mm}^2$). Procentowa zmiana wartości ADC 6 tygodni po ablacji ($\text{ADC}_1/\text{ADC}_3$) dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ była bardzo czułym i skutecznym wskaźnikiem dobrej odpowiedzi na leczenie w całej grupie, gdzie oba parametry wynosiły 96%, a także w grupie chorych z ogniskami przerzutowymi (odpowiednio 93% i 91%) i rakami wątrobowokomórkowymi (odpowiednio 99% i 98%). Wzrost wartości ADC o 13% w pierwotnych rakach wątroby i o 12% w nowotworach wtórnych świadczył z prawdopodobieństwem odpowiednio 100% i 96% o całkowitej ablacji guza (ryc. 13, 14 i tab. 19, 20).

Inni badacze zanotowali także korelację pomiędzy dobrą odpowiedzią na leczenie chemo- i radioembolizacją w pierwotnym raku wątroby, wyrażoną obecnością martwicy i wzrostem wartości ADC [71, 102, 221 - 224]. Podobne obserwacje dotyczące pacjentów z przerzutami do wątroby, u których zastosowano leczenie systemowe, opisali w 2004 roku Thielman i współautorzy [499]. Podkreślają oni, że obrazowanie dyfuzji umożliwia wcześniejszą ocenę efektów leczenia niż standardowo przyjęte metody w systemie RECIST [357], kiedy nie widać ewidentnych zmian morfologicznych i „kur-

czenia” się ognisk nowotworowych [389]. Ten czas może w niektórych przypadkach zaważyć na podjęciu właściwych decyzji terapeutycznych.

Istnieją pojedyncze opracowania omawiające wykorzystanie sekwencji DWI w wykrywaniu nawrotów miejscowych HCC u chorych poddanych małoinwazyjnej terapii [162]. Goshima i współautorzy wykazali, że badanie DWI ma niższą czułość w rozpoznawaniu wznowy raka wątrobowokomórkowego leczonego chemioembolizacją niż dynamiczne sekwencje MR po dożylnym podaniu środka kontrastującego [162], ale w pracy tej nie przeprowadzono porównawczej oceny ADC guza przed i po terapii, co znacznie obniża jej wartość. Natomiast dwa niezależne zespoły badawcze wykazały wysoką korelację pomiędzy współczynnikiem dyfuzji a obecnością martwicy i odpowiedzią na leczenie, przy czym w jednym opracowaniu wyniki MR potwierdzono oceną histopatologiczną [71, 222].

We wcześniejszych badaniach wykazano, że obrazowanie zależne od dyfuzji umożliwia propektywne przewidywanie efektów leczenia u chorych z różnymi nowotworami [75, 104, 113, 339, 499, 501, 502]. Istnieją także publikacje przedstawiające odrębną opinię popartą analizami statystycznymi, według której szybkość dyfuzji wyrażona jej współczynnikiem nie ma istotnego znaczenia w monitorowaniu terapii. Taki pogląd zaprezentowali Lewin i współautorzy na podstawie obserwacji grupy pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby leczonych sorafenibem [295]. Związki hamujące angiogenezę naczyń, jak na przykład sorafenib, powodują selektywne niszczenie patologicznych tętnic, nie wpływając na prawidłowe naczynia. Znane jest korzystne działanie sorafenibu u chorych z zaawansowanym HCC. Ocena skuteczności leczenia tego nowotworu jest trudna, gdyż preparat ten nie powoduje regresji w klasycznym rozumieniu, to znaczy zmniejszenia wielkości guza, natomiast redukuje unaczynienie zmiany i wywołuje martwicę [4]. Zmniejszenie unaczynienia powinno korelować z odpowiedzią na terapię i obniżeniem perfuzji, która wpływa na wartość ADC. Jednak Lewin i współautorzy zaobserwowali paradoksalny wzrost frakcji perfuzji w kontrolnych badaniach u chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie po 2 tygodniach i 2 miesiącach, w przeciwieństwie do pacjentów z progresją choroby, u których stwierdzono obniżenie frakcji perfuzji [295]. Autorzy fakt ten tłumaczą zmniejszeniem przepuszczalności naczyń i ciśnienia płynu śródmiąższowego u osób dobrze reagujących na leczenie, jednak ich wyniki pozostają w sprzeczności z obserwacjami innych badaczy, zajmujących się także lekami hamującymi angiogenezę [501, 502]. Do przedstawionych przez Lewina i współautorów wyników należy podejść krytycznie, mając na uwadze małą grupę zbadanych chorych (12 osób) oraz całkowicie różne doświadczenia zespołu Christiny Schraml, badającego wpływ sorafenibu na dyfuzję tkankową HCC [456]. Schraml i współautorzy stwierdzili, analogicznie jak autorka niniejszej pracy, przejściowe obniżenie dyfuzji w ogniskach HCC w 2. - 4. tygodniu leczenia, co wiąże z wystąpieniem krwawienia do guza, a w późniejszym okresie zwiększenie dyfuzji wraz z pojawieniem się martwicy. O progresji nowotworu w kolejnych miesiącach po terapii świadczył spadek wartości współczynnika dyfuzji.

Dane przedstawione przez niezależnych badaczy wskazują, że żywy nowotwór ma niższą dyfuzję niż nieaktywny proces po leczeniu przeciwnowotworowym [94, 256, 456]. Dudeck i współautorzy, badający wpływ selektywnej wewnętrznej radioterapii na przerzuty nowotworowe raka jelita grubego do wątroby, opisali wzrost ADC w zmianach skutecznie leczonych o około 20% do wartości $1,75 - 2,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (przy $b = 500 \text{ s}/\text{mm}^2$), natomiast obniżenie ADC w guzach, w których stwierdzono progresję [111]. W innym badaniu u chorych po ablacji nowotworów wątroby wykazano, że odrost guza miał niższy współczynnik dyfuzji niż obszar po doszczętnej ablacji [455]. Podobne

różnice w wartościach ADC pomiędzy przetrwałym nowotworem a nieaktywną strefą po koagulacji udokumentowała autorka w niniejszej rozprawie. Jeżeli ADC guza 6 tygodni po ablacji jest niższe niż $1,73 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$) z 90-procentowym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że ablacja się nie powiodła (ryc. 11, tab. 16). Zbliżone wartości ADC guzów w tym samym okresie po radioembolizacji zanotowali Dudek i współautorzy [111].

Efekt leczenia w sekwencji DWI można także ocenić na podstawie zmian współczynnika dyfuzji przed i po zakończeniu terapii. Jeżeli wartości ADC nie różnią się istotnie, świadczy to o braku odpowiedzi na leczenie, co opisano w niniejszej rozprawie (ryc. 8) i w innych publikacjach poświęconych tej tematyce [94, 256].

Przytoczone dane potwierdzają skuteczność sekwencji dyfuzji w ocenie efektywności leczenia różnymi metodami, w tym ablacją prądem o wysokiej częstotliwości.

5.3.8. Czynniki wpływające na skuteczność leczenia ablacją prądem o wysokiej częstotliwości chorych z nowotworami wątroby oraz na długość ich przeżycia

Głównym celem technik ablastycznych w terapii nowotworów jest całkowite zniszczenie guza, bez pozostawienia żywych komórek w obrębie leczonego obszaru. Jednak ryzyko niedoszczętej ablastcji jest dość duże, a niepowodzenia tej procedury we wczesnym okresie po zabiegu wyrażone obecnością przetrwałego procesu nowotworowego są dość częste – od kilku do około 50% przypadków [6, 188, 371, 415]. Rozbieżności w przytaczanych danych dotyczących efektywności miejscowego leczenia guzów wątroby wynikają między innymi z dużej niejednorodności porównywanych grup, które różnią się zarówno średnią wielkością leczonych zmian, jak i typem histologicznym nowotworów, chociaż wpływ histologii guza na uzyskanie jego całkowitej ablastcji jest dyskusyjny.

Niewielu autorów rozgranicza pojęcia: niecałkowita ablastcja i progresja miejscowa, które w dosłownym znaczeniu opisują niedoszczętne zniszczenie ogniska nowotworowego w trakcie ablastcji i wznowę miejscową po skutecznym wyleczeniu guza. Z punktu widzenia klinicysty nie mają one tak dużego znaczenia, gdyż w obu przypadkach lekarz staje przed problemem leczenia aktywnego procesu nowotworowego. Z drugiej strony, jak podaje Vilgrain, doszczętność ablastcji w wyniku zastosowania prądu o wysokiej częstotliwości jest jednym z głównych czynników zapobiegających wznowie miejscowej nowotworu [521], a przy braku systematycznych prospektywnych badań oba te stany jest trudno zróżnicować.

Niniejsze badania przeprowadzono nie tylko w celu poszukiwania innych oprócz klasycznych (takich jak TK czy MRI) metod oceny efektu ablastcji termicznej, ale przede wszystkim w celu wyznaczenia czynników, które determinują jej skuteczność i pozwolą na lepszą kwalifikację chorych do tego typu terapii. Aby uzasadnić potrzebę oceny potencjalnych czynników predykcji całkowitej ablastcji nowotworu, sprawdzono, czy w analizowanej grupie czas przeżycia chorych zależy od doszczętej koagulacji.

Stosując analizę za pomocą regresji według proporcjonalnego ryzyka Coxa, autorka niniejszej pracy udowodniła, że doszczętne zniszczenie wszystkich ognisk nowotworowych wpływa na przeżycia w tej grupie chorych (tab. 31, ryc. 19). Prawdopodobieństwo 2-letnich przeżyć jest prawie o połowę wyższe u osób z całkowitą odpowiedzią na miejscową terapię w porównaniu z grupą pacjentów z przetrwałym mimo leczenia nowotwo-

rem (89% vs. 55%). Trzy- i 4-letnie przeżycia gwałtownie obniżają się u chorych po nieskutecznej ablacji odpowiednio do 8% i 2% w stosunku do pacjentów po doszczętnej koagulacji (47% i 26%). U chorych, u których leczenie miejscowe nie powiodło się, nie obserwuje się przeżyć 5-letnich. Dane te wskazują, że właściwa ocena doszczętności ablacji na podstawie nowoczesnej diagnostyki obrazowej może mieć znaczenie rokownicze.

Wyniki innych ośrodków potwierdzają zależność pomiędzy czasem przeżycia a skutkiem ablacji zarówno u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, i jak przerzutami do wątroby [177, 188, 260, 359, 516, 521, 549]. Aktualne badania obejmujące populację 109 chorych z pierwotnym rakiem wątroby, leczonych ablacją prądem o wysokiej częstotliwości, umożliwiły zdefiniowanie niekorzystnych czynników rokowniczych, wśród których jednym z najważniejszych była niedoszczętna koagulacja ogniska nowotworowego [546]. Na podstawie obserwacji przeprowadzonych wśród 282 chorych z HCC, u których stosowano różne metody miejscowej terapii, Sala i współautorzy wykazali, że pierwsza doszczętna ablacja guza wiązała się z poprawą długoterminowego przeżycia [444]. Skuteczna ablacja w wyniku zastosowania prądu o wysokiej częstotliwości jest jednym z czynników zapobiegających wznowie miejscowej nowotworów [521] i związanych z dobrym rokowaniem.

W badanej grupie wykazano istotną zależność czasu przeżycia nie tylko od efektu ablacji, ale także od typu histologicznego nowotworu (tab. 31). Rokowanie u chorych z przerzutami gruczolakoraka jelita grubego do wątroby jest gorsze niż u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (ryc. 18). Połowa chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby od momentu wykonania pierwszej ablacji termicznej ma szansę przeżyć 29 miesięcy, natomiast 50% pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym – o rok dłużej (41 miesięcy). Prawdopodobieństwo przeżycia 2 i 3 lat sięga odpowiednio 83% i 61% u chorych z HCC oraz 65% i 30% u pacjentów z przerzutami do wątroby. Natomiast prawdopodobieństwo 4- i 5-letnich przeżyć obniża się odpowiednio do 16% i 7% w grupie chorych z przerzutami do wątroby i do 42% i 30% u pacjentów z HCC.

Fakt ten można wytłumaczyć nie tylko inną biologią nowotworów, ale także różnicą pomiędzy badanymi grupami. U prawie wszystkich (36/39) chorych z pierwotnym rakiem wątroby termoablacja była pierwszym etapem leczenia. Natomiast chorzy z przerzutami raka jelita grubego do wątroby przed leczeniem miejscowym otrzymali chemioterapię, która u większości z nich była nieskuteczna, czyli termoablacja była kolejną próbą terapii. Średni czas, jaki upłynął od rozpoznania przerzutów do ich ablacji, wyniósł 9 miesięcy, natomiast okres poprzedzający leczenie miejscowe od operacji raka jelita grubego trwał prawie 2 lata (średnio 22 miesiące). W związku z tym chorzy z przerzutami do wątroby od chwili ich rozpoznania przeżywali prawie o rok dłużej niż wykazany czas, który liczony był od momentu ablacji ognisk wtórnych.

Dłuższą o 5 miesięcy medianę przeżycia niż w prezentowanym materiale (29 miesięcy) odnotowali Berber i współautorzy [34] u pacjentów z pojedynczymi przerzutami, natomiast krótszą prawie o rok – Zadrożny u chorych z ogniskami wtórnymi z raka jelita grubego, którzy przed termoablacją otrzymywali jedną linię chemioterapii (5-fluorouracyl + leukoweryna) [553]. Różnice te prawdopodobnie wynikają z badanych grup – w prezentowanym materiale średnia liczba ognisk u chorych była mniejsza niż u Zadrożnego, co wpłynęło korzystnie na skuteczność leczenia (tab. 7).

Dwa niezależne zespoły (Berber i wsp. oraz Hur i wsp.) stwierdziły 5-letnie przeżycia odpowiednio u 25% i 33% chorych leczonych ablacją termiczną, ale analizowali oni jedynie pacjentów z pojedynczymi przerzutami do wątroby [34, 194]. W prezentowanym

materiale prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat dotyczy jedynie 7% chorych z nowotworami wtórnymi. Natomiast obserwowane w badanej grupie 3-letnie przeżycia chorych z przerzutami są zbliżone do wyników prezentowanych przez inne ośrodki [3, 34, 473]. Autorzy są zgodni co do tematu przewagi resekcji wątroby nad ablacją jako metody leczenia radykalnego u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby [34, 194].

Od lat 90. ubiegłego wieku u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby szeroko stosowany był 5-fluorouracyl, który nie poprawił znacząco czasu przeżycia tych chorych. Po zastosowaniu irinotekanu i oksaliplatyny średni czas przeżycia w tej grupie wzrósł do 17,4 i 19,4 miesiący [107, 149], a wprowadzenie leków wpływających na angiogenezę naczyń umożliwiło jego wydłużenie o kolejne 5 miesięcy [195]. W badanej grupie od momentu przeprowadzenia ablacji prądem o wysokiej częstotliwości średnie przeżycia wyniosły 29 miesięcy (ryc. 18), czyli są o kolejne 5 miesięcy dłuższe niż w przypadku włączenia nowoczesnego leczenia systemowego.

Miejscowa progresja guza jest częstsza w przerzutach nowotworowych do wątroby niż w HCC [177, 359, 516], co przemawia za ich większą złośliwością i wiąże się z gorszym rokowaniem, o czym świadczą dane zebrane przez Gravante i współautorów [164] oraz prezentowane w niniejszej rozprawie (ryc. 18). Odmienny pogląd prezentują Bleicher i współautorzy, którzy odnotowali wyższy odsetek wznowy miejscowej u chorych z HCC w porównaniu z pacjentami z przerzutami do wątroby [38], a także Liu i współautorzy, według których średni czas wolny od miejscowej progresji był dłuższy w przypadku przerzutów niż pierwotnego raka wątroby. W grupie analizowanej przez zespół Liu dłuższy okres wolny od nawrotu choroby u pacjentów z przerzutami prawdopodobnie wynikał z zastosowania chemioterapii po ablacji termicznej [302]. Jeszcze inni badacze uważają, że częstość wznowy miejscowej jest podobna w obu grupach klinicznych [85, 277, 359].

W prospektywnym randomizowanym badaniu nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w czasie przeżycia chorych z HCC poddanych przezskórnej ablacji i resekcji wątroby, a 2- i 4-letnie przeżycia uzyskano odpowiednio u 82% i 68% populacji w wyniku terapii miejscowej [73]. Wśród osób objętych analizą w niniejszej pracy 2-letnie przeżycia dotyczyły analogicznego odsetka pacjentów, ale 4-letnie jedynie 42% chorych. Chen i współautorzy uzyskali lepsze wyniki ze względu na zasady doboru chorych, u których występowały potencjalnie resekcyjne zmiany o charakterze pojedynczych ognisk raka wątrobowokomórkowego o średnicy mniejszej niż 5 cm, natomiast grupę badaną w niniejszym opracowaniu stanowili pacjenci zdyskwalifikowani z zabiegu operacyjnego.

W innych badaniach bez randomizacji 5-letnie przeżycia chorych z pierwotnym rakiem wątroby poddanych ablacji prądem o wysokiej częstotliwości wahały się w granicach 40 - 68% [61, 291, 308, 330, 495, 541], czyli stanowiły wyraźnie większy odsetek niż w prezentowanym materiale (30%). Natomiast porównywalny odsetek 5-letniego przeżycia (27%) i gorsze wyniki dotyczące 3-letniego przeżycia (61% vs. 51%) uzyskali Sala i współautorzy [444].

Wewnątrzwątrobowe nawroty są głównym ograniczeniem metod ablacyjnych [179, 283, 290, 444]. We wcześniejszych pracach sugerowano nawet, że ablacja prądem o wysokiej częstotliwości sprzyja rozprzestrzenianiu się nowotworu drogą żyły wrotnej z powodu wzrostu ciśnienia w masie guza podczas koagulacji [261, 440]. Obserwacji tych jednak nie potwierdzono, ale pozostaje faktem, że liczba nawrotów po miejscowym leczeniu nowotworów jest większa niż po resekcji wątroby [177, 179, 188, 260, 359, 516]. Jednocześnie w randomizowanych badaniach nie wykazano istotnej różnicy po-

między czasem przeżycia chorych z wczesną postacią pierwotnego raka wątroby (tj. z pojedynczym ogniskiem HCC mniejszym niż 5 cm lub 3 ogniskami, z których każde jest mniejsze niż 3 cm) leczonych resekcją wątroby i ablacją prądem o wysokiej częstotliwości [73, 190, 326]. Livraghi i współautorzy w późniejszych badaniach u pacjentów z bardzo wczesną postacią pierwotnego raka wątroby (pojedyncze ognisko nie większe niż 2 cm) potwierdzili, że czas przeżycia chorych leczonych chirurgicznie i poddanych termoablacji jest podobny, ale przezskórna ablacja generuje zarówno niższe koszty, jak i mniejszy odsetek powikłań w stadium T1 miejscowego zaawansowania guza [308]. Autorzy ci w tytule swojej pracy umieścili kontrowersyjne pytanie: „Czy resekcja pozostaje leczeniem z wyboru?”. Wiele dyskusji toczy się na ten temat w krajach azjatyckich, a wyniki grupy japońskich badaczy pod kierunkiem Choi dokumentują skuteczność termoablacji [81], która jest przez nich zalecana jako terapia pierwszego rzutu w pojedynczych zmianach o wielkości do 2 - 3 cm. Istnieją prace potwierdzające wyższą skuteczność resekcji wątroby u chorych z HCC niż ablacji termicznej, poparte dłuższą medianą przeżycia pacjentów operowanych (57 miesięcy vs. 28 miesięcy), natomiast w przypadku pojedynczych zmian mniejszych od 3 cm wyniki w obu grupach były podobne [169].

Doszczętne zniszczenie wszystkich ognisk nowotworowych, które występują u danego pacjenta, zależy między innymi od ich liczby. Im bardziej rozszany proces w wątrobie, tym trudniej uzyskać jego skuteczną koagulację – taką zależność stwierdzono na podstawie badanego materiału (tab. 29). Inni autorzy obserwowali mniejszą skuteczność ablacji wraz ze wzrostem liczby zmian [560]. Abdalla i współautorzy zauważyli większe prawdopodobieństwo nawrotu oraz krótsze czasy przeżycia u chorych z postacią wielogniskową nowotworu (minimum 3 ogniska) w stosunku do pojedynczych przerzutów do wątroby [3]. Także u osób z pierwotnym rakiem wątroby przy zmianach mnogich istnieje większe prawdopodobieństwo nieskuteczności ablacji [372] i krótszego czasu przeżycia [169]. Jak podają Mulier i współautorzy [359], w przypadku zmian wielogniskowych sumują się niekorzystne czynniki odpowiedzialne za niepowodzenie leczenia miejscowego każdego z ognisk.

Gillams i współautorzy w analizie jedno- i wieloczynnikowej wykazali, że liczba ognisk przerzutowych w wątrobie wpływa na czas przeżycia. Z populacji 300 chorych z wtórnymi nowotworami wątroby poddanych termoablacji wydzielili 69 pacjentów z maksymalnie trzema przerzutami, z których każdy był mniejszy niż 3,5 cm i w tej grupie uzyskali lepsze rokowanie – 40% chorych przeżyło 5 lat, natomiast wśród chorych z mnogimi ogniskami (3 - 5 zmian) o średnicy do 5 cm każde, 5-letnie przeżycia występowały u 24% pacjentów [150].

W klinicznej ocenie efektów leczenia wykorzystuje się wiele parametrów otrzymanych między innymi na podstawie badań histopatologicznych, genetycznych czy poprzez pobranie materiału biologicznego z tkanek i osocza krwi.

Alfa-fetoproteina (AFP) jest markerem nowotworowym wykorzystywanym od 1970 roku. Oznaczenie stężenia AFP jest najczęściej używanym testem przesiewowym w kierunku HCC [320, 352, 466]. Według danych Shermana i współautorów znaczna część małych raków pierwotnych wątroby o średnicy mniejszej lub równej 3 cm nie wydziela AFP w ilości pozwalającej na osiągnięcie poziomu diagnostycznego [466]. Ponadto osoczowe stężenie alfa-fetoproteiny wzrasta nie tylko w przypadkach HCC, ale również w przewlekłych chorobach wątroby [10, 39]. W większości badań za górną granicę prawidłowego stężenia AFP w surowicy krwi uznaje się wartość 20 ng/ml. Przy założeniu, że osoby, u których stężenie AFP przekracza normę, chorują na pierwotnego raka wątro-

by, czułość i swoistość tej metody przy tak ustawionym progu odcięcia w rozpoznawaniu ognisk HCC mniejszych od 5 cm mieszczą się w szerokich granicach odpowiednio 49 - 71% i 49 - 86% [204, 307, 381, 384]. Za patognomoniczne dla raka wątrobowokomórkowego stężenie AFP początkowo przyjmowano wartość 500 ng/ml, następnie 400 ng/ml [57], a obecnie uznaje się 200 ng/ml – swoistość AFP dla tej ostatniej wartości w wykrywaniu HCC wynosi 75 - 100% [496]).

Zmiana osocznego stężenia AFP w wyniku terapii jest traktowana jako biomarker odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe, ale tylko u 30% chorych obniżenie wartości AFP wiąże się z całkowitą regresją zmian [67, 92]. Obserwacje Riaza i współautorów wykazały, że obniżenie o ponad połowę wyjściowej wartości AFP na skutek miejscowego leczenia pierwotnych nowotworów wątroby korelowało z regresją zmian stwierdzaną w badaniach obrazowych [429].

W niniejszej pracy wykazano zależność pomiędzy stężeniem AFP a liczbą ognisk pierwotnego raka wątroby: im więcej ognisk nowotworowych, tym wyższa wartość alfa-fetoproteiny (tab. A6 – załącznik), co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [141, 403]. Stwierdzono także ujemną korelację pomiędzy stężeniem AFP i skutecznością terapii, co sugeruje możliwość wystąpienia trudności z osiągnięciem doszczętnej ablacji u chorych z wysokimi wartościami AFP. Obserwacje te potwierdzają badania Yina i współautorów, którzy wykazali, że wyjściowa wartość AFP powyżej 200 ng/ml jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z HCC [546]. W prezentowanej pracy u 1/3 chorych stężenie AFP przed leczeniem było niższe od 200 ng/ml i w większości przypadków dotyczyła chorych ze zmianami jednoogniskowymi, które zostały doszczętnie skoagulowane.

Zgodnie z obserwacjami zawartymi w niniejszym opracowaniu i doniesieniami innych autorów [141, 403] wyjściowe stężenie alfa-fetoproteiny w surowicy krwi może służyć jako biomarker w prognozowaniu efektów leczenia pierwotnego raka wątroby metodą ablacji termicznej.

Antygen rakowo-płodowy jest szeroko stosowanym markerem nowotworowym u chorych z rakiem jelita grubego. W 1965 roku został opisany przez Golda i Freedmana [153]. Wydzielany jest przez komórki nowotworowe, skąd dostaje się do krwi i jest metabolizowany w wątrobie. Może być wytwarzany przez komórki dróg żółciowych lub moczowych.

Na podstawie badanej populacji wykazano, że stężenie antygeny rakowo-płodowego oznaczanego w surowicy krwi u chorych przed zabiegiem nie korelowało z doszczętnością zniszczenia przerzutów nowotworowych. Nie stwierdzono także zależności pomiędzy liczbą i wielkością ognisk przerzutowych a stężeniem CEA w osoczu u tych pacjentów. Podobną obserwację zanotował Zadrożny [153].

Nie ma wypracowanego jednego poglądu dotyczącego roli prognostycznej CEA u chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby leczonymi różnymi metodami terapeutycznymi. Treska i współautorzy udowodnili, że wyjściowe stężenie kinazy tymidynowej jest czynnikiem rokowniczym u chorych operowanych z powodu przerzutów do wątroby lub leczonych ablacją termiczną [505], nie zanotowali natomiast zależności pomiędzy czasem przeżycia a wartościami antygeny rakowo-płodowego. Część autorów uważa, że rokowanie u osób w stadium rozsiały raka jelita grubego z wysokimi wartościami CEA jest gorsze [482, 551]. Określono progowe stężenie CEA, które jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym – wynosi ono 100 ng/ml według jednych autorów [84], natomiast zgodnie z innymi obserwacjami jest ono 2-krotnie wyższe [33]. Z kolei inni badacze nie podają związku pomiędzy czasem przeżycia lub czasem do pojawienia

się progresji choroby a stężeniami CEA [231, 438, 540]. W praktyce klinicznej często jako marker doszczętności leczenia chorych z rakiem jelita grubego wykorzystuje się stosunek wartości CEA po i przed terapią – spadek stężenia antygeny rakowo-płodowego przemawia za efektywnym leczeniem. Huang i współautorzy zanotowali obniżenie wartości CEA po efektywnej krioabłacji, ale we wczesnym okresie po zabiegu obserwowali wzrost tego antygeny [69, 189]. Ghanamah i współautorzy w pierwszym dniu po abłacji termicznej [148] stwierdzili wzrost stężenia CEA u 60% chorych, natomiast znaczący spadek wykazali dopiero po 3 miesiącach, podając w wątpliwość przydatność tego antygeny w monitorowaniu skuteczności abłacji przerzutów do wątroby. Wyniki te pozostają w sprzeczności z doniesieniem Zadroznego, który nie obserwował przejściowego wzrostu antygeny rakowo-płodowego u chorych po abłacji termicznej i udowodnił, że osiągnięcie stężenia 5 ng/ml w okresie 4 - 6 tygodni po zabiegu znamienne koreluje z dobrym rokowaniem u tych chorych, a niekorzystne prognostycznie przedoperacyjne stężenie CEA jest większe od 70 ng/ml [553]. W analizowanej przez autorkę populacji chorych z przerzutami do wątroby nie wykazano takiej zależności, uzyskano natomiast odwrotną korelację pomiędzy doszczętnym zniszczeniem pierwotnego raka wątroby a stężeniem AFP.

W pojedynczych doniesieniach wyróżniono wiek powyżej 65. roku życia jako czynnik predysponujący do wznowy miejscowej nowotworu [18]. Cytowani autorzy nie potrafili wytłumaczyć zależności pomiędzy odrostem guza po leczeniu a starszym wiekiem, natomiast inni badacze nie potwierdzili tej korelacji [546]. Autorka nie stwierdziła występowania większej liczby nieudanych abłacji u chorych w starszym wieku – wiek pacjentów nie miał związku z efektem abłacji (tab. 29).

Wśród czynników odpowiedzialnych za niecałkowitą abłację ognisk nowotworowych wymienia się ich położenie w sąsiedztwie dużych naczyń i wielkość guza [323, 324, 362]. W badanej populacji nie wykazano zależności pomiędzy efektem leczenia a lokalizacją zmian (tab. 21). Czternaście ognisk przerzutowych i 13 raków wątrobowokomórkowych było umiejscowionych w sąsiedztwie dużych tętnic lub żył i mimo spodziewanego efektu chłodzenia jedynie 8 z nich zostało niedoszczętnie zniszczonych. W badaniach na modelach zwierzęcych obserwowano obecność przetrwałej żywej tkanki mimo przeprowadzonej abłacji we wszystkich przypadkach, gdzie obszar koagulowany przylegał do naczynia szerszego od 5 mm [151]. Również Lu i współautorzy ocenili, że prawie 50% przetrwałych ognisk nowotworowych znajdowało się w pobliżu głównych naczyń w przeciwieństwie do 12% zmian położonych obwodowo [324]. Warto jednak zaznaczyć, że inni badacze, podobnie jak autorka niniejszej pracy, nie zaobserwowali większej liczby niepowodzeń miejscowego leczenia w guzach o tym umiejscowieniu [188, 260, 276].

Pogląd, że wielkość guza jest czynnikiem wpływającym na doszczętność abłacji ogniska nowotworowego i miejscową progresję, jest powszechnie akceptowany. Brakuje natomiast wypracowanej jednej opinii odnośnie do wielkości nowotworów, w których terapia miejscowa może przynieść największe korzyści.

Livraghi i współautorzy wykazali, że abłacja prądem o częstotliwościach radiowych jest skuteczna w niespełna połowie przypadków HCC większych od 3 cm [306]. W innych pracach tej grupy całkowita martwica dotyczyła 70% zmian o średnicy pomiędzy 3 a 5 cm i jedynie 45% raków większych od 5 cm [307]. Liu i współautorzy udowodnili, że graniczna wielkość nowotworów zarówno pierwotnych, jak i wtórnych, powyżej której miejscowa terapia jest nieefektywna, wynosi 5 cm, a odsetek nawrotów miejscowych w guzach przekraczających średnicę 3 cm dotyczy ponad połowy przypadków

(66% HCC i 54% w przerzutach nowotworowych) [302]. Natomiast Harrison i współautorzy na podstawie badań przeprowadzonych w grupie 50 pacjentów z HCC ustalili nieco inne progi wielkości guza w kontekście skuteczności terapii miejscowej – progresja w łoży po ablacji występowała w ponad połowie nowotworów mniejszych od 4 cm i we wszystkich ogniskach większych od 6 cm [177].

Większy odsetek wewnątrzwątrobowych nawrotów pierwotnego raka wątroby po termoablacji niż po zabiegach resekcyjnych wykazano także w innych pracach [203, 248, 277, 378, 443, 525], chociaż zdania na ten temat są podzielone i istnieją badania kliniczne wskazujące na podobną skuteczność ablacji prądem o wysokiej częstotliwości i resekcji wątroby we wczesnej postaci HCC [186, 380]. Sakata i współautorzy u pacjentów poddanych resekcji wątroby z powodu ognisk raka wątrobowokomórkowego obserwowali, że czas wolny od nawrotu choroby jest z namiennie krótszy u osób, u których wcześniej wykonano ablację prądem o wysokiej częstotliwości w porównaniu z pacjentami, których jedynie operowano [203, 248, 277, 378]. Wewnątrzwątrobowy nawrót choroby po termoablacji obejmuje zarówno wznowę miejscową, jak wewnątrzwątrobowe przerzuty oraz nowe mnogie ogniska [283, 290, 291, 424]. W ciągu pierwszych 2 lat po zabiegu progresja choroby objawia się częściej jako odrost guza w strefie po ablacji bądź na jej granicy lub w formie wewnątrzwątrobowych przerzutów [443, 525].

W pierwotnym raku wątroby o wielkości do 5 cm chirurgiczna resekcja jest leczeniem z wyboru. Uważa się, że zabezpiecza ona między innymi przed wznową z niewykrytego w badaniach przedoperacyjnych ogniska satelitarnego umiejscowionego w bliskim sąsiedztwie głównej zmiany [270]. Niektórzy autorzy sądzą, że fakt ten jest przyczyną częstszych nawrotów HCC po ablacji termicznej niż po zabiegach resekcyjnych i dlatego zalecają stosowanie chemoembolizacji tuż przed ablacją termiczną albo wykonanie czasowego zamknięcia tętnicy wątrobowej balonem w celu minimalizacji efektu chłodzenia i zwiększenia strefy ablacji [77, 251]. Pogląd ten znalazł odzwierciedlenie w wytycznych „Algorytm leczenia HCC” (ang. *“Treatment algorithm for HCC”*) zaproponowanych przez Japońskie Towarzystwo Hepatologiczne (ang. *Japan Society of Hepatology*) [271]. Mimo że rozszerzenie obszaru martwicy zostało osiągnięte przy współudziale tych metod, to nadal brak jednoznacznych danych potwierdzających wpływ skojarzonej terapii (ablacji i chemoembolizacji w trakcie jednej sesji) na długość przeżycia chorych z HCC [307].

Od początku wprowadzenia ablacji do praktyki klinicznej poszukuje się różnych czynników, które mogą oddziaływać na końcowy efekt termoablacji. Między innymi zalicza się do nich morfologię guza – na przykład obecność torebki rzekomej, która sprzyja utrzymaniu wysokiej temperatury w obrębie zmiany [539] oraz przewlekłe choroby wątroby – na przykład występowanie włóknienia czy marskości wątroby, które są częste u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i mogą zwiększać obszar doszczętniej koagulacji [306].

W opublikowanej metaanalizie w 2005 roku, do której dane zebrano na podstawie 5224 leczonych termoablacją przerzutów do wątroby, autorzy stwierdzili, że za miejscową progresję nowotworu odpowiadają następujące czynniki: wielkość guza, jego przyleganie do dużych naczyń, rodzaj ablacji (przezskórna vs. śródoperacyjna) oraz małe doświadczenie zespołu w przeprowadzaniu tej procedury [362]. W trakcie przezskórnej ablacji dostęp do guza jest utrudniony w stosunku do śródoperacyjnego zabiegu, a także słabiej są widoczne ogniska nowotworowe, przez co trudniej je zidentyfikować. Ze względu na konieczność odpowiedniego poprowadzenia kanału wkłucia, tak, aby elek-

troda została prawidłowo umieszczona w zmianie nowotworowej, skuteczność terapii zależy od doświadczenia zespołu wykonującego tę procedurę.

Sprzęt nowszych generacji umożliwia uzyskanie całkowitej ablacji w ogniskach o średnicy 7 cm [8], natomiast stosując pojedynczą lub klastrową elektrodę, które były wykorzystywane do zabiegów w analizowanej grupie chorych, doszczętna koagulacja dotyczyła ognisk o wielkości odpowiednio 3 cm i 5 cm. W przypadku większych guzów wykorzystywano technikę nakładających się pól, realizowaną dzięki wielokrotnej aplikacji energii [234]. Jak wykazano na podstawie modelu matematycznego, do uzyskania całkowitej koagulacji tkanki w kształcie kuli o średnicy większej niż zasięg elektrody, konieczne jest kilkunastokrotne umieszczenie elektrody w masie guza ze zmianą jej pozycji [359]. Technika nakładających się pól nie jest łatwa do wykonania, zwłaszcza przy przezskórnej ablacji monitorowanej badaniem USG. Po 2-krotnym umiejscowieniu elektrody w nowotworze pojawienie się hiperechogenego obszaru może całkowicie przesłonić koagulowany guz [414]. Małe guzy częściej mają kształt zbliżony do okrągłego, natomiast większe przyjmują nieregularne zarysy. W dużych zmianach nowotworowych trudno doprowadzić do zniszczenia ich obrzeża, a ze względu na nierówne zarysy ogniska nowotworowego konieczne jest uzyskanie większego obszaru destrukcji tkanki [306]. Kolejnym problemem mogą być ogniska satelitarne, które występują częściej w bliskim sąsiedztwie dużych nowotworów, co dotyczy zarówno przerzutów nowotworowych [366], jak i pierwotnych raków wątroby [332]. Wielkość guza jest czynnikiem, który ogranicza skuteczność tej metody terapeutycznej.

W pracy Ayav i współautorów [18] odsetek niedoszczętnych ablacji nie zależał od rodzaju nowotworu i przy średnicy guza równej 24 mm wynosił 14%, a w grupie guzów większych od 3 cm wzrósł do 24%. Brak związku pomiędzy typem histologicznym nowotworu a skutkiem ablacji czy częstością wznowy miejscowej był także przedmiotem dyskusji w innych zespołach badawczych [85, 277]. Podobne obserwacje zanotowała autorka na podstawie analizy przedstawionej w niniejszej rozprawie – czynnik grupy (Meta vs. HCC) nie miał wpływu na uzyskanie doszczętnego ablacji w pojedynczym ognisku nowotworowym (tab. 21) ani na wynik leczenia miejscowego wszystkich ognisk występujących u pacjenta (tab. 29). Silne unaczynienie nowotworów, obserwowane w pierwotnych rakach wątroby, które teoretycznie może ograniczać skuteczność ablacji poprzez nasilenie efektu chłodzenia, nie korelowało z obecnością przetrwałego procesu nowotworowego. Być może zjawisko chłodzenia było kompensowane przez termoizolacyjne właściwości wątroby marskiej [306], gdyż nie stwierdzono różnic w doszczętności zniszczenia nowotworów pierwotnych o rozbudowanej sieci naczyń występujących u pacjentów z marskością wątroby oraz wtórnych, które były ubogo unaczynione i nie były związane z przewlekłymi chorobami wątroby.

W wieloczynnikowej analizie przeprowadzonej w grupie ponad 5000 poddanych termoablacji chorych z przerzutami do wątroby, okazało się, że tylko wielkość guza i rodzaj ablacji (śródoperacyjna) mają wpływ na powodzenie leczenia [362]. Natomiast sąsiedztwo guza z dużymi naczyniami oraz mniejsze doświadczenie zespołu mają niewielkie znaczenie wobec rozmiarów nowotworu i śródoperacyjnej procedury.

Trudności z uzyskaniem doszczętnego ablacji w większych guzach wątroby są szeroko omawianym zagadnieniem [260, 306, 362, 560]. W badaniach Berbera i współautorów lepsze efekty termoablacji uzyskiwano w nowotworach wtórnych o średnicy mniejszej od 5 cm [33], natomiast Machi i współautorzy oceniali sumę średnic wszystkich przerzutów, od wartości 10 cm obserwowali gorszą odpowiedź na leczenie [331]. Natomiast Liu i współautorzy wykazali, że średnica guza większa od 2,5 cm nie wpływa na

stopień miejscowych progresji w przerzutach raka jelita grubego do wątroby, w przeciwieństwie do HCC [38]. Inny zespół amerykańskich badaczy Lu i współautorzy ocenili, że wielkość HCC powyżej 3 cm jest czynnikiem predysponującym do wznowy miejscowej i niecałkowitej ablacji [324]. Nie ma ustalonego jednego progu wielkości nowotworów, powyżej którego koagulacja jest mniej skuteczna. Podaje się różne wielkości graniczne, począwszy od 3 do 5 - 6 cm [177, 302, 306, 307], a wśród przyczyn niepowodzeń leczenia także rozmiary guza powyżej 23 - 30 mm wymieniane są jako główny powód [203, 248, 277, 378]. Kłopot z ustaleniem progu odcięcia wielkości nowotworu w celu oceny skuteczności terapii miejscowej świadczy o współistnieniu innych czynników, które oprócz rozmiarów guza, determinują jej efekt.

W prezentowanym opracowaniu na podstawie analizy regresji logistycznej udowodniono odwrotną zależność pomiędzy wielkością guza i możliwością jego doszczętnego zniszczenia (tab. 21, 23). Nie udało się wyznaczyć konkretnej średnicy nowotworu, dla której miejscowe leczenie jest już nieefektywne, gdyż istnieją też inne, oprócz wielkości nowotworów, czynniki odpowiedzialne za niepowodzenie ablacji, takie jak wysoka wyjściowa wartość współczynnika dyfuzji (ADC1) dla parametru $b = 15 \text{ s/mm}^2$, 300 s/mm^2 i 500 s/mm^2 . Ponieważ współczynnik dyfuzji ogniska nowotworowego dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ wraz z wielkością guza miały największy wpływ na efekt ablacji, na podstawie modelu matematycznego obliczono prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej koagulacji w guzie o znanym największym wymiarze i ADC przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ (tab. 24). Uzyskane wyniki przedstawiono w formie wykresu (ryc. 15) i tabeli (tab. A3 – załącznik). Mogą one być pomocne w kwalifikacji ognisk nowotworowych do leczenia metodą termoablacji. Mimo że doszczętność ablacji guza nie zależy od typu histologicznego nowotworu, aby ułatwić korzystanie z tabel opracowano je oddzielnie dla przerzutów nowotworowych i pierwotnych raków wątroby (tab. A4 i A5 – załącznik). Praktyczne wykorzystanie tabel można zaprezentować na przykładzie dwóch chorych z pojedynczym przerzutem do wątroby o wielkości 50 mm w najdłuższym wymiarze, u których przed decyzją o miejscowym leczeniu wykonano badanie MR z opcją DWI. U pierwszego pacjenta ze współczynnikiem dyfuzji tkankowej nowotworu o wartości $1,7 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ prawdopodobieństwo całkowitej termoablacji tego guza wynosi jedynie 30%. Natomiast u drugiego chorego z przerzutem o tej samej wielkości i niższym współczynnikiem dyfuzji ($\text{ADC} = 1,3 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$) prawdopodobieństwo skutecznej ablacji osiągnie wartość 93%.

Znaczenie dyfuzji tkankowej w przewidywaniu skutków terapii nowotworów wątroby omówiła autorka w rozdziale 5.2.5 niniejszej rozprawy. Jak wykazano w wieloczynnikowej analizie przewidywania efektów ablacji, największą wagę ma ADC dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$, a wartość punktu odcięcia wynosi $1,52 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$. Dzięki tej ocenie wykazano, że im większy jest guz nowotworowy i im wyższy współczynnik dyfuzji w guzie, tym trudniej osiągnąć całkowite jego zniszczenie. Dla przykładu, prawdopodobieństwo udanej ablacji w pierwotnym raku wątroby o długości 30 mm (w największym wymiarze) przy ADC równym $1,52 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ wynosi 77%.

Wyniki wcześniejszych badań innych autorów wskazują na znaczenie prognostyczne współczynnika ADC w ocenie odpowiedzi na leczenie nowotworów wątroby [94, 104, 113, 256, 357]. Nie jest jasne, dlaczego w zmianach, w których dyfuzja jest swobodna, trudniej osiągnąć całkowitą koagulację i zagadnienie to wymaga dalszych badań klinicznych i na modelach eksperymentalnych. Nowotwory o wysokim współczynniku dyfuzji to najczęściej guzy z obszarami martwicy. Ponadto, gdy współczynnik dyfuzji jest wysoki przy wartościach b mniejszych od $100 - 150 \text{ s/mm}^2$, może to wynikać z bo-

gatego unaczynienia nowotworu, ale w analizowanej grupie nie obserwowano takiej zależności. Nowotwory charakteryzowały się wysokimi wartościami ADC zarówno przy $b = 15$, jak i 500 s/mm^2 , a wartość ADC nie zależała od grupy klinicznej. Nowotwory hiperwaskularne to głównie pierwotne raki wątroby, natomiast przerzuty nowotworowe raka jelita grubego do wątroby są ubogo unaczynione. W obu grupach klinicznych ablacja kończyła się powodzeniem z taką samą częstością, co świadczy przeciwko teorii o niekorzystnym wpływie wysokiej perfuzji na efektywność tej terapii miejscowej. Podobnie hipoteza o trudniejszej koagulacji nowotworów z obszarami martwicy wydaje się mniej prawdopodobna ze względu na dobre przewodnictwo prądu w ośrodku płynnym. Istnieje jednak możliwość, że w ogniskach rozpadu skład chemiczny martwicy „zabezpiecza ją” przed łączeniem się cząsteczek i utrudnia ablację. Martwica może stanowić rodzaj koloidu liofobowego, który jest odporny na koagulację.

Obrazowanie dyfuzji za pomocą rezonansu magnetycznego jest nieinwazyjnym i bezpiecznym badaniem, które nie wymaga stosowania promieniowania jonizującego ani podawania środków kontrastujących, a które pozwala na ocenę efektów ablacji od pierwszego dnia po zabiegu oraz umożliwia przewidywanie jej skutków. Badanie DWI, ze względu na możliwość ilościowej oceny współczynnika dyfuzji, jest badaniem łatwym do interpretacji i powtarzalnym, co ma duże znaczenie w monitorowaniu efektów leczenia i może być wykorzystywane do wielośrodkowych prób klinicznych. Zachęcająca jest zwłaszcza możliwość analizy zmian w tkance nowotworowej, które zachodzą pod wpływem terapii ukierunkowanej molekularnie, takich jak gęstość komórkowa czy integralność błon komórkowych, a które są bardzo trudne do uwidocznienia konwencjonalnymi metodami obrazowymi. Podobnie przedstawia się sytuacja z oceną skutków ablacji, która opiera się na jakościowych cechach radiologicznych, nieuwzględnionych w RECIST [135, 178]. Obrazowanie dyfuzji, dzięki ilościowej ocenie w określonych sytuacjach, ułatwiłoby porównanie zmian przed i po terapii.

Praktycznym efektem niniejszej pracy jest stworzenie tablic prawdopodobieństwa uzyskania doszczętnej ablacji w ogniskach nowotworowych, które określają przybliżone szanse na powodzenie leczenia na podstawie wymiaru guza i współczynnika dyfuzji. Tablice te nie uwzględniają współistniejących czynników ryzyka u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, takich jak na przykład stan wydolności wątroby. W odróżnieniu od większości innych nowotworów, wynik leczenia u chorych z pierwotnym rakiem wątroby nie zależy tylko od biologii tego guza, ale także od funkcji wątroby i ogólnego stanu pacjenta [500]. Dlatego kwalifikując do leczenia pacjentów z pierwotnym nowotworem wątroby, należy mieć świadomość czynników „pozanowotworowych”. U chorych z mnogimi ogniskami największe znaczenie prognostyczne ma zmiana, która rokuje najgorzej.

Podsumowując, czas przeżycia pacjentów z nowotworami wątroby, u których zastosowano ablację prądem o wysokiej częstotliwości, zależy od uzyskania doszczętnej koagulacji oraz od typu histologicznego nowotworu. U chorych z przetrwałym nowotworem po nieudanym leczeniu rokowanie było gorsze i nie obserwowano przeżyć 5-letnich. U chorych z HCC rokowanie było lepsze niż u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby, ale wpływ na ten stan miał prawdopodobnie dobór grupy. U chorych z pierwotnym rakiem wątroby stwierdzono, że wyjściowe (przed ablacją) stężenie alfa-fetoproteiny w osoczu krwi jest czynnikiem rokowniczym w kontekście osiągnięcia skutecznego leczenia – im wyższe stężenie tego antygenu przeciwnowotworowego przed zabiegiem, tym mniejsza szansa na skuteczną ablację. W grupie

pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby antygen rakowo-płodowy nie miał znaczenia prognostycznego.

Badanie DWI umożliwia ocenę efektów ablacji w pierwszej dobie po jej wykonaniu. Jeżeli wartość ADC guza w pierwszej dobie po zabiegu obniży się minimum o 9% dla $b = 15 \text{ s/mm}^2$ lub o 43% dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ w stosunku do wartości wyjściowej, świadczy to doszczętnym jego zniszczeniu. Wczesna ocena efektów terapii może przyspieszyć zmianę strategii leczenia u chorych z przetrwałym nowotworem lub wykonanie kolejnej sesji ablacji. W następnych tygodniach po zabiegu ADC wzrasta powyżej poziomu wyjściowego w nowotworach z dobrą odpowiedzią.

Całkowita ablacja ogniska nowotworowego jest tym trudniejsza, im wyższa jest wartość ADC przed leczeniem i im większy jest najdłuższy wymiar zmiany. Dzięki zastosowaniu modelu matematycznego udało się oszacować prawdopodobieństwo doszczętnego koagulacji nowotworów, co może pomóc w kwalifikacji chorych do tej procedury terapeutycznej.

6. WNIOSKI

Wyniki niniejszej pracy dają podstawę do sformułowania następujących wniosków końcowych:

1. W nowotworach wątroby poddanych ablacji prądem o wysokiej częstotliwości obserwuje się obniżenie współczynnika dyfuzji w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu, a następnie jego wzrost 6 tygodni po leczeniu.
2. Wyjściowy współczynnik dyfuzji nowotworów wątroby umożliwia przewidywanie efektów ablacji termicznej, co może ułatwić odpowiednią kwalifikację chorych do leczenia tą metodą.
3. Obrazowanie dyfuzji umożliwia ocenę efektów leczenia nowotworów wątroby w pierwszej dobie i 6 tygodni po zabiegu:
 - a) W pierwszej dobie po ablacji termicznej współczynnik dyfuzji doszczętnie zniszczonych nowotworów jest znamienne niższy niż guzów z przetrwałym procesem rozrostowym.
 - b) Po 6 tygodniach od terapii współczynnik dyfuzji całkowicie skoagulowanych nowotworów wątroby wzrasta powyżej wartości wyjściowej i jest znamienne wyższy niż współczynnik guzów z przetrwałym procesem rozrostowym.
4. Czynniki wpływającymi na skuteczność leczenia metodą ablacji termicznej u chorych z nowotworami wątroby, w tym na odległe wyniki tej terapii są:
 - a) Współczynnik dyfuzji nowotworu dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ przed leczeniem i najdłuższy wymiar zmiany nowotworowej – im wyższe są wartości ADC i większe rozmiary guza, tym trudniej uzyskać całkowitą ablację ogniska.
 - b) Liczba ognisk nowotworowych u danego chorego i wartość współczynnika dyfuzji nowotworu dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ przed leczeniem – im więcej ognisk nowotworowych i im wyższe mają one wartości ADC, tym trudniej osiągnąć całkowitą ablację u tego chorego.
 - c) Stężenie alfa-fetoproteiny w surowicy krwi – im wyższe stężenie tego antygenu w surowicy krwi przed leczeniem, tym trudniej uzyskać doszczętną ablację u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym.
 - d) Długość przeżycia zależy od doszczętniej ablacji wszystkich ognisk u chorego i typu histologicznego nowotworu (lepsze rokowanie u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym niż z przerzutami raka jelita grubego do wątroby).

7. STRESZCZENIE

Termoablacja (ang. *radiofrequency ablation* – RFA) jest metodą terapeutyczną polegającą na niszczeniu patologicznej tkanki poprzez stosowanie wysokiej temperatury wzbudzonej przepływem prądu o wysokiej częstotliwości. W ostatniej dekadzie jest ona coraz częściej stosowana w miejscowym leczeniu nowotworów. Wykorzystywana jest głównie u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym oraz przerzutami do wątroby, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikujących ich do resekcji ani transplantacji tego narządu. Do nielicznych wad tej techniki należy zaliczyć wysokie ryzyko miejscowych progresji. Wznowa guza jest jedną z głównych przyczyn niepowodzeń leczenia w tej grupie chorych i wynika między innymi z niepełnej koagulacji procesu rozrostowego oraz niewłaściwej kwalifikacji pacjentów do leczenia. Doszczętność zniszczenia nowotworu po zabiegu ocenia się na podstawie badań obrazowych z dożylnym podaniem środków kontrastujących, takich jak wielorzędowa tomografia komputerowa (TK) i/lub tomografia rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance* – MR), ale ocena ta obarczona jest błędami wynikającymi z obecności wzmacniającej się strefy przekrwienia w sąsiedztwie obszaru martwicy po termoablacji oraz występowania zmian odczynowych do 6 miesięcy od terapii. W praktyce klinicznej brakuje wystandaryzowanego sposobu oceny odpowiedzi na miejscowe leczenie nowotworów wątroby, wykorzystującego potencjalne możliwości współczesnej radiologii.

Diagnostyka MR z opcją dyfuzji (ang. *diffusion-weighted imaging* – DWI) to czuła metoda umożliwiająca obrazowanie mikrodyfuzji wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Parametrem biofizycznym świadczącym o szybkości procesu jest współczynnik dyfuzji (ang. *apparent diffusion coefficient* – ADC), a procesy patologiczne i terapeutyczne powodują odpowiednią modyfikację wartości tego współczynnika.

Celem pracy jest ocena w badaniu MR zmian współczynnika dyfuzji nowotworów wątroby leczonych metodą ablacji prądem o wysokiej częstotliwości.

Ocena zmian dyfuzji we wczesnych godzinach po miejscowej terapii mogłaby ułatwić decyzję o wykonaniu kolejnej sesji ablacji w trakcie jednej hospitalizacji lub doprowadzić do zmiany strategii postępowania z chorym. Natomiast pomiar ADC po kilku tygodniach od zabiegu może służyć do dalszego nieinwazyjnego monitorowania odpowiedzi na leczenie, bez konieczności podawania środków kontrastujących ani stosowania promieniowania jonizującego.

Cele szczegółowe:

1. Analiza wpływu ablacji termicznej na dyfuzję wody w tkance nowotworowej.
2. Ocena roli współczynnika dyfuzji tkankowej w przewidywaniu wyników leczenia nowotworów wątroby.
3. Ustalenie przydatności obrazowania dyfuzji tkankowej w ocenie odpowiedzi na zastosowaną terapię 24 godziny i 6 tygodni po zabiegu.
4. Wyznaczenie możliwych do zidentyfikowania w obrazowaniu dyfuzji czynników wpływających na skuteczność leczenia metodą ablacji termicznej u chorych z nowotworami wątroby, w tym na odległe wyniki tej terapii.

Badaną grupę stanowiło 95 chorych ze 183 ogniskami nowotworowymi raka wątrobowokomórkowego i przerzutów gruczolakoraka jelita grubego do wątroby, którzy byli

leczeni w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za pomocą przezskórnej ablacji prądem o wysokiej częstotliwości w okresie od 15 września 2004 roku do 30 grudnia 2007 roku. U chorych 3-krotnie wykonano obrazowanie MR z opcją dyfuzji: przed ablacją termiczną oraz 24 godziny i 6 tygodni po zabiegu.

Kryteria włączenia chorych do grupy badanej obejmowały:

1. Obecność metachronicznych przerzutów w wątrobie o średnicy większej niż 10 mm u chorych gruczolakorakiem jelita grubego lub ognisk pierwotnego raka wątroby o średnicy większej niż 10 mm, potwierdzonego w badaniu histopatologicznym.
2. Dyskwalifikacja z zabiegu operacyjnego i zakwalifikowanie do leczenia metodą przezskórnej ablacji prądem o wysokiej częstotliwości (pierwszy zabieg ablacji termicznej u danego chorego) pod kontrolą USG.
3. Wyrażenie zgody na udział w badaniu.
4. Brak przeciwwskazań do badania MR.

Pomiarów wartości współczynnika dyfuzji nowotworów wątroby dokonało dwóch niezależnych obserwatorów na podstawie badania MR z obrazowaniem dyfuzji przed i 2-krotnie po leczeniu dla różnych wartości czynnika b ($b = 0, 15; 0, 30; 0, 100; 0, 300; 0, 500$ s/mm²). Następnie ustalono zależność pomiędzy wartościami ADC guza a doszczętnością jego koagulacji. Efekt ablacji oceniano na podstawie wielofazowych badań TK wykonywanych aparatem wielorzędowym po 6 tygodniach, 3 i 6 miesiącach od zabiegu. Ocena doszczętności zabiegu była dokonywana przy uwzględnieniu obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych wspólnie przez dwóch radiologów i chirurgów w trakcie konsultacyjnych spotkań kliniczno-radiologicznych. O całkowitej termoablacji guza świadczyła obecność w badaniu TK niewzmacniającej się strefy, która obejmowała swoim zasięgiem cały obszar leczonego guza z marginesem niezajętego przez nowotwór mięszu wątroby.

Dodatkowo analizowano następujące czynniki, które mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia:

1. Liczba wykrytych w wątrobie zmian ogniskowych o najdłuższym wymiarze większym niż 10 mm.
2. Wielkość każdej zmiany ogniskowej (wyrażona najdłuższym wymiarem ogniska).
3. Stężenie antygenu rakowo-płodowego i alfa-fetoproteiny w surowicy krwi.
4. Lokalizacja nowotworów w segmentach wątroby według podziału Couinaud.
5. Przyleganie nowotworów wątroby do dużych naczyń.
6. Rodzaj histologiczny nowotworu.

Badanie to było finansowane w ramach dwóch grantów KBN nr 2 P05B 095 27 oraz nr 2 P05B 008 27 i uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej AMG (NKEBN/874/2004 i NKEBN/875/2004).

Wykazano, że obrazowanie dyfuzji umożliwia śledzenie zmian spowodowanych ablacją termiczną. Obserwowano obniżenie wartości współczynnika dyfuzji w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu, a następnie jego wzrost 6 tygodni po leczeniu. Ponadto stwierdzono, że wartość ADC wszystkich poddanych ablacji nowotworów obniża się w pierwszej dobie po zabiegu, natomiast w nowotworach doszczętnie skoagulowanych osiąga wartości poniżej $1,40 \times 10^{-3}$ mm²/s dla $b = 500$ s/mm² (PPV = 96%). W ciągu następnych tygodni w nowotworach całkowicie zniszczonych obserwuje się znamieny

wzrost współczynnika dyfuzji ponad wartość uzyskaną przed leczeniem, co wywołane jest pojawieniem się martwicy rozpływanej, a o skutecznej ablacji w tym okresie świadczy wartość ADC dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ nie mniejsza niż $1,73 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Stwierdzono, że prawdopodobieństwo całkowitej ablacji ogniska nowotworowego jest niższe w przypadku wyższych wartości ADC przed leczeniem (wartość progowa wynosi $1,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) i większego najdłuższego wymiaru zmiany. Dzięki zastosowaniu modelu matematycznego oszacowano prawdopodobieństwo doszczętej koagulacji nowotworów, których znany jest współczynnik dyfuzji i najdłuższy wymiar, co może pomóc w kwalifikacji chorych do tej procedury terapeutycznej. Ponadto wykazano, że u pacjentów z mnogimi ogniskami trudniej osiągnąć dobrą odpowiedź na leczenie.

Czas przeżycia chorych z guzami wątroby, u których zastosowano ablację prądem o wysokiej częstotliwości, zależał od uzyskania doszczętej koagulacji wszystkich ognisk oraz od typu histologicznego nowotworu. U osób z przetrwałym nowotworem po nieudanym leczeniu rokowanie było gorsze i nie obserwowano przeżyć 5-letnich. U chorych z HCC rokowanie było lepsze (mediana przeżycia 40,6 miesiąca) niż u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby (mediana 29,4 miesiąca), ale wpływ na ten stan miał prawdopodobnie dobór grupy, gdyż wszyscy chorzy z przerzutami raka jelita grubego do wątroby byli wcześniej leczeni chemioterapią, w przeciwieństwie do chorych z rakiem pierwotnym wątroby, u większości których ablacja była pierwszą zastosowaną metodą terapeutyczną (jedynie u trzech osób przed RFA wykonano hemihepatektomię).

U chorych z pierwotnym rakiem wątroby stwierdzono, że wyjściowe (przed ablacją) stężenie alfa-fetoproteiny w osoczu krwi jest czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia – im wyższe stężenie tego antygeny przeciwnowotworowego przed zabiegiem, tym mniejsza szansa na skuteczną ablację. W grupie pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby antygen rakowo-płodowy nie miał znaczenia prognostycznego.

Wyniki niniejszej pracy dają podstawę do sformułowania następujących wniosków końcowych:

1. W nowotworach wątroby poddanych ablacji prądem o wysokiej częstotliwości obserwuje się obniżenie współczynnika dyfuzji w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu, a następnie jego wzrost 6 tygodni po leczeniu.
2. Wyjściowy współczynnik dyfuzji nowotworów wątroby umożliwia przewidywanie efektów ablacji termicznej, co może ułatwić odpowiednią kwalifikację chorych do leczenia tą metodą.
3. Obrazowanie dyfuzji umożliwia ocenę efektów leczenia nowotworów wątroby w pierwszej dobie i 6 tygodni po zabiegu:
 - a) W pierwszej dobie po ablacji termicznej współczynnik dyfuzji doszczętnie zniszczonych nowotworów jest znamienne niższy niż guzów z przetrwałym procesem rozrostowym.
 - b) Po 6 tygodniach od terapii współczynnik dyfuzji całkowicie skoagulowanych nowotworów wątroby wzrasta powyżej wartości wyjściowej i jest znamienne wyższy niż współczynnik guzów z przetrwałym procesem rozrostowym.
4. Czynniki wpływającymi na skuteczność leczenia metodą ablacji termicznej u chorych z nowotworami wątroby, w tym na odległe wyniki tej terapii są:
 - a) Współczynnik dyfuzji nowotworu dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ przed leczeniem i najdłuższy wymiar zmiany nowotworowej – im wyższe są wartości

ADC i większe rozmiary guza, tym trudniej uzyskać całkowitą ablację ogniska.

- b) Liczba ognisk nowotworowych u danego chorego i wartość współczynnika dyfuzji nowotworu dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ przed leczeniem – im więcej ognisk nowotworowych i im wyższe mają one wartości ADC, tym trudniej osiągnąć całkowitą ablację u tego chorego.
- c) Stężenie alfa-fetoproteiny w surowicy krwi – im wyższe stężenie tego antygenu w surowicy krwi przed leczeniem, tym trudniej uzyskać doszczętną ablację u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym.
- d) Długość przeżycia zależy od doszczętniej ablacji wszystkich ognisk u chorego i typu histologicznego nowotworu (lepsze rokowanie u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym niż z przerzutami raka jelita grubego do wątroby).

8. SUMMARY

Radiofrequency ablation (RFA) is a therapeutic method in which pathological tissue is destructed by high temperature induced by high frequency current flow.

In the last decade it has become the most commonly used method of focal treatment of neoplasms, especially in patients suffering from hepatocellular carcinoma and metastatic liver lesions, who do not meet the criteria for surgical resection or liver transplant.

One of the few disadvantages of RFA is a high percentage of local progression. Recurrence of the tumor is one of the major unfavorable prognostic factors among patients treated with RFA and may result from improper qualification to the procedure or delayed diagnosis of incomplete ablation of liver neoplasms.

Radicalness of the treatment is evaluated in diagnostic imaging studies with intravenous application of contrast media such as multidetector computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI). However, such evaluation is not devoid of errors resulting from a presence of enhancing hyperemia zone adjacent to necrotic ablated foci and reactive changes that could last up to 6 months post-treatment. In everyday clinical practice a lack of efficient way of assessing the effectiveness of malignant liver lesions treatment based on possibilities of modern radiology is seen.

MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) is a sensitive method allowing visualization of diffusion of water molecules in extracellular space. Apparent diffusion coefficient (ADC), a biophysical parameter determining the velocity of the diffusion, is modified by both pathological and therapeutic processes.

The aim of the study is evaluation of ADC alterations in DWI in patients treated with radiofrequency ablation.

Specific objectives include:

1. Analysis of influence of RFA on water molecules diffusion in neoplastic tissue.
2. Analysis of the role of ADC in predicting the outcome of focal liver lesions RFA treatment.
3. Estimation of usefulness of diffusion-weighted imaging in evaluation of response to treatment in first 24 hours and in 6 weeks post-procedure.
4. Determination of factors influencing the effectiveness of RFA and life span in patients with liver neoplasms.

The study group consisted of 95 patients with 183 focal liver lesions, which included foci of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal adenocarcinoma, recruited from The Department of General, Endocrine and Transplant Surgery, who underwent treatment with RFA between September 15th, 2004 and December 30th, 2007. All patients underwent MRI examination with assessment of diffusion three times: before RFA, in first 24 hours and in 6 weeks post RFA.

Inclusion criteria were as follows:

1. Presence of metachronic metastatic foci in liver measuring more than 10 mm in diameter in patients with histologically proven colorectal adenocarcinoma or histopathologically proven primary foci of hepatocellular carcinoma (HCC) of a diameter exceeding 10 mm.

2. Disqualification from surgery treatment and qualification for RFA procedure under ultrasound guidance (first procedure).
3. Consent for the examination.
4. Lack of contraindications for MRI.

Basing on DWI examinations two independent observers evaluated ADC values of liver neoplasms pre- and twice post-procedure for different b values ($b = 0, 15; 0, 30; 0, 100; 0, 300; 0, 500 \text{ s/mm}^2$), and subsequently analyzed correlation between ADC values of the tumor and completeness of its coagulation. RFA effect was assessed in MDCT examinations performed in 6 weeks and in 3 months post procedure.

Decision about completeness of the procedure was based on clinical data and biochemical laboratory results in a form of a consensus between the two observers during scientific meetings. The criterion of complete ablation of hepatic tumor in MDCT was the presence of non-enhancing zone, which covered the area of treated lesion with a margin of adjacent liver parenchyma free of neoplastic changes. After complete ablation such zone should initially present itself to be larger than treated neoplasm, reducing in size in follow-up examinations.

Additional factors that may influence treatment such as the following have been analyzed:

1. The number of tumors with the greatest dimension exceeding 10 mm.
2. Size of lesions (expressed as the value of the greatest dimension).
3. Concentration of carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein in blood plasma.
4. Localization of neoplastic foci in liver segments according to Couinaud liver segmental anatomy.
5. Adherence of tumors to great vessels.
6. Histological type of neoplasm.

Study was financed from two scientific grants KBN No. 2 P05B 095 27 and No. 2 P05B 008 27. A consent from the Independent Committee on Bioethics for Research at Medical University of Gdańsk was granted (NKEBN/874/2004 and NKEBN/875/2004).

The study showed that DWI allows evaluation of changes caused by RFA.

A decrease of ADC values in first 24 hours post-procedure and their subsequent increase 6 weeks later have been observed.

Moreover, it has been proven that ADC value of all neoplastic foci treated with RFA decreases in first 24 hours post-procedure, but in completely ablated lesions it is lower than $1.40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for $b = 500 \text{ s/mm}^2$ (PPV = 96%). In following weeks a significant rise in ADC value of completely ablated lesions is observed and exceeds pre-treatment level; this results from necrotic changes.

Evaluation of diffusion changes in early post-treatment period may facilitate the decision about a necessity of the next ablation session during one hospitalization or lead to a change in treatment algorithm. ADC values assessment in 6 weeks post-RFA may be useful in further non-invasive monitoring of response to treatment, with no need of application of intravenous contrast media or exposure to ionizing radiation.

The higher the pre-treatment ADC value and the greater the longest dimension of the lesion, the more difficult the complete ablation of neoplastic focus is. With the use of appropriate mathematical model, probability of complete ablation has been evaluated. This may be useful in the qualification of patients to this method of treatment. It is harder to gain a good response to treatment in patients with multiple foci and the lesion with the worse prognosis is of the greatest significance.

Life span of patients with liver tumors, who underwent RFA treatment, depends on obtaining a complete ablation of all the foci and the histological type of the neoplasm. In patients with incomplete ablation the prognosis was poor and no 5-year survival has been observed.

Prognosis was better in patients with HCC (median survival of 40.6 months) than in patients with liver colorectal adenocarcinoma metastases (median survival of 29.4 months), but this may have been influenced by the selection of the study group.

It has been observed that initial, pre-treatment alpha-fetoprotein plasma level is a prognostic factor of treatment outcome in patients with primary liver tumors – the higher the initial value, the lower the chance of effective ablation.

Plasma carcinoembryonic antigen level was of no prognostic value in patients with liver metastases.

Results of the study allow to put forward the following conclusions:

1. A decrease of ADC value in first 24 hours post-procedure and its subsequent increase 6 weeks is observed in liver tumors after RFA treatment.
2. Initial ADC is a predictive factor in the outcome of RFA therapy, what may facilitate the qualification of patients to this method of treatment.
3. DWI allows the evaluation of treatment effects in first 24 hours and in 6 weeks post-procedure:
 - a) early ADC value (in first 24 hours after therapy) of completely ablated foci is significantly lower than in incompletely ablated lesions;
 - b) after 6 weeks the ADC value of completely ablated lesions increases highly over initial value and is significantly higher than ADC of incompletely ablated lesions.
4. Prognostic factors of the effectiveness of ablation and life span in patients suffering from liver neoplasms are as follow:
 - a) pre-treatment ADC value for $b = 500 \text{ s/mm}^2$ and the greatest dimension of the foci – the higher the pre-treatment ADC value and the bigger the tumor size, the harder it is to obtain a complete ablation of the lesion;
 - b) number of neoplastic foci in a patient and pre-treatment ADC value for $b = 500 \text{ s/mm}^2$ – the higher the number of lesions and the higher the pre-treatment ADC value, the harder it is to obtain a complete ablation of all tumors in patients;
 - c) initial, pre-treatment alpha-fetoprotein plasma level in patients with primary liver tumors – the higher the initial value, the lower the chance of effective ablation;
 - d) probability of survival depends on complete ablation of all lesions in a patients and the histological type of the neoplasm.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Abdalla E.K., Adam R., Bilchik A.J., Jaeck D., Vauthey J.N., Mahvi D.: Improving respectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006, 13, 10, 1271-1280.
2. Abdalla E.K., Barnett C.C., Doherty D., Curley S.A., Vauthey J.N.: Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch. Surg.* 2002, 137, 6, 675-680.
3. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V., Pollock R., Broglio. K.R., Hess K., Curley S.A.: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2004, 239, 6, 818-825.
4. Abou-Alfa G.K., Schwartz L., Ricci S., Amadori D., Santoro A., Figer A., De Greve J., Douillard J.Y., Lathia C., Schwartz B., Taylor I., Moscovici M., Saltz L.B.: Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 26, 4293-4300.
5. Adachi Y., Inomata M., Kakisako K., Sato K., Shiraiishi N., Kitano S.: Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis. *Dis. Colon. Rectum.* 1999, 42, 8, 1053-1056.
6. Adam R., Hagopian E.J., Linhares M., Krissat J., Savier E., Azoulay D., Kunstlinger F., Castaing D., Bismuth H.: A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch. Surg.* 2002, 137, 12, 1332-1339.
7. Adami H.O., Hsing A.W., McLaughlin J.K., Trichopoulos D., Hacker D., Ekblom A., Persson I.: Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. *Int. J. Cancer.* 1992, 51, 6, 898-902.
8. 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, 875-879.
9. Ahn S.S., Kim M.J., Lim J.S., Hong H.S., Chung Y.E., Choi J.Y.: Added value of gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2010, 255, 2, 459-466.
10. Alpert E., Feller E.R.: Alpha-fetoprotein (AFP) in benign liver disease. Evidence that normal liver regeneration does not induce AFP synthesis. *Gastroenterology* 1978, 74, 856-858.
11. An S.K., Chung J.W., Kim T.K., Kim H.B., Han J.K., Choi B.I., Park J.H.: Intrahepatic Metastasis in Hepatocellular Carcinoma Through Reversed Hepatic Venous Flow. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000, 175, 6, 1673-1675.
12. Anderson G.S., Brinkmann F., Soulen M.C., Alavi A., Zhuang H.: FDG positron emission tomography in the surveillance of hepatic tumors treated with radiofrequency ablation. *Clin. Nucl. Med.* 2003, 28, 3, 192-197.
13. André T., Boni C., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., Bonetti A., Clingan P., Bridgewater J., Rivera F., de Gramont A.: Improved

- overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 19, 3109-3116.
14. Annet L., Peeters F., Abarca-Quinones J., Leclercq I., Moulin P., Van Beers B.E.: Assessment of diffusion-weighted MR imaging in liver fibrosis. *J. Magn. Reson. Imaging* 2007, 25, 1, 122-128.
 15. Antoch G., Vogt F.M., Veit P., Freudenberg L.S., Blehschmid N., Dirsch O., Bockisch A., Forsting M., Debatin J.F., Kuehl H.: Assessment of liver tissue after radiofrequency ablation: findings with different imaging procedures. *J. Nucl. Med.* 2005, 46, 3, 520-525.
 16. Ariel I.M.: Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes (Y90 radiating microspheres). *Ann. Surg.* 1965, 162, 267-278.
 17. Aubé C., Racineux P.X., Lebigot J., Oberti F., Croquet V., Argaud C., Cales P., Caron C.: Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results. *J. Radiol.* 2004, 85, 3, 301-306.
 18. Ayav A., Germain A., Marchal F., Tierris I., Laurent V., Bazin C., Yuan Y., Robert L., Brunaud L., Bresler L.: Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence. *Am. J. Surg.* 2010, 200, 4, 435-439.
 19. Ballantyne G.H., Quin J.: Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993, 71, 12, 4252-4266.
 20. Barber F.D., Mavligit G., Kurzrock R.: Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a concise overview. *Cancer Treat. Rev.* 2004, 30, 5, 425-436.
 21. Bartolozzi C., Battaglia V., Bozzi E.: HCC diagnosis with liver-specific MRI-close to histopathology. *Dig. Dis.* 2009, 27, 2, 125-130.
 22. Bartolozzi C., Cioni D., Donami F., Lencioni R.: Focal liver lesions: MR imaging-pathologic correlation. *Eur. Radiol.* 2001, 11, 8, 1374-1388.
 23. Ba-Ssalamah A., Uffmann M., Saini S., Bastati N., Herold C., Schima W.: Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur. Radiol.* 2009, 19, 2, 342-357.
 24. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., Chien C.S.: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981, 2, 8256, 1129-1133.
 25. Beasley R.P.: Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988, 61, 10, 1942-1956.
 26. Becherer A., Szabó M., Karanikas G., Wunderbaldinger P., Angelberger P., Raderer M., Kurtaran A., Dudczak R., Kletter K.: Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J. Nucl. Med.* 2004, 45, 7, 1161-1167.
 27. Beckingham I.J., Krige J.E.: ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. *BMJ* 2001, 322, 7284, 477-480.
 28. Belghiti J., Kianmanesh R.: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005, 7, 1, 42-49.
 29. Bengmark S., Hafström L.: The natural history of primary and secondary malignant tumours of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic

- metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969, 23, 1, 198-202.
30. Benson A.B. 3rd, Schrag D., Somerfield M.R., Cohen A.M., Figueredo A.T., Flynn P.J., Krzyzanowska M.K., Maroun J., McAllister P., Van Cutsem E., Brouwers M., Charette M., Haller D.G.: American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 16, 3408-3419.
 31. Bentrem D.J., Dematteo R.P., Blumgart L.H.: Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 139-156.
 32. Beppu T., Doi K., Ishiko T., Hirota M., Egami H., Ogawa M.: Efficacy of local ablation therapy for liver metastases from colorectal cancer – radiofrequency ablation and microwave coagulation therapy. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2001, 102, 5, 390-397.
 33. 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, 1358-1364.
 34. Berber E., Tsinberg M., Tellioglu G., Simpfendorfer C.H., Siperstein A.E.: Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J. Gastrointest. Surg.* 2008, 12, 11, 1967-1972.
 35. Bhattacharya S., Novell J.R., Winslet M.C., Hobbs K.E.: Iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.* 1994, 81, 11, 1563-1571.
 36. Biasco G., Derenzini E., Grazi G., Ercolani G., Ravaioli M., Pantaleo M.A., Brandi G.: Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubts, some certainties. *Cancer Treat. Rev.* 2006, 32, 3, 214-228.
 37. Birim O., Kappetein A.P., Stijnen T., Bogers A.J.: Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 79, 1, 375-382.
 38. Bleicher R.J., Allegra D.P., Nora D.T., Wood T.F., Foshag L.J., Bilchik A.J.: Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann. Surg. Oncol.* 2003, 10, 1, 52-58.
 39. Bloomer J.R., Waldmann T.A., McIntire K.R., Klatskin G.: alpha-fetoprotein in noneoplastic hepatic disorders. *JAMA* 1975, 233, 1, 38-41.
 40. Bombardieri E., Maccauro M., De Deckere E., Savelli G., Chiti A.: Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2001, 12, Suppl. 2, 51-61.
 41. Bonekamp S., Kamel I., Solga S., Clark J.: Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J. Hepatol.* 2009, 50, 1, 17-35.
 42. Boss D.S., Olmos R.V., Sinaasappel M., Beijnen J.H., Schellens J.H.: Application of PET/CT in the development of novel anticancer drugs. *Oncologist* 2008, 13, 1, 25-38.
 43. Bouchelouche K., Oehr P.: Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr. Opin. Oncol.* 2008, 20(3), 321-326.
 44. Bourguet P., Groupe de Travail SOR: Standards, Options and Recommendations for the use of PET-FDG in cancerology. Results in sarcomas. *Bull. Cancer* 2003, 90 Spec., S96-S102.

45. Bourguet P., Planchamp F., Montravers F., Vincendeau S., Courbon F., Edeline V., Helal B.O., Rossi D., Villers A.: Recommendation for clinical practice: use of PET-FDG in cancer of the kidney, prostate, testicles, and the urinary bladder. *Bull. Cancer* 2006, 93, 12, 1228-1232.
46. Boyle P., Ferlay J.: Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann. Oncol.* 2005, 16, 3, 481-488.
47. Braithwaite A.C., Dale B.M., Boll D.T., Merkle E.M.: Short- and midterm reproducibility of apparent diffusion coefficient measurements at 3.0-T diffusion-weighted imaging of the abdomen. *Radiology* 2009, 250, 2, 459-465.
48. Breeuwsma A.J., Pruijm J., Van den Bergh A.C., Leliveld A.M., Nijman R.J., Dierckx R.A., de Jong I.J.: Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with PSA relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010, 77, 1, 160-164.
49. Brennan P., Silman A.: Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992, 304, 6840, 1491-1494.
50. Brillet P.Y., Paradis V., Brancatelli G., Rangheard A.S., Consigny Y., Plesier A., Durand F., Belghiti J., Sommacale D., Vilgrain V.: Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a prospective study with histopathologic comparison. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2006, 186, 5 Suppl, S296-S305.
51. Bruegel M., Gaa J., Waldt S., Woertler K., Holzapfel K., Kiefer B., Rummeny E.J.: Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echoplanar MRI and five t2-weighted turbo spinecho sequences. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2008, 191, 5, 1421-1429.
52. Bruegel M., Holzapfel K., Gaa J., Woertler K., Waldt S., Kiefer B., Stemmer A., Ganter C., Rummeny E.J.: Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. *Eur. Radiol.* 2008, 18, 3, 477-485.
53. Bruix J., Barrera J.M., Calvet X., Ercilla G., Costa J., Sanchez-Tapias J.M., Ventura M., Vall M., Bruguera M., Bru C.: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989, 2, 8670, 1004-1006.
54. Bruix J., Boix L., Sala M., Llovet J.M.: Focus on hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell.* 2004, 5, 3, 215-219.
55. Bruix J., Llovet J.M.: Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009, 373, 9664, 614-616.
56. Bruix J., Sala M., Llovet J.M.: Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004, 127, 5 Suppl 1, 179-188.
57. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M., Beaugrand M., Lencioni R., Burroughs A.K., Christensen E., Pagliaro L., Colombo M., Rodés J., EASL Panel of Experts on HCC: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J. Hepatol.* 2001, 35, 3, 421-430.
58. Bruix J., Sherman M., Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005, 42, 5, 1209-1236.

59. Bruix J., Sherman M.: Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011, 53, 3, 1020-1022.
60. Burrel M., Llovet J.M., Ayuso C., Iglesias C., Sala M., Miquel R., Caralt T., Ayuso J.R., Solé M., Sanchez M., Brú C., Bruix J., Barcelona Clinic Liver Cancer Group: MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003, 38, 4, 1034-1042.
61. Cabassa P., Donato F., Simeone F., Grazioli L., Romanini L.: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term experience with expandable needle electrodes. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006, 186, 5 Suppl, S316-S321.
62. Cals L., Rixe O., François E., Favre R., Merad L., Deplanque G., Laadem A., Juin P., Bereder J.M., Bernardini D., Herait P.: Dose-finding study of weekly 24-h continuous infusion of 5-fluorouracil associated with alternating oxaliplatin or irinotecan in advanced colorectal cancer patients. *Ann. Oncol.* 2004, 15, 7, 1018-1024.
63. Cassidy J., Scheithauer W., McKendrick J., Kröning H., Nowacki M.P., Seitz J.F., Twelves C., Van Hazel G., Wong A., Díaz-Rubio E., On Behalf Of X-act Study Investigators; Glasgow University, Glasgow, United Kingdom; Vienna University Medical School, Vienna, Austria; Box Hill Hospital, Box Hill, Australia; Städtisches Klinikum, Magdeburg, Germany; Maria-Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center, Warsaw, Poland; CHU Timone, Marseille, France; University of Bradford, Tom Connors Cancer Centre, Bradford, United Kingdom; Mount Hospital Perth & Sir Charles Gairdner, Nedlands, Australia; Tom Baker Cancer Centre, Calgary, AB, Canada; Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, Spain: Capecitabine vs bolus 5-Fluorouracil/leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 14 Suppl., 3509.
64. Castellucci P., Fuccio C., Fanti S.: Influence of trigger PSA and PSA kinetics on ¹¹C-choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J. Nucl. Med.* 2010, 50, 10, 1394-1400.
65. Cha C., Lee F.T. Jr, Rikkens L.F., Niederhuber J.E., Nguyen B.T., Mahvi D.M.: Rationale for the combination of cryoablation with surgical resection of hepatic tumors. *J. Gastrointest. Surg.* 2001, 5, 2, 206-213.
66. Chan J.H., Tsui E.Y., Luk S.H., Fung A.S., Yuen M.K., Szeto M.L., Cheung Y.K., Wong K.P.: Diffusion-weighted MR imaging of the liver: distinguishing hepatic abscess from cystic or necrotic tumor. *Abdom. Imaging* 2001, 26, 2, 161-165.
67. Chan S.L., Mo F.K., Johnson P.J., Hui E.P., Ma B.B., Ho W.M., Lam K.C., Chan A.T., Mok T.S., Yeo W.: New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 3, 446-452.
68. Chang M.H., Chen C.J., Lai M.S., Hsu H.M., Wu T.C., Kong M.S., Liang D.C., Shau W.Y., Chen D.S.: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan

- and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 26, 1855-1859.
69. Charnley R.M., Thomas M., Morris D.L.: Effect of hepatic cryotherapy on serum CEA concentration in patients with multiple inoperable hepatic metastases from colorectal cancer. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1991, 61, 1, 55-58.
70. Charnsangavej C., Clary B., Fong Y., Grothey A., Pawlik T.M., Choti M.A.: Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006, 13, 10, 1261-1268.
71. Chen C.Y., Li C.W., Kuo Y.T., Jaw T.S., Wu D.K., Jao J.C., Hsu J.S., Liu G.C.: Early response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization: choline levels and MR diffusion constants-initial experience. *Radiology* 2006, 239, 2, 448-456.
72. Chen H.L., Chang M.H., Ni Y.H., Hsu H.Y., Lee P.I., Lee C.Y., Chen D.S.: Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996, 276, 11, 906-908.
73. Chen M.S., Li J.Q., Zheng Y., Guo R.P., Liang H.H., Zhang Y.Q., Lin X.J., Lau W.Y.: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2006, 243, 3, 321-328.
74. Chenevert T.L., Brunberg J.A., Pipe J.G.: Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology* 1990, 177, 2, 401-405.
75. Chenevert T.L., Stegman L.D., Taylor J.M., Robertson P.L., Greenberg H.S., Rehemtulla A., Ross B.D.: Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 92, 24, 2029-2036.
76. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., Luo R., Feng J., Ye S., Yang T.S., Xu J., Sun Y., Liang H., Liu J., Wang J., Tak W.Y., Pan H., Burock K., Zou J., Voliotis D., Guan Z.: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009, 10, 1, 25-34.
77. Cheng B.Q., Jia C.Q., Liu C.T., Fan W., Wang Q.L., Zhang Z.L., Yi C.H.: Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008, 299, 14, 1669-1677.
78. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., Gascoyne R.D., Specht L., Horning S.J., Coiffier B., Fisher R.I., Hagenbeek A., Zucca E., Rosen S.T., Stroobants S., Lister T.A., Hoppe R.T., Dreyling M., Tobinai K., Vose J.M., Connors J.M., Federico M., Diehl V.: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 5, 579-586.
79. Chiche L.: When is first-line resection of hepatic metastases indicated?, *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2003, 27, 2, B11-B13, B41-B61.
80. Cho Y.K., Kim Y., Rhim H.: Pitfalls in the radiological and pathological correlation of tumour response rates of hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation. *J. Clin. Pathol.* 2009, 62, 12, 1071-1073.
81. Choi D., Lim H.K., Rhim H., Kim Y.S., Lee W.J., Paik S.W., Koh K.C., Lee J.H., Choi M.S., Yoo B.C.: Percutaneous radiofrequency ablation for early-

- stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur. Radiol.* 2007, 17, 3, 684-692.
82. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C., Macapinlac H.A., Burgess M.A., Patel S.R., Chen L.L., Podoloff D.A., Benjamin R.S.: Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 13, 1753-1759.
83. Choi S.H., Chung J.W., Kim H.C., Baek J.H., Park C.M., Jun S., Kim M.U., Lee E.S., Cho H.R., Jae H.J., Lee W., Park J.H.: The role of perfusion CT as a follow-up modality after transcatheter arterial chemoembolization: an experimental study in a rabbit model. *Invest. Radiol.* 2010, 45, 7, 427-436.
84. Choti M.A., Sitzmann J.V., Tiburi M.F., Sumetchotimetha W., Rangsri R., Schulick R.D., Lillemoe K.D., Yeo C.J., Cameron J.L.: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann. Surg.* 2002, 235, 6, 759-766.
85. Chow D.H., Sinn L.H., Ng K.K., Lam C.M., Yuen J., Fan S.T., Poon R.T.: Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumors: a comparative study. *J. Surg. Oncol.* 2006, 94, 7, 565-571.
86. Cieszanowski A., Gołębowski M., Maj E., Pruszyński B., Grodzicki M., Jaworski M., Rowiński O., Krawczyk M.: Evaluation of the usefulness of the liver-specific contrast agent Teslascan (Mn-DPDP) in the detection of focal lesions of the liver. *Pol. J. Radiol.* 2006, 71, 2, 62-69.
87. Cieszanowski A., Szeszkowski W., Goleniowski M., Bielecki D.K., Grodzicki M., Pruszyński B.: Discrimination of benign from malignant hepatic lesion based on their T2-relaxation times calculated from moderately T2-weighted turbo SE sequence. *Eur. Radiol.* 2002, 12, 9, 2273-2279.
88. Cioni D., Lencioni R., Rossi S., Garbagnati F., Donati F., Crocetti L., Bartolozzi C.: Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: using contrast-enhanced harmonic power doppler sonography to assess treatment outcome. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2001, 177, 4, 783-788.
89. Coenegrachts K., Delanote J., Ter Beek L., Haspelslagh M., Bipat S., Stoker J., Van Kerkhove F., Steyaert L., Rigauts H., Casselman J.W.: Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot diffusion-weighted echoplanar and single-shot T2 weighted turbo spin echo techniques. *Br. J. Radiol.* 2007, 80, 955, 524-531.
90. Coenegrachts K., Matos C., Ter Beek L., Metens T., Haspelslagh M., Bipat S., Stoker J., Rigauts H.: Focal liver lesion detection and characterization: comparison of non-contrast enhanced and SPIO-enhanced diffusion-weighted single-shot spin echo echo planar and turbo spin echo T2-weighted imaging. *Eur. J. Radiol.* 2008, 72, 3, 432-439.
91. Colagrande S., Belli G., Politi L.S., Mannelli L., Pasquinelli F., Villari N.: The influence of diffusion- and relaxation-related factors on signal intensity: an introductory guide to magnetic resonance diffusion-weighted imaging studies. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2008, 32, 3, 463-474.
92. Colli A., Fraquelli M., Casazza G., Massironi S., Colucci A., Conte D., Duca P.: Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-

- fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2006, 101, 3, 513-523.
93. Couinaud C.: Anatomic principles of left and right regulated hepatectomy: technics. *J. Chir. (Paris)* 1954, 70, 12, 933-966.
94. Cui Y., Zhang X.P., Sun Y.S., Tang L., Shen L.: Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology* 2008, 248, 3, 894-900.
95. Cunningham D., Humblet Y., Siena S., Khayat D., Bleiberg H., Santoro A., Bets D., Mueser M., Harstrick A., Verslype C., Chau I., Van Cutsem E.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 4, 337-345.
96. Curley S.A., Izzo F., Delrio P., Ellis L.M., Granchi J., Vallone P., Fiore F., Pignata S., Daniele B., Cremona F.: Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann. Surg.* 1999, 230, 1, 1-8.
97. Curley S.A., Marra P., Beaty K., Ellis L.M., Vauthey J.N., Abdalla E.K., Scaife C., Raut C., Wolff R., Choi H., Loyer E., Vallone P., Fiore F., Scordino F., De Rosa V., Orlando R., Pignata S., Daniele B., Izzo F.: Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann. Surg.* 2004, 239, 4, 450-458.
98. Curley S.A.: Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Oncologist* 2001, 6, 1, 14-23.
99. Damon B.M., Ding Z., Anderson A.W., Freyer A.S., Gore J.C.: Validation of diffusion tensor MRI-based muscle fiber tracking. *Magn. Reson. Med.* 2002, 48, 1, 97-104.
100. Dancy J.E., Shepherd F.A., Paul K., Sniderman K.W., Houle S., Gabrys J., Hendler A.L., Goin J.E.: Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic ⁹⁰Y-microspheres. *J. Nucl. Med.* 2000, 41, 10, 1673-1681.
101. De Jong I., Pruijm J., Elsinga P.H., Vaalburg W., Mensink H.J.: ¹¹C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur. Urol.* 2003, 44, 1, 32-38.
102. Deng J., Miller F.H., Rhee T.K., Sato K.T., Mulcahy M.F., Kulik L.M., Salem R., Omary R.A., Larson A.C.: Diffusion-weighted MR imaging for determination of hepatocellular carcinoma response to yttrium-90 radioembolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006, 17, 7, 1195-1200.
103. Deng J., Rhee T.K., Sato K.T., Salem R., Haines K., Paunesku T., Mulcahy M.F., Miller F.H., Omary R.A., Larson A.C.: In vivo diffusion-weighted imaging of liver tumor necrosis in the VX2 rabbit model at 1.5 Tesla. *Invest. Radiol.* 2006, 41, 4, 410-414.
104. DeVries A.F., Kremser C., Hein P.A., Griebel J., Krezcy A., Ofner D., Pfeiffer K.P., Lukas P., Judmaier W.: Tumor microcirculation and diffusion predict therapy outcome for primary rectal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 56, 4, 958-965.
105. Dong B.W., Liang P., Yu X.L., Yu D.J., Zhang J., Feng L., Cheng Z.G., Wang Y., Wang Z.L.: Long-term results of percutaneous sonographically-

- guided microwave ablation therapy of early-stage hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006, 86, 12, 797-800.
106. Dong Q., Welsh R.C., Chenevert T.L., Carlos R.C., Maly-Sundgren P., Gomez-Hassan D.M., Mukherji S.K.: Clinical applications of diffusion tensor imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2004, 19, 1, 6-18.
 107. Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D., Navarro M., James R.D., Karasek P., Jandik P., Iveson T., Carmichael J., Alakl M., Gruia G., Awad L., Rougier P.: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000, 355, 9209, 1041-1047.
 108. Dromain C., de Baere T., Elias D., Kuoch V., Ducreux M., Boige V., Petrow P., Roche A., Sigal R.: Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology* 2002, 223, 1, 255-262.
 109. Drop A.: Konwencjonalna dynamiczna tomografia komputerowa zmian ogniskowych wątroby: badania nad optymalnym protokołem aplikacji środka cieniującego. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna w Lublinie, I Zakład Radiologii Lekarskiej, Lublin 1996.
 110. Dudeck O., Zeile M., Pink D., Pech M., Tunn P.U., Reichardt P., Ludwig W.D., Hamm B.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging allows monitoring of anticancer treatment effects in patients with soft-tissue sarcomas. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008, 27, 5, 1109-1113.
 111. Dudeck O., Zeile M., Wybranski C., Schulmeister A., Fischbach F., Pech M., Wieners G., Rühl R., Grosser O., Amthauer H., Ricke J.: Early prediction of anticancer effects with diffusion-weighted MR imaging in patients with colorectal liver metastases following selective internal radiotherapy. *Eur. Radiol.* 2010, 20, 11, 2699-2706.
 112. Dzierżanowski R.: Słownik chronologiczny dziejów medycyny i farmacji. PZWL, Warszawa 1983.
 113. Dzik-Jurasz A., Domenig C., George M., Wolber J., Padhani A., Brown G., Doran S.: Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *Lancet* 2002, 360, 9329, 307-308.
 114. Eichler A.F., Batchelor T.T., Henson J.W.: Diffusion and perfusion imaging in subacute neurotoxicity following high-dose intravenous methotrexate. *Neuro Oncol.* 2007, 9, 3, 373-377.
 115. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 2009, 45, 2, 228-247.
 116. Elias D., Liberale G., Vernerey D., Pocard M., Ducreux M., Boige V., Malka D., Pignon J.P., Lasser P.: Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when respectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann. Surg. Oncol.* 2005, 12, 11, 900-909.
 117. El-Serag H.B., Davila J.A., Petersen N.J., McGlynn K.A.: The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann. Intern. Med.* 2003, 139, 1, 817-823.

118. El-Serag H.B., Davila J.A.: Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004, 39, 3, 798-803.
119. Eschmann S.M., Friedel G., Paulsen F., Reimold M., Hehr T., Budach W., Langen H.J., Bares R.: 18F-FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007, 34, 4, 463-471.
120. Esteves F.P., Schuster D.M., Halkar R.K.: Gastrointestinal tract malignancies and positron emission tomography: an overview. *Semin. Nucl. Med.* 2006, 36, 2, 169-181.
121. Eubank W.B., Mankoff D.A.: Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin. Nucl. Med.* 2005, 35, 2, 84-99.
122. Facey K., Bradbury I., Laking G., Payne E.: Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol. Assess.* 2007, 11(44): III-IV, XI-267.
123. Faivre S., Bouattour M., Raymond E.: Novel molecular therapies in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2011, 31, 1, 151-160.
124. Fenlon H., Tello R., deCarvalho V. et al.: Signal characteristics of focal liver lesions on double echo T2-weighted conventional spin echo MRI: observer performance versus quantitative measurement of T2 relaxation times. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000, 24, 2, 204-211.
125. Fiebrich H.B., Brouwers A.H., Kerstens M.N., Pijl M.E., Kema I.P., De Jong J.R., Jager P.L., Elsinga P.H., Dierckx R.A., Van der Wal J.E., Sluiter W.J., De Vries E.G., Links T.P.: 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, 10, 3922-3930.
126. Figueras J., Valls C., Rafecas J., Fabregat J., Ramos E., Jaurrieta E.: Resection rates and effect of postoperative chemotherapy on survival after colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2001, 88, 7, 980-985.
127. Finlay I.G., Seifert J.K., Stewart G.J., Morris D.L.: Resection with cryotherapy of colorectal hepatic metastases has the same survival as hepatic resection alone. *Eur J Surg Oncol.* 2000, 26, 3, 199-202.
128. Fischer B.M., Mortensen J., Hojgaard L.: Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol.* 2001, 2, 11, 659-666.
129. Fischer B.M., Mortensen J.: The future in diagnosis and staging of lung cancer: positron emission tomography. *Respiration* 2006, 73, 3, 267-276.
130. Fischer K., Gedroyc W., Jolesz F.A.: Focused ultrasound as a local therapy for liver cancer. *Cancer J.* 2010, 16, 2, 118-124.
131. Fletcher J.W., Djulbegovic B., Soares H.P., Siegel B.A., Lowe V.J., Lyman G.H., Coleman R.E., Wahl R., Paschold J.C., Avril N., Einhorn L.H., Suh W.W., Samson D., Delbeke D., Gorman M., Shields A.F.: Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J. Nucl. Med.* 2008, 49, 3, 480-508.

132. 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, 1311-1319.
133. Fontaine G., Frank R., Tonet J., Rougier I., Farenq G., Grosgeat Y.: Treatment of rhythm disorders by endocardial fulguration. *Am. J. Cardiol.* 1989, 64, 20, 83J-86J.
134. Fontana R.J., Hamidullah H., Nghiem H., Greenson J.K., Hussain H., Marrero J., Rudich S., McClure L.A., Arenas J.: Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002, 8, 12, 1165-1174.
135. Forner A., Ayuso C., Varela M., Rimola J., Hessheimer A.J., de Lope C.R., Reig M., Bianchi L., Llovet J.M., Bruix J.: Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009, 115, 3, 616-623.
136. Forner A., Reig M., Bruix J.: Treatment algorithm and loco-regional therapies for hepatocellular carcinoma. *EASL Postgraduated Course Liver Tumours. Copenhagen 2009*, 32-35.
137. Forner A., Reig M.E., de Lope C.R., Bruix J.: Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin. Liver Dis.* 2010, 30, 1, 61-74.
138. Forns X., Bataller R.: Can we identify liver fibrosis in HCV-infected patients without a liver biopsy? *Curr. Hepat. Rep.* 2003, 2, 145-151.
139. Frericks B.B., Loddenkemper C., Huppertz A., Valdeig S., Stroux A., Seja M., Wolf K.J., Albrecht T.: Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009, 193, 4, 1053-1060.
140. Frieser M., Kiesel J., Lindner A., Bernatik T., Haensler J.M., Janka R., Hahn E.G., Strobel D.: Efficacy of contrast-enhanced US versus CT or MRI for the therapeutic control of percutaneous radiofrequency ablation in the case of hepatic malignancies. *Ultraschall Med.* 2011, 32, 2, 148-153.
141. Furihata T., Sawada T., Kita J., Iso Y., Kato M., Rokkaku K., Shimoda M., Kubota K.: Serum alpha-fetoprotein level per tumor volume reflects prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2008, 55, 86-87, 1705-1709.
142. Gandon Y., Guyader D., Heautot J.H., Reda M.I., Yaouang J., Buhe T., Brisot P., Carsin M., Deugnier Y.: Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994, 193, 2, 533-538.
143. Garcea G., Lloyd T.D., Aylott C., Maddern G., Berry D.P.: The emergent role of focal liver ablation techniques in the treatment of primary and secondary liver tumours. *Eur. J. Cancer* 2003, 39, 15, 2150-2164.
144. Garnett E.S., Firnau G., Nahmias C.: Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 1983, 305, 5930, 137-138.
145. Gatta G., Capocaccia R., Sant M., Bell C.M., Coebergh J.W., Damhuis R.A., Faivre J., Martinez-Garcia C., Pawlega J., Ponz de Leon M., Pottier D., Raverdy N., Williams E.M., Berrino F.: Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *Gut* 2000, 47, 4, 533-538.

146. Gayowski T.J., Iwatsuki S., Madariaga J.R., Todo S., Irish W., Starzl T.E.: Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*. 1994, 116, 4, 703-710.
147. Geschwind J.F., Ramsey D.E., Cleffken B., van der Wal B.C., Kobeiter H., Juluru K., Hartnell G.G., Choti M.A.: Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors: effects of embolization protocol on injectable volume of chemotherapy and subsequent arterial patency. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2003, 26, 2, 111-117.
148. Ghanamah M., Berber E., Siperstein A.: Pattern of carcinoembryonic antigen drop after laparoscopic radiofrequency ablation of liver metastasis from colorectal carcinoma. *Cancer* 2006, 107, 1, 149-153.
149. Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R., Le Bail N., Faggiuolo R., Focan C., Chollet P., Llory J.F., Letourneau Y., Coudert B., Bertheaut-Cvitkovic F., Larregain-Fournier D., Le Rol A., Walter S., Adam R., Misset J.L., Lévi F.: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18, 1, 136-147.
150. Gillams A.R., Lees W.R.: Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2009, 19, 5, 1206-1213.
151. Gillams A.R., Lees W.R.: The importance of large vessel proximity in thermal ablation of liver tumours. *Radiology* 1999, 213, suppl., 123.
152. Gillams A.R.: The use of radiofrequency in cancer. *Br. J. Cancer* 2005, 92, 10, 1825-1829.
153. Gold P., Freedman S.O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.* 1965, 121, 439-462.
154. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F., Fuchs C.S., Ramanathan R.K., Williamson S.K., Findlay B.P., Pitot H.C., Alberts S.R.: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 1, 23-30.
155. Goldberg S.N., Charboneau J.W., Dodd G.D. 3rd, Dupuy D.E., Gervais D.A., Gillams A.R., Kane R.A., Lee F.T. Jr, Livraghi T., McGahan J.P., Rhim H., Silverman S.G., Solbiati L., Vogl T.J., Wood B.J.: Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology* 2003, 228, 2, 335-345.
156. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Compton C.C., Mueller P.R., Tanabe K.K.: Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000, 88, 11, 2452-2463.
157. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Dawson S.L., Rittman W.J., Mueller P.R., Rosenthal D.I.: Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad. Radiol.* 1995, 2, 5, 399-404.
158. Goldberg S.N., Grassi C.J., Cardella J.F., Charboneau J.W., Dodd G.D. 3rd, Dupuy D.E., Gervais D., Gillams A.R., Kane R.A., Lee F.T. Jr, Livraghi T., McGahan J., Phillips D.A., Rhim H., Silverman S.G.; Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee; International Working

- Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology* 2005, 235, 3, 728-739.
159. Goldberg S.N.: Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur. J. Ultrasound* 2001, 13, 2, 129-147.
160. Goldin R.D., Goldin J.G., Burt A.D., Dhillon P.A., Hubscher S., Wyatt J., Patel N.: Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J. Hepatol.* 1996, 25, 5, 649-654.
161. Golfieri R., Renzulli M., Lucidi V., Corcioni B., Trevisani F., Bolondi L.: Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur. Radiol.* 2011, 21, 6, 1233-1242.
162. Goshima S., Kanematsu M., Kondo H., Yokoyama R., Tsuge Y., Shiratori Y., Onozuka M., Moriyama N.: Evaluating local hepatocellular carcinoma recurrence post-transcatheter arterial chemoembolization: is diffusion-weighted MRI reliable as an indicator? *J. Magn. Reson. Imaging* 2008, 27, 4, 834-839.
163. Gourtsoyianni S., Papanikolaou N., Yarmenitis S., Maris T., Karantanis A., Gourtsoyiannis N.: Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. *Eur. Radiol.* 2008, 18, 3, 486-492.
164. Gravante G., Overton J., Sorge R., Bhardwaj N., Metcalfe M.S., Lloyd D.M., Dennison A.R.: Radiofrequency ablation versus resection for liver tumours: an evidence-based approach to retrospective comparative studies. *J. Gastrointest. Surg.* 2011, 15, 2, 378-387.
165. Grazioli L., Bondioni M.P., Faccioli N., Gambarini S., Tinti R., Schneider G., Kirchin M.: Solid focal liver lesions: dynamic and late enhancement patterns with the dual phase contrast agent gadobenate dimeglumine. *J. Gastrointest Cancer* 2011, 41, 4, 221-232.
166. Grazioli L., Olivetti L., Fugazzola C., Benetti A., Stanga C., Dettori E., Gallo C., Matricardi L., Giacobbe A., Chiesa A.: The pseudocapsule in hepatocellular carcinoma: correlation between dynamic MR imaging and pathology. *Eur. Radiol.* 1999, 9, 1, 62-67.
167. Gressner A.M., Bachem M.G.: Cellular sources of noncollagenous matrix proteins: role of fat-storing cells in fibrogenesis. *Semin. Liver Dis.* 1990, 10, 1, 30-46.
168. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.J.: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 7, 1209-1214.
169. Guglielmi A., Ruzzenente A., Valdegamberi A., Pachera S., Campagnaro T., D'Onofrio M., Martone E., Nicoli P., Iacono C.: Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J. Gastrointest Surg.* 2008, 12, 1, 192-198.
170. Guiu B., Cercueil J.P.: Liver diffusion-weighted MR imaging: the tower of Babel? *Eur. Radiol.* 2011, 21, 3, 463-467.

171. Guo Y., Cai Y.Q., Cai Z.L., Gao Y.G., An N.Y., Ma L., Mahankali S., Gao J.H.: Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2002, 16, 2, 172-178.
172. Haller D.G., Catalano P.J., Macdonald J.S., O'Rourke M.A., Frontiera M.S., Jackson D.V., Mayer R.J.: Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Inter-group 0089. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 34, 8671-8678.
173. Hammerstingl R., Huppertz A., Breuer J., Balzer T., Blakeborough A., Carter R., Fusté L.C., Heinz-Peer G., Judmaier W., Laniado M., Manfredi R.M., Mathieu D.G., Müller D., Mortele K., Reimer P., Reiser M.F., Robinson P.J., Shamsi K., Strotzer M., Taupitz M., Tombach B., Valeri G., Van Beers B.E., Vogl T.J., European EOB-study group: Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur. Radiol.* 2008, 18, 3, 457-467.
174. Hamstra D.A., Rehemtulla A., Ross B.D.: Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 26, 4104-4109.
175. Hanna N.N.: Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies. *Clin Colorectal Cancer* 2004, 4, 2, 92-100.
176. Harrison L., Blackwell K.: Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *Oncologist* 2004, 9 Suppl 5, 31-40.
177. Harrison L.E., Koneru B., Baramipour P., Fisher A., Barone A., Wilson D., Dela Torre A., Cho K.C., Contractor D., Korogodsky M.: Locoregional recurrences are frequent after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2003, 197, 5, 759-764.
178. Harry V.N., Semple S.I., Parkin D.E., Gilbert F.J.: Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncol.* 2010, 11, 1, 92-102.
179. Hasegawa K., Makuuchi M., Takayama T., Kokudo N., Arii S., Okazaki M., Okita K., Omata M., Kudo M., Kojiro M., Nakanuma Y., Takayasu K., Monden M., Matsuyama Y., Ikai I.: Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J. Hepatol.* 2008, 49, 4, 589-594.
180. Havrilesky L.J., Kulasingam S.L., Matchar D.B., Myers E.R.: FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005, 97, 1, 183-191.
181. Hayashida Y., Yakushiji T., Awai K., Katahira K., Nakayama Y., Shimomura O., Kitajima M., Hirai T., Yamashita Y., Mizuta H.: Monitoring therapeutic responses of primary bone tumors by diffusion-weighted image: Initial results. *Eur. Radiol.* 2006, 16, 12, 2637-2643.
182. Herneth A.M., Guccione S., Bednarski M.: Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *Eur. J. Radiol.* 2003, 45, 3, 208-213.
183. Heslin M.J., Medina-Franco H., Parker M., Vickers S.M., Aldrete J., Urist M.M.: Colorectal hepatic metastases: resection, local ablation, and hepatic

- artery infusion pump are associated with prolonged survival. *Arch. Surg.* 2001, 136, 3, 318-323.
184. Hicks R.J., Rischin D., Fisher R., Binns D., Scott A.M., Peters L.J.: Utility of FMISO PET in advanced head and neck cancer treated with chemoradiation incorporating a hypoxia-targeting chemotherapy agent. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2005, 32, 12, 1384-1391.
185. Hildebrand P., Kleemann M., Roblick U.J., Mirow L., Birth M., Leibecke T., Bruch H.P.: Radiofrequency-ablation of unresectable primary and secondary liver tumors: results in 88 patients. *Langenbecks Arch. Surg.* 2006, 391, 2, 118-123.
186. Hiraoka A., Horiike N., Yamashita Y., Koizumi Y., Doi K., Yamamoto Y., Hasebe A., Ichikawa S., Yano M., Miyamoto Y., Ninomiya T., Otomi Y., Kokame M., Iwamura T., Ishimaru Y., Sogabe I., Kashihara K., Nishiura S., Ootani H., Takamura K., Kawasaki H.: Efficacy of radiofrequency ablation therapy compared to surgical resection in 164 patients in Japan with single hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm, along with report of complications. *Hepatogastroenterology* 2008, 55, 88, 2171-2174.
187. Hoffman R.M.: Altered methionine metabolism, DNA methylation and oncogenic expression in carcinogenesis. *Biochem. Biophys. Acta* 1984, 738, 1-2, 49-87.
188. Hori T., Nagata K., Hasuike S., Onaga M., Motoda M., Moriuchi A., Iwakiri H., Uto H., Kato J., Ido A., Hayashi K., Tsubouchi H.: Risk factors for the local recurrence of hepatocellular carcinoma after a single session of percutaneous radiofrequency ablation. *J. Gastroenterol.* 2003, 38, 10, 977-981.
189. Huang A., McCall J.M., Weston M.D., Mathur P., Quinn H., Henderson D.C., Allen-Mersh T.G.: Phase I study of percutaneous cryotherapy for colorectal liver metastasis. *Br. J. Surg.* 2002, 89, 3, 303-310.
190. Huang G.T., Lee P.H., Tsang Y.M., Lai M.Y., Yang P.M., Hu R.H., Chen P.J., Kao J.H., Sheu J.C., Lee C.Z., Chen D.S.: Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg.* 2005, 242, 1, 36-42.
191. Huebner R.H., Park K.C., Shepherd J.E., Schwimmer J., Czernin J., Phelps M.E., Gambhir S.S.: A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J. Nucl. Med.* 2000, 41, 7, 1177-1189.
192. Humphries P.D., Sebire N.J., Siegel M.J., Olsen Ø.E.: Tumors in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. *Radiology* 2007, 245, 3, 848-854.
193. Huppertz A., Balzer T., Blakeborough A., Breuer J., Giovagnoni A., Heinz-Peer G., Laniado M., Manfredi R.M., Mathieu D.G., Mueller D., Reimer P., Robinson P.J., Strotzer M., Taupitz M., Vogl T.J.: Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004, 230, 1, 266-275.
194. Hur H., Ko Y.T., Min B.S., Kim K.S., Choi J.S., Sohn S.K., Cho C.H., Ko H.K., Lee J.T., Kim N.K.: Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am. J. Surg.* 2009, 197, 6, 728-736.

195. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A., Griffing S., Holmgren E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers B., Ross R., Kabbinavar F.: Bevacuzimab plus irinotecan, fluorouracil and leukovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 23, 2335-2342.
196. Hussain S.M., De Becker J., Hop W.C., Dwarkasing S., Wielopolski P.A.: Can a single-shot black-blood T2-weighted spin-echo echo-planar imaging sequence with sensitivity encoding replace the respiratory-triggered turbo spin-echo sequence for the liver? An optimization and feasibility study. *J. Magn. Reson. Imaging* 2005, 21, 3, 219-229.
197. Hussain S.M., Zondervan P.E., IJzermans J.N., Schalm S.W., de Man R.A., Krestin G.P.: Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002, 22, 5, 1023-1036.
198. Hutchings M., Eigtved AI., Specht L.: FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004, 52, 1, 19-32.
199. Huwart L., Sempoux C., Salameh N., Jamart J., Annet L., Sinkus R., Peeters F., ter Beek L.C., Horsmans Y., Van Beers B.E.: Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology* 2007, 245, 2, 458-466.
200. Hwang K.H., Choi D.J., Lee S.Y., Lee M.K., Choe W.: Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [(11)C]acetate and [(18)F]FDG PET/CT: A preliminary study. *Appl. Radiat. Isot.* 2009, 67, 7-8, 1195-1198.
201. Ichikawa T., Haradome H., Hachiya J., Nitatori T., Araki T.: Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1998, 170, 2, 397-402.
202. Ikai I., Arai S., Kojiro M., Ichida T., Makuuchi M., Matsuyama Y., Nakanuma Y., Okita K., Omata M., Takayasu K., Yamoka Y.: Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004, 101, 4, 796-802.
203. Ikeda K., Seki T., Umehara H., Inokuchi R., Tamai T., Sakaida N., Uemura Y., Kamiyama Y., Okazaki K.: Clinicopathologic study of small hepatocellular carcinoma with microscopic satellite nodules to determine the extent of tumor ablation by local therapy. *Int. J. Oncol.* 2007, 31, 3, 485-491.
204. Ikoma J., Kaito M., Ishihara T., Nakagawa N., Kamei A., Fujita N., Iwasa M., Tamaki S., Watanabe S., Adachi Y.: Early diagnosis of hepatocellular carcinoma using a sensitive assay for serum des-gamma-carboxy prothrombin: a prospective study. *Hepatogastroenterology* 2002, 49, 43, 235-238.
205. Ippolito D., Bonaffini P.A., Ratti L., Antolini L., Corso R., Fazio F., Sironi S.: Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: dynamic perfusion-CT in the assessment of residual tumor. *World J. Gastroenterol.* 2010, 16, 47, 5993-6000.
206. Isasi C.R., Lu P., Blaufox M.D.: A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005, 104, 1066-1074.
207. Ito K., Fujita T., Shimizu A., Koike S., Sasaki K., Matsunaga N., Hibino S., Yuhara M.: Multiarterial phase dynamic MRI of small early enhancing he-

- patic lesions in cirrhosis or chronic hepatitis: differentiating between hypervascular hepatocellular carcinomas and pseudolesions. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004, 183, 3, 699-705.
208. Ito K., Mitchell D., Outwater E.K., Szklaruk J., Sadek A.G.: Hepatic lesions: discrimination of nonsolid, benign lesions from solid, malignant lesions with heavily T2-weighted fast spin echo MR imaging. *Radiology* 1997, 204, 3, 720-737.
209. Iwata Y., Shiomi S., Sasaki N., Jomura H., Nishiguchi S., Seki S., Kawabe J., Ochi H.: Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. *Ann. Nucl. Med.* 2000, 14, 2, 121-126.
210. Jaeck D.: The significance of hepatic pedicle lymph node metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. *Ann. Surg. Oncol.* 2003, 10, 9, 1007-1011.
211. Jaffe B.M., Donegan W.L., Watson F., Spratt J.S. Jr: Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases, *Surg. Gynecol. Obstet.* 1968, 127, 1, 1-11.
212. Jamison R.L., Donohue J.H., Nagorney D.M., Rosen C.B., Harmsen W.S., Ilstrup D.M.: Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch. Surg.* 1997, 132, 5, 505-511.
213. Jerusalem G., Hustinx R., Beguin Y., Fillet G.: Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin. Nucl. Med.* 2005, 35, 3, 186-196.
214. Jiang Z.X., Peng W.J., Li W.T., Tang F., Liu S.Y., Qu X.D., Wang J.H., Lu H.F.: Effect of b value on monitoring therapeutic response by diffusion-weighted imaging. *World J. Gastroenterol.* 2008, 14, 38, 5893-5899.
215. Johnston K.C., Wagner D.P., Wang X.Q., Newman G.C., Thijs V., Sen S., Warach S.: Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? *Stroke* 2007, 38, 6, 1820-1825.
216. Jones C., Badger S.A., Ellis G.: The role of microwave ablation in the management of hepatic colorectal metastases. *Surgeon* 2011, 9, 1, 33-37.
217. Jordan B.F., Runquist M., Raghunand N., Baker A., Williams R., Kirkpatrick L., Powis G., Gillies R.J.: Dynamic contrast-enhanced and diffusion MRI show rapid and dramatic changes in tumor microenvironment in response to inhibition of HIF-1alpha using PX-478. *Neoplasia* 2005, 7, 5, 475-485.
218. Justesen D.R., Guy A.W.: Arsène Jacques d'Arsonval: a brief history. *Bioelectromagnetics* 1985, 6, 2, 111-114.
219. Kakite S., Fujii S., Nakamatsu S., Kanasaki Y., Yamashita E., Matsusue E., Ouchi Y., Kaminou T., Tokunaga S., Koda M., Ogawa T.: Usefulness of administration of SPIO prior to RF ablation for evaluation of the therapeutic effect: An experimental study using miniature pigs. *Eur. J. Radiol.* 2011, 78, 2, 282-286.
220. Kamaya A., Maturen K.E., Tye G.A., Liu Y.I., Parti N.N., Desser T.S.: Hypervascular liver lesions. *Semin. Ultrasound CT MR* 2009, 30, 5, 387-407.
221. Kamel I.R., Bluemke D.A., Eng J., Liapi E., Messersmith W., Reyes D.K., Geschwind J.F.: The role of functional MR imaging in the assessment of tu-

- mor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006, 17, 3, 505-512.
222. Kamel I.R., Bluemke D.A., Ramsey D., Abusedera M., Torbenson M., Eng J., Szarf G., Geschwind J.F.: Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003, 181, 3, 708-710.
223. Kamel I.R., Liapi E., Reyes D.K., Zahurak M., Bluemke D.A., Geschwind J.F.: Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging. *Radiology* 2009, 250, 2, 466-473.
224. Kamel I.R., Reyes D.K., Liapi E., Bluemke D.A., Geschwind J.F.: Functional MR imaging assessment of tumor response after 90Y microsphere treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2007, 18, 1 Pt 1, 49-56.
225. Kandpal H., Sharma R., Madhusudhan K.S., Kapoor K.S.: Respiratory-triggered versus breath-hold diffusion-weighted MRI of liver lesions: comparison of image quality and apparent diffusion coefficient values. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009, 192, 4, 915-22.
226. Kane R.A.: Ultrasound-Guided Hepatic Cryosurgery for Tumor Ablation. *Semin. Intervent. Radiol.* 1993, 10, 2, 132-142.
227. Kanematsu T., Inokuchi K., Sugimachi K., Furuta T., Sonoda T., Tamura S., Hasuo K.: Selective effects of Lipiodolized antitumor agents. *J. Surg. Oncol.* 1984, 25, 3, 218-226.
228. Karoni M., Penna C., Amin-Hashem M., Mitry E., Benoist S., Franc B., Rougier P., Nordlinger B.: Influence of preoperative chemotherapy on risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2006, 243, 1, 1-7.
229. Karwacki J.H., Nawrot I., Skalski A., Woźniewicz B.: Termoablacja prądem wysokiej częstotliwości – zastosowanie kliniczne. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006, 15, 1, 153-156.
230. Kasamon Y.L., Jones R.J., Wahl R.L.: Integrating PET and PET/CT into the risk-adapted therapy of lymphoma. *J. Nucl. Med.* 2007, 48, Suppl. 1, 19S-27S.
231. Katoh H., Yamashita K., Kokuba Y., Satoh T., Ozawa H., Hatate K., Ihara A., Nakamura T., Onosato W., Watanabe M.: Surgical resection of stage IV colorectal cancer and prognosis. *World J. Surg.* 2008, 32, 6, 1130-1137.
232. Keating G.M.: Panitumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs.* 2010, 70, 8, 1059-1078.
233. Kennedy A.S., Nutting C., Coldwell D., Gaiser J., Drachenberg C.: Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 60, 5, 1552-1563.
234. 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.
235. Khan N.A., Baerlocher M.O., Owen R.J., Ho S., Kachura J.R., Kee S.T., Liu D.M.: Ablative technologies in the management of patients with primary and

- secondary liver cancer: an overview. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2010, 61, 4, 217-222.
236. Khankan A.A., Murakami T., Onishi H., Matsushita M., Iannaccone R., Aoki Y., Tono T., Kim T., Hori M., Osuga K., Passariello R., Nakamura H.: Hepatocellular carcinoma treated with radio frequency ablation: an early evaluation with magnetic resonance imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008, 27, 3, 546-551.
237. Kim K.W., Lee J.M., Choi B.I.: Assessment of the treatment response of HCC. *Abdom. Imaging* 2011, 36, 3, 300-314.
238. Kim K.W., Lee J.M., Kim J.H., Klotz E., Kim H.C., Han J.K., Choi B.I.: CT color mapping of the arterial enhancement fraction of VX2 carcinoma implanted in rabbit liver: comparison with perfusion CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011, 196, 1, 102-108.
239. Kim K.W., Lee J.M., Klotz E., Park H.S., Lee D.H., Kim J.Y., Kim S.J., Kim S.H., Lee J.Y., Han J.K., Choi B.I.: Quantitative CT color mapping of the arterial enhancement fraction of the liver to detect hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2009, 250, 2, 425-434.
240. Kim M.J., Kim J.H., Chung J.J., Park M.S., Lim J.S., Oh Y.T.: Focal hepatic lesions: detection and characterization with combination gadolinium- and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2003, 228, 3, 719-726.
241. Kim S., Chung J.K., Im S.H., Jeong J.M., Lee D.S., Kim D.G., Jung H.W., Lee M.C.: ¹¹C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with ¹⁸F-FDG PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2005, 32, 1, 52-59.
242. Kim S.H., Kim S.H., Lee J., Kim M.J., Jeon Y.H., Park Y., Choi D., Lee W.J., Lim H.K.: Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009, 192, 6, 1675-1681.
243. Kim S.K., Lim H.K., Kim Y.H., Lee W.J., Lee S.J., Kim S.H., Lim J.H., Kim S.A.: Hepatocellular carcinoma treated with radio-frequency ablation: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003, 23, 1, 107-121.
244. Kim S.Y., Lee S.S., Byun J.H., Park S.H., Kim J.K., Park B., Kim N., Lee M.G.: Malignant hepatic tumors: short-term reproducibility of apparent diffusion coefficients with breath-hold and respiratory-triggered diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2010, 255, 3, 815-823.
245. Kim T., Hori M., Onishi H.: Liver masses with central or eccentric scar. *Semin. Ultrasound CT MR* 2009, 30, 5, 418-425.
246. Kim T., Murakami T., Takahashi S., Hori M., Tsuda K., Nakamura H.: Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1999, 173, 2, 393-398.
247. Kim Y.K., Lee J.M., Kim C.S.: Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MR imaging: value of dynamic and delayed imaging for the characterization and detection of focal liver lesions. *Eur. Radiol.* 2004, 14, 1, 5-13.
248. Kim Y.S., Rhim H., Cho O.K., Koh B.H., Kim Y.: Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur. J. Radiol.* 2006, 59, 3, 432-441.

249. Kiryu S., Watanabe M., Kabasawa H., Akahane M., Aoki S., Ohtomo K.: Evaluation of super paramagnetic iron oxide-enhanced diffusion-weighted PROPELLER T2-fast spin echo magnetic resonance imaging: preliminary experience. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2006, 30, 2, 197-200.
250. Kitao A., Zen Y., Matsui O., Gabata T., Kobayashi S., Koda W., Kozaka K., Yoneda N., Yamashita T., Kaneko S., Nakanuma Y.: Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR imaging-correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology* 2010, 256, 3, 817-826.
251. Kobayashi M., Ikeda K., Kawamura Y., Hosaka T., Sezaki H., Yatsuji H., Akuta N., Suzuki F., Suzuki Y., Arase Y., Kumada H.: Randomized controlled trial for the efficacy of hepatic arterial occlusion during radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma—direct ablative effects and a long-term outcome. *Liver Int.* 2007, 27, 3, 353-359.
252. Kocik J., Ziarkiewicz M., Świeboda-Sadlej A., Staszewska-Skurczyńska M., Heleniak H., Żurawińska E., Vyas P.: Możliwości leczenia skojarzonego chorych na rozszianego raka jelita grubego. *Onkol. Prak. Klin.* 2008, 6, 213-218.
253. Kogita S., Imai Y., Okada M., Kim T., Onishi H., Takamura M., Fukuda K., Igura T., Sawai Y., Morimoto O., Hori M., Nagano H., Wakasa K., Hayashi N., Murakami T.: Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur. Radiol.* 2010, 20, 10, 2405-2413.
254. Koh D.M., Brown G., Riddell A.M., Scurr E., Collins D.J., Allen S.D., Chau I., Cunningham D., deSouza N.M., Leach M.O., Husband J.E.: Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. *Eur. Radiol.* 2008, 18, 5, 903-910.
255. Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007, 188, 6, 1622-1635.
256. Koh D.M., Scurr E., Collins D., Kanber B., Norman A., Leach M.O., Husband J.E.: Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pre-treatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007, 188, 4, 1001-1008.
257. Koh D.M., Scurr E., Collins D.J., Pirgon A., Kanber B., Karanjia N., Brown G., Leach M.O., Husband J.E.: Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur. Radiol.* 2006, 16, 9, 1898-1905.
258. Koinuma M., Ohashi I., Hanafusa K., Shibuya H.: Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis. *J. Magn. Reson. Imaging* 2005, 22, 1, 80-85.
259. Kojiro M., Nakashima T.L.: Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K., Ishak K.G.(eds). *Neoplasm of the liver*. Tokyo, New York: Springer-Verlag, 1987, 81-104.
260. Komorizono Y., Oketani M., Sako K., Yamasaki N., Shibatou T., Maeda M., Kohara K., Shigenobu S., Ishibashi K., Arima T.: Risk factors for local re-

- currence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003, 97, 5, 1253-1262.
261. Kotoh K., Enjoji M., Arimura E., Morizono S., Kohjima M., Sakai H., Nakamuta M.: Scattered and rapid intrahepatic recurrences after radio frequency ablation for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2005, 11,43, 6828-6832.
262. Kovoov P., Ricciardello M., Collins L., Uther J.B., Ross D.L.: Risk to patients from radiation associated with radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. *Circulation* 1998, 98, 15, 1534-1540.
263. Krawczyk M.: Historia resekcji tkanki wątrobowej. W: Krawczyk M. (red.): *Resekcja wątroby*. Warszawa: Biblioteka Polskiego Przeglądu Chirurgicznego, 1995, 7-9.
264. Krawczyk R., Ryterski J., Poniatowska R., Bogusławska R., Sobczyk W.: Dyfuzyjne badanie metodą rezonansu magnetycznego. *Podstawy fizyczne i zastosowanie kliniczne*. *Post. Psych. Neurol.* 2005, 14, 1, 47-56.
265. Kremser C., Judmaier W., Hein P., Griebel J., Lukas P., de Vries A.: Preliminary results on the influence of chemoradiation on apparent diffusion coefficients of primary rectal carcinoma measured by magnetic resonance imaging. *Strahlenther Onkol.* 2003, 179, 9, 641-649.
266. Kruskal J.B., Oliver B., Huertas J.C., Goldberg S.N.: Dynamic intrahepatic flow and cellular alterations during radiofrequency ablation of liver tissue in mice. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001, 12, 10, 1193-1201.
267. Krzakowski M., Zieniewicz K., Habor A., Horban A., Olszewski W., Cianciara J., Simon K., Hartleb M., Reguła J., Pachó R., Rowiński O., Ziarkiewicz-Wróblewska B., Krawczyk M., Małkowski P., Jassem J.: Rak wątrobowokomórkowy – rozpoznanie i leczenie. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009, 5, 4, 125-140.
268. Kubo H., Harada M., Ishikawa M., Nishitani H.: Hemodynamic changes with liver fibrosis measured by dynamic contrast-enhanced MRI in the rat. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2006, 5, 2, 65-71.
269. Kubota K., Yamanishi T., Itoh S., Murata Y., Miyatake K., Yasunami H., Morio K., Hamada N., Nishioka A., Ogawa Y.: Role of diffusion-weighted imaging in evaluating therapeutic efficacy after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Oncol. Rep.* 2010, 24, 3, 727-732.
270. Kudo M., Chung H.: Single HCC between 2 and 5 cm: the grey zone: hepatologist's perspective. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010, 17, 4, 434-437.
271. Kudo M., Okanoue T.; Japan Society of Hepatology. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 2007, 72, Suppl 1, 2-15.
272. Kuehl H., Antoch G., Stergar H., Veit-Haibach P., Rosenbaum-Krumme S., Vogt F., Frilling A., Barkhausen J., Bockisch A.: Comparison of FDG-PET, PET/CT and MRI for follow-up of colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation: initial results. *Eur. J. Radiol.* 2008, 67, 2, 362-371.
273. Kulik L.M., Carr B.I., Mulcahy M.F., Lewandowski R.J., Atassi B., Ryu R.K., Sato K.T., Benson A. 3rd, Nemcek A.A. Jr, Gates V.L., Abecassis M.,

- Omary R.A., Salem R.: Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008, 47, 1, 71-81.
274. Kumada T., Nakano S., Takeda I., Sugiyama K., Osada T., Kiriya S., Sone Y., Toyoda H., Shimada S, Takahashi M, Sassa T.: Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997, 25, 1, 87-92.
275. Kwee T.C., Takahara T., Koh D.M., Nievelstein R.A., Luijten P.R.: Comparison and reproducibility of ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008, 28, 5, 1141-1148.
276. Lam V.W., Ng K.K., Chok K.S., Cheung T.T., Yuen J., Tung H., Tso W.K., Fan S.T., Poon R.T.: Incomplete ablation after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of risk factors and prognostic factors. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, 15, 3, 782-790.
277. Lam V.W., Ng K.K., Chok K.S., Cheung T.T., Yuen J., Tung H., Tso W.K., Fan S.T., Poon R.T.: Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2008, 207, 1, 20-29
278. Lang P., Wendland M.F., Saeed M., Gindele A., Rosenau W., Mathur A., Gooding C.A., Genant H.K.: Osteogenic sarcoma: noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1998, 206, 1, 227-235.
279. Latour L.L., Svoboda K., Mitra P.P., Sotak C.H.: Time-dependent diffusion of water in a biological model system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1994, 91, 4, 1229-1233.
280. Lau W.Y., Ho S.K., Yu S.C., Lai E.C., Liew C.T., Leung T.W.: Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2004, 240, 2, 299-330.
281. Lau W.Y., Lai E.C.: Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2008, 7, 3, 237-257.
282. Lau W.Y., Leung T.W., Ho S.K., Chan M., Machin D., Lau J., Chan A.T., Yeo W., Mok T.S., Yu S.C., Leung N.W., Johnson P.J.: Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999, 353, 9155, 797-801.
283. Lau W.Y., Leung T.W., Yu S.C., Ho S.K.: Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann. Surg.* 2003, 237, 2, 171-179.
284. Le Bihan D., Breton E., Lallemand D., Aubin M.L., Vignaud J., Laval-Jeantet M.: Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988, 168, 2, 497-505.
285. Le Bihan D., Breton E., Lallemand D., Grenier P., Cabanis E., Laval-Jeantet M.: MR Imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986, 161, 2, 401-407.
286. Le Bihan D.: Diffusion/perfusion MR imaging of the brain: from structure to function. *Radiology* 1990, 177, 2, 328-329.

287. Lee E.W., Chen C., Prieto V.E., Dry S.M., Loh C.T., Kee S.T.: Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation. *Radiology* 2010, 255, 2, 426-433.
288. Leen E., Ceccotti P., Moug S.J., Glen P., MacQuarrie J., Angerson W.J., Albrecht T., Hohmann J., Oldenburg A., Ritz J.P., Horgan P.G.: Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann. Surg.* 2006, 243, 2, 236-240.
289. Lencioni R., Bartolozzi C., Caramella D., Paolicchi A., Carrai M., Maltinti G., Capria A., Tafi A., Conte P.F., Bevilacqua G.: Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995, 76, 10, 1737-1746.
290. Lencioni R., Cioni D., Crocetti L., Bartolozzi C.: Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art. *Liver Transpl.* 2004, 10, 2 Suppl 1, S91-S97.
291. Lencioni R., Cioni D., Crocetti L., Franchini C., Pina C.D., Lera J., Bartolozzi C.: Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005, 234, 3, 961-967.
292. Lencioni R.: Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010, 52, 2, 762-773.
293. Lencioni R.A., Allgaier H.P., Cioni D., Olschewski M., Deibert P., Crocetti L., Frings H., Laubenberger J., Zuber I., Blum H.E., Bartolozzi C.: Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003, 228, 1, 235-420.
294. Leoni S., Piscaglia F., Golfieri R., Camaggi V., Vidili G., Pini P., Bolondi L.: The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am. J. Gastroenterol.* 2010, 105, 3, 599-609.
295. Lewin M., Fartoux L., Vignaud A., Arrivé L., Menu Y., Rosmorduc O.: The diffusion-weighted imaging perfusion fraction f is a potential marker of sorafenib treatment in advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Eur. Radiol.* 2011, 21, 2, 281-290.
296. Lewin M., Poujol-Robert A., Boëlle P.Y., Wendum D., Lasnier E., Viallon M., Guéchet J., Hoeffel C., Arrivé L., Tubiana J.M., Poupon R.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007, 46, 3, 658-665.
297. Lewis J.S., Welch M.J.: PET imaging of hypoxia. *Q. J. Nucl. Med.* 2001, 45, 2, 183-188.
298. Liapi E., Kamel I.R., Bluemke D.A., Jacobs M.A., Kim H.S.: Assessment of response of uterine fibroids and myometrium to embolization using diffusion-weighted echoplanar MR imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2005, 29, 1, 83-86.
299. Lim H.K., Choi D., Lee W.J., Kim S.H., Lee S.J., Jang H.J., Lee J.H., Lim J.H., Choo I.W.: Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radiofrequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT. *Radiology* 2001, 221, 2, 447-454.

300. Lin S.M., Lin C.J., Lin C.C., Hsu C.W., Chen Y.C.: Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004, 127, 6, 1714-1723.
301. Lin S.M., Lin C.J., Lin C.C., Hsu C.W., Chen Y.C.: Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005, 54, 8, 1151-1156.
302. Liu C.H., Arellano R.S., Uppot R.N., Samir A.E., Gervais D.A., Mueller P.R.: Radiofrequency ablation of hepatic tumours: effect of post-ablation margin on local tumour progression. *Eur. Radiol.* 2010, 20, 4, 877-885.
303. Liu T., Xu W., Yan W.L., Ye M., Bai Y.R., Huang G.: FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. *Radiother. Oncol.* 2007, 85, 3, 327-335.
304. Livraghi T., Festi D., Monti F., Salmi A., Vettori C.: US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986, 161, 2, 309-312.
305. Livraghi T., Giorgio A., Marin G., Salmi A., de Sio I., Bolondi L., Pompili M., Brunello F., Lazzaroni S., Torzilli G.: Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995, 197, 1, 101-108.
306. Livraghi T., Goldberg S.N., Lazzaroni S., Meloni F., Ierace T., Solbiati L., Gazelle G.S.: Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000, 214, 3, 761-768.
307. Livraghi T., Lazzaroni S., Meloni F.: Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Ultrasound.* 2001, 13, 2, 159-166.
308. Livraghi T., Meloni F., Di Stasi M., Rolle E., Solbiati L., Tinelli C., Rossi S.: Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008, 47, 1, 82-89.
309. 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, 441-451.
310. Llovet J.M., Bruix J.: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J. Hepatol.* 2008, 48, suppl. 1, S20-S37.
311. Llovet J.M., Bruix J.: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003, 37, 2, 429-442.
312. Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J.: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003, 362, 9399, 1907-1917.
313. Llovet J.M., Di Bisceglie A.M., Bruix J., Kramer B.S., Lencioni R., Zhu A.X., Sherman M., Schwartz M., Lotze M., Talwalkar J., Gores G.J.: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008, 100, 10, 698-711.
314. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J.: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999, 30, 6, 1434-1440.

315. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J.: The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004, 10, 2 Suppl 1, S115-S120.
316. Llovet J.M., Real M.I., Montana X., Planas R., Coll S., Aponte J., Ayuso C., Sala M., Muchart J., Sola R., Rodés J., Bruix J.: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 359, 9319, 1734-1739.
317. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 4, 378-390.
318. Llovet J.M., Schwartz M., Mazzaferro V.: Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2005, 25, 2, 181-200.
319. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K., Liu C.L., Lam C.M., Poon R.T., Fan S.T., Wong J.: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002, 35, 5, 1164-1171.
320. Lok A.S., Lai C.L.: alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1989, 9, 1, 110-115.
321. Low R.N., Gurney J.: Diffusion-weighted MRI (DWI) in the oncology patient: value of breathhold DWI compared to unenhanced and gadolinium-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* 2007, 25, 4, 848-858.
322. Löwenthal D., Zeile M., Lim W.Y., Wybranski C., Fischbach F., Wieners G., Pech M., Kropf S., Ricke J., Dudeck O.: Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. *Eur. Radiol.* 2011, 21, 4, 832-840.
323. Lu D.S., Raman S.S., Limanond P., Aziz D., Economou J., Busuttil R., Sayre J.: Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2003, 14, 10, 1267-1274.
324. Lu D.S., Yu N.C., Raman S.S., Limanond P., Lassman C., Murray K., Tong M.J., Amado R.G., Busuttil R.W.: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005, 234, 3, 954-960.
325. Luciani A., Vignaud A., Cavet M., Nhieu J.T., Mallat A., Ruel L., Laurent A., Deux J.F., Brugieres P., Rahmouni A.: Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging-pilot study. *Radiology* 2008, 249, 3, 891-899.
326. Lü M.D., Kuang M., Liang L.J., Xie X.Y., Peng B.G., Liu G.J., Li D.M., Lai J.M., Li S.Q.: Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006, 86, 12, 801-805.
327. Mac Manus M.P., Hicks R.J.: PET scanning in lung cancer: current status and future directions. *Semin. Surg. Oncol.* 2003, 21, 3, 149-155.

328. Macdonald D.R., Cascino T.L., Schold S.C. Jr, Cairncross J.G.: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J. Clin. Oncol.* 1990, 8, 7, 1277-1280.
329. Macgowan G.: The use of the d'Arsonval method of coagulation necrosis for the removal of immense intravesical outgrowths of the prostate, simple or malignant. *Cal. State J. Med.* 1921, 19, 9, 351-354.
330. Machi J., Bueno R.S., Wong L.L.: Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J. Surg.* 2005, 29, 11, 1364-1373.
331. Machi J., Oishi A.J., Sumida K., Sakamoto K., Furumoto N.L., Oishi R.H., Kylstra J.W.: 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, 318-326.
332. Maeda T., Takenaka K., Adachi E., Matsumata T., Shirabe K., Honda H., Sugimachi K., Tsuneyoshi M.: Small hepatocellular carcinoma of single nodular type: a specific reference to its surrounding cancerous area undetected radiologically and macroscopically. *J. Surg. Oncol.* 1995, 60, 2, 75-79.
333. Małkowski P., Chmura A., Pacholczyk M., Łagiewska B., Adadyński L., Wasiak D., Kwiatkowski A., Rowiński W.: Przeszczepienie wątroby – metody klasyczne i warianty. *Med. Sci. Rev. Hepatol.* 2005(5), 119-126.
334. Małkowski P., Wasiak D., Czerwiński J.: Opcje terapeutyczne w raku wątrobowokomórkowym. *Gastroenterol. Pol.* 2009, 16, 4, 333-338.
335. Małkowski P., Wasiak D., Czerwiński J.: Rekomendacje dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego. *Med. Sci. Rev. Hepatol.* 2009, 4, 27-33.
336. Manenti G., Di Roma M., Mancino S., Bartolucci D.A., Palmieri G., Mastrangeli R., Miano R., Squillaci E., Simonetti G.: Malignant renal neoplasms: correlation between ADC values and cellularity in diffusion weighted magnetic resonance imaging at 3 T. *Radiol. Med.* 2008, 113, 2, 199-213.
337. 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, 254-259.
338. Mann G.N., Marx H.F., Lai L.L., Wagman L.D.: Clinical and cost effectiveness of a new hepatocellular MRI contrast agent, mangafodipir trisodium, in the preoperative assessment of liver resectability. *Ann. Surg. Oncol.* 2001, 8, 7, 573-579.
339. Mardor Y., Pfeffer R., Spiegelmann R., Roth Y., Maier S.E., Nissim O., Berger R., Glicksman A., Baram J., Orenstein A., Cohen J.S., Tichler T.: Early detection of response to radiation therapy in patients with brain malignancies using conventional and high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J. Clin. Oncol.* 2003, 21, 6, 1094-1100.
340. Marelli L., Stigliano R., Triantos C., Senzolo M., Cholongitas E., Davies N., Tibballs J., Meyer T., Patch D.W., Burroughs A.K.: Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2007, 30, 1, 6-25.

341. Margolis D.J., Hoffman J.M., Herfkens R.J., Jeffrey R.B., Quon A., Gambhir S.S.: Molecular imaging techniques in body imaging. *Radiology* 2007, 245, 2, 333-356.
342. Marti-Bonmati L.: MR imaging characteristics of hepatic tumors. *Eur. Radiol.* 1997, 7, 2, 249-258.
343. Martin J., Sentis M., Zidan A., Donoso L., Puig J., Falcó J., Bella R.: Fatty metamorphosis of hepatocellular carcinoma: detection with chemical shift gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1995, 195, 1, 125-130.
344. Marugami N., Tanaka T., Kitano S., Hirohashi S., Nishiofuku H., Takahashi A., Sakaguchi H., Matsuoka M., Otsuji T., Takahama J., Higashiura W., Kichikawa K.: Early detection of therapeutic response to hepatic arterial infusion chemotherapy of liver metastases from colorectal cancer using diffusion-weighted MR imaging. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2009, 32, 4, 638-646.
345. Mathieu D., Coffin C., Kobeiter H., Caseiro-Alves F, Mahfouz A., Rahmouni A., Diche T.: Unexpected MR-T1 enhancement of endocrine liver metastases with mangafodipir. *J. Magn. Reson. Imaging* 1999, 10, 2, 193-195.
346. Mazzaferro V., Llovet J., Miceli R., Bhoori S., Schiavo M., Mariani L., Camerini T., Roayaie S., Schwartz M.E., Grazi G.L., Adam R., Neuhaus P., Salizzoni M., Bruix J., Forner A., De Carlis L., Cillo U., Burroughs A.K., Troisi R., Rossi M., Gerunda G.E., Lerut J., Belghiti J., Boin I., Gugenheim J., Rochling F., Van Hoek B., Majno P., Metroticket Investigator Study Group: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009, 10, 1, 35-43.
347. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L.: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 11, 693-699.
348. McArdle C.S., Hole D.J.: Outcome following surgery for colorectal cancer. *Br. Med. Bull.* 2002, 64, 119-125.
349. McFarland E.G., Mayo-Smith W.W., Saini S., Hahn P.F., Goldberg M.A., Lee M.J.: Hepatic hemangiomas and malignant tumors: improved differentiation with heavily T2-weighted conventional spin echo MR imaging. *Radiology* 1994, 193, 1, 43-47.
350. McGahan J.P., Browning P.D., Brock J.M., Tesluk H.: Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest. Radiol.* 1990, 25, 3, 267-270.
351. McGhana J.P., Dodd G.D. 3rd: Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2001, 176, 1, 3-16.
352. McMahan B.J., Bulkow L., Harpster A., Snowball M., Lanier A., Sacco F., Dunaway E., Williams J.: Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000, 32, 842-846.
353. McMillan D.C., McArdle C.S.: Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg. Oncol.* 2007, 16, 1, 3-5, 345.

354. McWilliams J.P., Yamamoto S., Raman S.S., Loh C.T., Lee E.W., Liu D.M., Kee S.T.: Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2010, 21, 8, Suppl, S204-S213.
355. Meloni M.F., Goldberg S.N., Livraghi T., Calliada F., Ricci P., Rossi M., Pallavicini D., Campani R.: Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation: comparison of pulse inversion contrast-enhanced harmonic sonography, contrast-enhanced power Doppler sonography, and helical CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2001, 177, 2, 375-380.
356. Michelassi F., Vannucci L., Montag A., Goldberg R., Chappell R., Dytch H., Bibbo M., Block G.E.: Importance of tumor morphology for the long term prognosis of rectal adenocarcinoma. *Am. Surg.* 1988, 54, 6, 376-379.
357. Miller G., Schwartz L.H., D'Angelica M.: The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2007, 16, 2, 343-368.
358. Moffat B.A., Chenevert T.L., Lawrence T.S., Meyer C.R., Johnson T.D., Dong Q., Tsien C., Mukherji S., Quint D.J., Gebarski S.S., Robertson P.L., Junck L.R., Rehemtulla A., Ross B.D.: Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2005, 102, 15, 5524-5529.
359. Montgomery R.S., Rahal A., Dodd G.D. 3rd, Leyendecker J.R., Hubbard L.G.: Radiofrequency ablation of hepatic tumors: variability of lesion size using a single ablation device. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004, 182, 3, 657-661.
360. Moseley M.E., Cohen Y., Kucharczyk J., Mintorovitch J., Asgari H.S., Wendland M.F., Tsuruda J., Norman D.: Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990, 176, 2, 439-445.
361. Moteki T., Horikoshi H., Oya N., Aoki J., Endo K.: Evaluation of hepatic lesions and hepatic parenchyma using diffusion-weighted reordered turbo-FLASH magnetic resonance images. *J. Magn. Reson. Imaging* 2002, 15, 5, 564-572.
362. 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, 158-171.
363. Murphy J.E., Ryan D.P.: American Society of Clinical Oncology 2010 colorectal update. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010, 10, 9, 1371-1373.
364. Naganawa S., Sato C., Nakamura T., Kumada H., Ishigaki T., Miura S., Maruyama K., Takizawa O.: Diffusion-weighted images of the liver: comparison of tumor detection before and after contrast enhancement with superparamagnetic iron oxide. *J. Magn. Reson. Imaging* 2005, 21, 6, 836-840.
365. Namimoto T., Yamashita Y., Sumi S., Tang Y., Takahashi M.: Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997, 204, 3, 739-744.
366. Nanko M., Shimada H., Yamaoka H., Tanaka K., Masui H., Matsuo K., Ike H., Oki S., Hara M.: Micrometastatic colorectal cancer lesions in the liver. *Surg. Today* 1998, 28, 7, 707-713.
367. Narita M., Hatano E., Arizono S., Miyagawa-Hayashino A., Isoda H., Kitamura K., Taura K., Yasuchika K., Nitta T., Ikai I., Uemoto S.: Expression of

- OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* 2009, 44, 7, 793-798.
368. Nasu K., Kuroki Y., Fujii H., Minami M.: Hepatic pseudo-anisotropy: a specific artifact in hepatic diffusion-weighted images obtained with respiratory triggering. *MAGMA* 2007, 20, 4, 205-211.
369. Nasu K., Kuroki Y., Nawano S., Kuroki S., Tsukamoto T., Yamamoto S., Motoori K., Ueda T.: Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity encoding versus SPIO-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2006, 239, 1, 122-130.
370. Nasu K., Kuroki Y., Sekiguchi R., Nawano S.: The effect of simultaneous use of respiratory-triggering in diffusion-weighted imaging of the liver. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2006, 5, 3, 129-136.
371. Ng K.K., Poon R.T., Lam C.M., Yuen J., Tso W.K., Fan S.T.: Efficacy and safety of radiofrequency ablation for perivascular hepatocellular carcinoma without hepatic inflow occlusion. *Br. J. Surg.* 2006, 93, 4, 440-447.
372. Ng K.K., Poon R.T., Lo C.M., Yuen J., Tso W.K., Fan S.T.: Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* 2008, 12, 1, 183-191.
373. Ni Y., Chen F., Mulier S., Sun X., Yu J., Landuyt W., Marchal G., Verbruggen A.: Magnetic resonance imaging after radiofrequency ablation in a rodent model of liver tumor: tissue characterization using a novel necrosis-avid contrast agent. *Eur. Radiol.* 2006, 16, 5, 1031-1040.
374. Nicholson C., Philips J.M.: Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum. *J. Physiol.* 1981, 321, 225-257.
375. Nino-Murcia M., Olcott E.W., Jeffrey R.B. Jr, Lamm R.L., Beaulieu C.F., Jain K.A.: Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT. *Radiology* 2000, 215, 3, 746-751.
376. 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, 2078-2087.
377. Norstein J., Silen W.: Natural history of liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* 1997, 1, 5, 398-407.
378. Nouse K., Matsumoto E., Kobayashi Y., Nakamura S., Tanaka H., Osawa T., Ikeda H., Araki Y., Sakaguchi K., Shiratori Y.: Risk factors for local and distant recurrence of hepatocellular carcinomas after local ablation therapies. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008, 23, 3, 453-458.
379. Nyckowski P., Krawczyk M.: Chirurgia wątroby – postępy 2006. *Med. Prakt.* 2007, 1, 86-92.
380. Ogihara M., Wong L.L., Machi J.: Radiofrequency ablation versus surgical resection for single nodule hepatocellular carcinoma: long-term outcomes. *HPB (Oxford)* 2005, 7, 3, 214-221.
381. Oka H., Saito A., Ito K., Kumada T., Satomura S., Kasugai H., Osaki Y., Seki T., Kudo M., Tanaka M.; Collaborative Hepato-Oncology Study Group of Japan.: Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of *Lens culinaris* agglutinin-

- reactive alpha-fetoprotein. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001, 16, 12, 1378-1383.
382. Okada Y., Ohtomo K., Kiryu S., Sasaki Y.: Breath-hold T2-weighted MRI of hepatic tumors: value of echo planar imaging with diffusion-sensitizing gradient. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1998, 22, 3, 364-371.
383. Okuda S., Kuroda K., Kainuma O., Oshio K., Fujiwara H., Kuribayashi S.: Accuracy of MR temperature measurement based on chemical shift change for radiofrequency ablation using hook-shaped electrodes. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2004, 3, 2, 95-100.
384. Omata M., Lesmana L.A., Tateishi R., Chen P.J., Lin S.M., Yoshida H., Kudo M., Lee J.M., Choi B.I., Poon R.T., Shiina S., Cheng A.L., Jia J.D., Obi S., Han K.H., Jafri W., Chow P., Lim S.G., Chawla Y.K., Budihusodo U., Gani R.A., Lesmana C.R., Putranto T.A., Liaw Y.F., Sarin S.K.: Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Int.* 2010, 4, 2, 439-474.
385. Onishi H., Matsushita M., Murakami T., Tono T., Okamoto S., Aoki Y., Iannaccone R., Hori M., Kim T., Osuga K., Tomoda K., Passariello R., Nakamura H.: MR appearances of radiofrequency thermal ablation region: histopathologic correlation with dog liver models and an autopsy case. *Acad. Radiol.* 2004, 11, 10, 1180-1189.
386. Orlando A., Leandro G., Olivo M., Andriulli A., Cottone M.: Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2009, 104, 2, 514-524.
387. Oudkerk M., Torres C.G., Song B., König M., Grimm J., Fernandez-Cuadrado J., Op de Beeck B., Marquardt M., van Dijk P., de Groot J.C.: Characterization of liver lesions with mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging: multicenter study comparing MR and dual-phase spiral CT. *Radiology* 2002, 223, 2, 517-524.
388. Outwater E., Tomaszewski J.E., Daly J.M., Kressel H.Y.: Hepatic colorectal metastases: correlation of MR imaging and pathologic appearance. *Radiology* 1991, 180, 2, 327-332.
389. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M., Chenevert T.L., Thoeny H.C., Takahara T., Dzik-Jurasz A., Ross B.D., Van Cauteren M., Collins D., Hammoud D.A., Rustin G.J., Taouli B., Choyke P.L.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009, 11, 2, 102-125.
390. Paley M.R., Mergo P.J., Torres G.M., Ros P.R.: Characterization of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced T2-weighted MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000, 175, 1, 159-163.
391. Parikh T., Drew S.J., Lee V.S., Wong S., Hecht E.M., Babb J.S., Taouli B.: Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology* 2008, 246, 3, 812-822.
392. Park I.J., Kim H.C., Yu C.S., Kim P.N., Won H.J., Kim J.C.: Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, 15, 1, 227-232.

393. Park M.H., Rhim H., Kim Y.S., Choi D., Lim H.K., Lee W.J.: Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics* 2008, 28, 2, 379-390.
394. Park M.J., Kim Y.S., Rhim H., Lim H.K., Lee M.W., Choi D.: A Comparison of US-guided Percutaneous Radiofrequency Ablation of Medium-sized Hepatocellular Carcinoma with a Cluster Electrode or a Single Electrode with a Multiple Overlapping Ablation Technique. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2011, 22, 6, 771-779.
395. Park S.H., Moon W.K., Cho N., Song I.C., Chang J.M., Park I.A., Han W., Noh D.Y.: Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology* 2010, 257, 1, 56-63.
396. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005, 55, 2, 74-108.
397. Pastor C.M.: Gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging: cellular insight. *Radiology* 2010, 257, 2, 589.
398. Patterson D.M., Padhani A.R., Collins D.J.: Technology insight: water diffusion MRI – a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008, 5, 4, 220-233.
399. Pawlik T.M., Choti M.A.: Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J. Gastrointest. Surg.* 2007, 11, 8, 1057-1077.
400. 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, 1059-1069.
401. Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D., Abdalla E.K., Andres A., Eng C., Curley S.A., Loyer E.M., Muratore A., Mentha G., Capussotti L., Vauthey J.N.: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann. Surg.* 2005, 241, 5, 715-722.
402. Peng C-Y.J., Lee K.L., Ingersoll G.M.: An Introduction to Logistic Regression Analysis and Reporting. *J. Educ. Res.* 2002, 96, 1, 3-14.
403. Peng S.Y., Chen W.J., Lai P.L., Jeng Y.M., Sheu J.C., Hsu H.C.: High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int. J.Cancer* 2004, 112, 1, 44-50.
404. Perry M.C.: American Society of Clinical Oncology, Educational Book 40th Annual Meeting June 5-8, 2004 New Orleans, LA. Alexandria, VA, ASCO 2004.
405. Petersein J., Spinazzi A., Giovagnoni A., Soyer P., Terrier F., Lencioni R., Bartolozzi C., Grazioli L., Chiesa A., Manfredi R., Marano P., Van Persijn Van Meerten E.L., Bloem J.L., Petre C., Marchal G., Greco A., McNamara M.T., Heuck A., Reiser M., Laniado M., Claussen C., Daldrup H.E., Rummeny E., Kirchin M.A., Pirovano G., Hamm B.: Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging – a multicenter phase III clinical study. *Radiology* 2000, 215, 3, 727-736.
406. Piana G., Trinquart L., Meskine N., Barrau V., Beers B.V., Vilgrain V.: New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of

- hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *J. Hepatol.* 2010, 55, 1, 126-32.
407. Pickles M.D., Gibbs P., Lowry M., and Turnbull L.W.: Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn. Reson. Imaging* 2006, 24, 7, 843-847.
408. Pierpaoli C., Jezzard P., Basser P.J., Barnett A., Di Chiro G.: Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996, 201, 3, 637-648.
409. Pizzolato J.F., Saltz L.B.: The camptothecins. *Lancet* 2003, 361, 9376, 2235-2242.
410. Pleguezuelo M., Marelli L., Misseri M., Germani G., Calvaruso V., Xirouchakis E., Pinelopi M., Burroughs A.K.: TACE versus TAE as therapy for hepatocellular carcinoma. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2008, 8, 10, 1623-1641.
411. Podo F.: Tumor phospholipid metabolism. *NMR Biomed.* 1999, 12, 7, 413-439.
412. Poggi G., Pozzi E., Riccardi A., Tonini S., Montagna B., Quaretti P., Tagliaferri B., Sottotetti F., Baiardi P., Pagella C., Minoia C., Bernardo G.: Complications of image-guided transcatheter hepatic chemoembolization of primary and secondary tumours of the liver. *Anticancer Res.* 2010, 30, 12, 5159-5164.
413. Pons F., Varela M., Llovet J.M.: Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005, 7, 1, 35-41.
414. Poon R.T., Ng K.K., Lam C.M., Ai V., Yuen J., Fan S.T., 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, 441-449.
415. Poon R.T., Ng K.K., Lam C.M., Ai V., Yuen J., Fan S.T.: Effectiveness of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas larger than 3 cm in diameter. *Arch. Surg.* 2004, 139, 3, 281-287.
416. Poston G.J., Adam R., Alberts S., Curley S., Figueras J., Haller D., Kunstlinger F., Mentha G., Nordlinger B., Patt Y., Primrose J., Roh M., Rougier P., Ruers T., Schmoll H.J., Valls C., Vauthey N.J., Cornelis M., Kahan J.P.: Oncosurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 28, 7125-7134.
417. Poston G.J.: Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: where are we really going? *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 7, 1342-1344.
418. Prasad V., Ambrosini V., Hommann M., Hoersch D., Fanti S., Baum R.P.: Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010, 37, 1, 67-77.
419. Pringle J.H.: V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann. Surg.* 1908, 48, 4, 541-549.
420. Puls R., Kröncke T.J., Klüner C., Gaffke G., Stroszczyński C., Albrecht T., Speck U., Hamm B.: Double contrast MRI of thermally ablated liver metastases. *Rofo* 2003, 175, 11, 1467-1470.
421. Pulvirenti A., Garbagnati F., Regalia E., Coppa J., Marchiano A., Romito R., Schiavo M., Fabbri A., Burgoa L., Mazzaferro V.: Experience with radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinomas before liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2001, 33, 1-2, 1516-1517.

422. Raman S.S., Lu D.S., Vodopich D.J., 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, 1253-1258.
423. Rasey J.S., Grunbaum Z., Magee S., Nelson N.J., Olive P.L., Durand R.E., Krohn K.A.: Characterization of radiolabeled fluoromisonidazole as a probe for hypoxic cells. *Radiat. Res.* 1987, 111, 2, 292-304.
424. Raut C.P., Izzo F., Marra P., Ellis L.M., Vauthey J.N., Cremona F., Vallone P., Mastro A., Fornage B.D., Curley S.A.: Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann. Surg. Oncol.* 2005, 12, 8, 616-628.
425. Reimer P., Rummeny E.J., Shamsi K., Balzer T., Daldrup H.E., Tombach B., Hesse T., Berns T., Peters P.E.: Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996, 199, 1, 177-183.
426. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. *Registry of Hepatic Metastases. Surgery* 1988, 103, 3, 278-288.
427. Retkowski M., Studniarek D., Zadrożny D., Studniarek M.: Termoablacja wątroby wieprzowej – interpretacja zmian obrazu radiologicznego spowodowanych martwicą termiczną. *Pol. J. Radiol.* 2002, 67, 23-27.
428. Rhim H., Dodd G.D. 3rd, Chintapalli K.N., Wood B.J., Dupuy D.E., Hvizda J.L., Sewell P.E., Goldberg S.N.: Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: Lessons learned from complications. *Radiographics* 2004, 24, 1, 41-45.
429. Riaz A., Ryu R.K., Kulik L.M., Mulcahy M.F., Lewandowski R.J., Minocha J., Ibrahim S.M., Sato K.T., Baker T., Miller F.H., Newman S., Omary R., Abecassis M., Benson A.B. 3rd, Salem R.: Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol.* 2009, 27, 34, 5734-5742.
430. Ries M., Jones R.A., Basseau F., Moonen C.T., Grenier N.: Diffusion tensor MRI of the human kidney. *J. Magn. Reson Imaging* 2001, 14, 1, 42-49.
431. Roayaie S., Blume I.N., Thung S.N., Guido M., Fiel M.I., Hiotis S., Labow D.M., Llovet J.M., Schwartz M.E.: A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009, 137, 3, 850-855.
432. Rocha F.G., D'Angelica M.: Treatment of liver colorectal metastases: role of laparoscopy, radiofrequency ablation, and microwave coagulation. *J. Surg. Oncol.* 2010, 102, 8, 968-974.
433. Ros P.R., Freeny P.C., Harms S.E., Seltzer S.E., Davis P.L., Chan T.W., Stillman A.E., Muroff L.R., Runge V.M., Nissenbaum M.A.: Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *Radiology* 1995, 196, 2, 481-488.
434. Ros P.R., Menu Y., Vilgrain V.: Liver neoplasms and tumor-like conditions. *Eur. Radiol.* 2001, 11 (suppl. 2), S145-S165.

435. 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, 54-57.
436. Rougier P., Milan C., Lazorthes F., Fourtanier G., Partensky C., Baumel H., Faivre J.: Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 1995, 82, 10, 1397-1400.
437. Rudin M.: Imaging readouts as biomarkers or surrogate parameters for the assessment of therapeutic interventions. *Eur. Radiol.* 2007, 17, 10, 2441-2457.
438. Ruo L., Gougoutas C., Paty P.B., Guillem J.G., Cohen A.M., Wong W.D.: Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2003, 196, 5, 722-728.
439. Rusthoven K.E., Koshy M., Paulino A.C.: The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004, 101, 11, 2641-2649.
440. Ruzzenente A., Manzoni G.D., Molfetta M., Pachera S., Genco B., Donatascio M., Guglielmi A.: Rapid progression of hepatocellular carcinoma after Radiofrequency Ablation. *World J. Gastroenterol.* 2004, 10, 8, 1137-1140.
441. Saito K., Kotake F., Ito N., Ozuki T., Mikami R., Abe K., Shimazaki Y.: Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2005, 4, 1, 1-9.
442. Sakar B., Gumus M., Basaran M., Argon A., Ustuner Z., Ustaoglu M.A., Saglam S., Guney N., Tenekeci A.N., Aykan N.F.: XELOX followed by XELIRI or the reverse sequence in advanced colorectal cancer. *Oncology* 2007, 73, 5-6, 298-304.
443. Sakon M., Umeshita K., Nagano H., Eguchi H., Kishimoto S., Miyamoto A., Ohshima S., Dono K., Nakamori S., Gotoh M., Monden M.: Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma: analysis by disease-free survival curves. *Arch. Surg.* 2000, 135, 12, 1456-1459.
444. Sala M., Llovet J.M., Vilana R., Bianchi L., Solé M., Ayuso C., Brú C., Bruix J., Barcelona Clinic Liver Cancer Group: Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004, 40, 6, 1352-1360.
445. Salem N., Kuang Y., Corn D., Erokwu B., Kolthammer J.A., Tian H., Wu C., Wang F., Wang Y., Lee Z.: [(Methyl)1-(11)c]-acetate metabolism in hepatocellular carcinoma. *Mol. Imaging Biol.* 2011, 13, 1, 140-151.
446. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. Sr, Needle M.N., Kopit J., Mayer R.J.: Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 7, 1201-1208.
447. Saltz L.B., Niedzwiecki D., Hollis D., Goldberg R.M., Hantel A., Thomas J.P., Fields A.L., Mayer R.J.: Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 23, 3456-3461.

448. Sangro B.: Radiation therapy for hepatocellular carcinoma. EASL Post-graduated Course Liver Tumours, Copenhagen 2009, 36-41.
449. Sato K., Lewandowski R.J., Bui J.T., Omary R., Hunter R.D., Kulik L., Mulcahy M., Liu D., Chrisman H., Resnick S., Nemcek A.A. Jr, Vogelzang R., Salem R.: Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2006, 29, 4, 522-529.
450. Scharitzer M., Schima W., Schober E., Reimer P., Helmberger T.K., Holzkecht N., Stadler A., Ba-Ssalamah A., Weber M., Wrba F.: Characterization of hepatocellular tumors: value of mangafodipir-enhanced magnetic resonance imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2005, 29, 2, 181-190.
451. Scheele J., Stang R., Altendorf-Hofmann A., Paul M.: Resection of colorectal liver metastases. *World J. Surg.* 1995, 19, 1, 59-71.
452. 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, 752-755.
453. Schlag P.M., Benhidjeb T., Stroszczyński C.: Resection and local therapy for liver metastases. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002, 16, 2, 299-317.
454. Schraml C., Clasen S., Schwenzler N.F., Koenigsrainer I., Herberts T., Claussen C.D., Pereira P.L.: Diagnostic performance of contrast-enhanced computed tomography in the immediate assessment of radiofrequency ablation success in colorectal liver metastases. *Abdom. Imaging* 2008, 33, 6, 643-651.
455. Schraml C., Schwenzler N.F., Clasen S., Rempp H.J., Martirosian P., Claussen C.D., Pereira P.L.: Navigator respiratory-triggered diffusion-weighted imaging in the follow-up after hepatic radiofrequency ablation-initial results. *J. Magn. Reson. Imaging* 2009, 29, 6, 1308-1316.
456. Schraml C., Schwenzler N.F., Martirosian P., Bitzer M., Lauer U., Claussen C.D., Horger M.: Diffusion-weighted MRI of advanced hepatocellular carcinoma during sorafenib treatment: initial results. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009, 193, 4, W301-W307.
457. Schwartz M., Roayaie S., Konstadoulakis M.: Strategies for management of hepatocellular carcinoma. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007, 4, 7, 424-432.
458. Schwimmer J., Essner R., Patel A., Jahan S.A., Shepherd J.E., Park K., Phelps M.E., Czernin J., Gambhir S.S.: A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. *Q. J. Nucl. Med.* 2000, 44, 2, 153-167.
459. Seidenfeld J., Korn A., Aronson N.: Radiofrequency ablation of unresectable liver metastases. *J. Am. Coll. Surg.* 2002, 195, 3, 378-386.
460. Seierstad T., Røe K., Olsen D.R.: Noninvasive monitoring of radiation-induced treatment response using proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a colorectal tumor model. *Radiother. Oncol.* 2007, 85, 2, 187-194.
461. Seinstra B.A., van Delden O.M., van Erpecum K.J., van Hillegersberg R., Mali W.P.T.M., van den Bosch M.A.A.J.: Minimally invasive image-guided therapy for inoperable hepatocellular carcinoma: What is the evidence today? *Insights Imaging* 2010, 1, 167-181.

462. Semelka R.C., Shoenut J.P., Kroeker M.A., Greenberg H.M., Simm F.C., Minuk G.Y., Kroeker R.M., Micflikier A.B.: Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fat-suppressed, FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1992, 184, 3, 687-694.
463. Seve P., Billotey C., Broussolle C., Dumontet C., Mackey J.R.: The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007, 109, 2, 292-299.
464. Sevick R.J., Kucharczyk J., Mintorovitch J., Moseley M.E., Derugin N., Norman D.: Diffusion-weighted MR imaging and T2-weighted MR imaging in acute cerebral ischaemia: comparison and correlation with histopathology. *Acta Neurochir.* 1990, 51, Suppl., 210-212.
465. Sharma U., Danishad K.K., Seenu V., Jagannathan N.R.: Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed.* 2009, 22, 104-113.
466. Sherman M., Peltekian K.M., Lee C.: Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995, 22, 2, 432-438.
467. Shiina S., Teratani T., Obi S., Sato S., Tateishi R., Fujishima T., Ishikawa T., Koike Y., Yoshida H., Kawabe T., Omata M.: A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005, 129, 1, 122-130.
468. Shiina S., Yasuda H., Muto H., Tagawa K., Unuma T., Ibukuro K., Inoue Y., Takanashi R.: Percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasms. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1987, 149, 5, 949-952.
469. Shimada S., Hirota M., Beppu T., Matsuda T., Hayashi N., Tashima S., Takai E., Yamaguchi K., Inoue K., Ogawa M.: Complications and management of microwave coagulation therapy for primary and metastatic liver tumors. *Surg. Today* 1998, 28, 11, 1130-1137.
470. Sikorska K., Bielawski K.P., Stalke P., Lakomy E.A., Michalska Z., Witczak-Malinowska K., Romanowski T.: HFE gene mutations in Polish patients with disturbances of iron metabolism: an initial assessment. *Int. J. Mol. Med.* 2005, 16, 6, 1151-1156.
471. Sinha S., Lucas-Quesada F.A., Sinha U., DeBruhl N., Bassett L.W.: In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *J. Magn. Reson. Imaging* 2002, 15, 6, 693-704.
472. Siperstein A.E., Berber E., Ballem N., Parikh R.T.: Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann. Surg.* 2007, 246, 4, 559-565.
473. Solbiati L., Livraghi T., Goldberg S.N., Ierace T., Meloni F., Dellanoce M., Cova L., Halpern E.F., Gazelle G.S.: Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001, 221, 1, 159-166.
474. Sorensen A.G.: Magnetic resonance as a cancer imaging biomarker. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 20, 3274-3281.

475. Sperlongano P., Pisaniello D., Parmeggiani D., Sordelli I., Piatto A., De Falco M., Avenia N., d'Ajello M., Monacelli M., Calzolari F., Lucchini R., Parmeggiani U., Tarantino L.: Interstitial laser photocoagulation in liver tumours: our experience. *G. Chir.* 2005, 26, 8-9, 328-332.
476. Stafford R.J., Fuentes D., Elliott A.A., Weinberg J.S., Ahrar K.: Laser-induced thermal therapy for tumor ablation. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2010, 38, 1, 79-100.
477. Stańczyk M., Zegadło A., Zwierowicz T., Żak D., Bogusławska R., Maruszyński M.: Mikrofalowa ablacja guzów wątroby jako nowe narzędzie w mała inwazyjnej chirurgii wątroby. *Pol. Merk. Lek.* 2009, 26, 155, 545-549.
478. Stangl R., Altendorf-Hofmann A., Charnley R.M., Scheele J.: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994, 343, 8910, 1405-1410.
479. Stanisław A. *Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Tom 2. Wyniki liniowe i nieliniowe.* Kraków, StatSoft Polska Sp. z o.o., 2007.
480. Steinberg S.M., Barwick K.W., Stablein D.M.: Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgically resected colon cancer. Findings from the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1986, 58, 6, 1340-1345.
481. Stejskal E.O., Tanner J.E.: Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J. Chem. Phys.* 1965, 42, 1, 288-292.
482. Stelzner S., Hellmich G., Koch R., Ludwig K.: Factors predicting survival in stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment: a multivariate analysis. *J. Surg. Oncol.* 2005, 89, 4, 211-217.
483. Stipa F., Yoon S.S., Liao K.H., Fong Y., Jarnagin W.R., D'Angelica M., Abou-Alfa G., Blumgart L.H., DeMatteo R.P.: Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006, 106, 6, 1331-1338.
484. Sugahara T., Korogi Y., Kochi M., Ikushima I., Shigematu Y., Hirai T., Okuda T., Liang L., Ge Y., Komohara Y., Ushio Y., Takahashi M.: Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J. Magn. Reson. Imaging* 1999, 9, 1, 53-60.
485. Sun Y.S., Zhang X.P., Tang L., Ji J.F., Gu J., Cai Y., Zhang X.Y.: Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. *Radiology* 2010, 254, 1, 170-178.
486. Szafer A., Zhong J., Anderson A.W., Gore J.C.: Diffusion-weighted imaging in tissues: theoretical models. *NMR Biomed.* 1995, 8, 7-8, 289-296.
487. Szurowska E., Tomicka-Szymańska B., Zadrożny D., Iżycka-Świeszewska E., Drobińska-Jurowiecka A., Wypych J., Pieńkowska J., Studniarek M.: Magnetic resonance imaging with new hepatocyte-selective contrast enhancement (gadoteric acid) in the differential diagnosis of focal liver lesions: Work in progress. *Exp. Clin. Hep.* 2008, 4, 2, 75-82.
488. Tang L., Zhang X.P., Sun Y.S., Shen L., Li J., Qi L.P., Cui Y.: Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate: apparent diffusion coef-

- ficient in the evaluation of therapy response in patients. *Radiology* 2011, 258, 3, 729-738.
489. Taouli B., Chouli M., Martin A.J., Qayyum A., Coakley F.V., Vilgrain V.: Chronic hepatitis: role of diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging for the diagnosis of liver fibrosis and inflammation. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008, 28, 1, 89-95.
490. Taouli B., Koh D.M.: Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology* 2010, 254, 1, 47-66.
491. Taouli B., Martin A.J., Qayyum A., Merriman R.B., Vigneron D., Yeh B.M., Coakley F.V.: Parallel imaging and diffusion tensor imaging for diffusion-weighted MRI of the liver: preliminary experience in healthy volunteers. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004, 183, 3, 677-680.
492. Taouli B., Sandberg A., Stemmer A., Parikh T., Wong S., Xu J., Lee V.S.: Diffusion-weighted imaging of the liver: comparison of navigator triggered and breathhold acquisitions. *J. Magn. Reson. Imaging* 2009, 30, 3, 561-568.
493. Taouli B., Tolia A.J., Losada M., Babb J.S., Chan E.S., Bannan M.A., Tobias H.: Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007, 189, 4, 799-806.
494. Taouli B., Vilgrain V., Daumont E., Daire J.L., Fan B., Menu Y.: Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003, 226, 1, 71-78.
495. Tateishi R., Shiina S., Teratani T., Obi S., Sato S., Koike Y., Fujishima T., Yoshida H., Kawabe T., Omata M.: Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005, 103, 6, 1201-1209.
496. Tateishi R., Yoshida H., Matsuyama Y., Mine N., Kondo Y., Omata M.: Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol. Int.* 2008, 2, 1, 17-30.
497. Taylor I.: Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br. J. Surg.* 1996, 83, 4, 456-460.
498. Taylor-Robinson S.D., Foster G.R., Arora S., Hargreaves S., Thomas H.C.: Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet* 1997, 350, 9085, 1142-1143.
499. Theilmann R.J., Borders R., Trouard T.P., Xia G., Outwater E., Ranger-Moore J., Gillies R.J., Stopeck A.: Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy. *Neoplasia* 2004, 6, 6, 831-837.
500. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., Wanders J., Kaplan R.S., Rubinstein L., Verweij J., Van Glabbeke M., van Oosterom A.T., Christian M.C., Gwyther S.G.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 92, 3, 205-216.
501. Thoeny H.C., De Keyzer F., Chen F., Ni Y., Landuyt W., Verbeken E.K., Bosmans H., Marchal G., Hermans R.: Diffusion-weighted MR imaging in monitoring the effect of a vascular targeting agent on rhabdomyosarcoma in rats. *Radiology* 2005, 234, 3, 756-764.

502. Thoeny H.C., De Keyzer F., Chen F., Vandecaveye V., Verbeken E.K., Ahmed B., Sun X., Ni Y., Bosmans H., Hermans R., van Oosterom A., Marchal G., Landuyt W.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging allows noninvasive in vivo monitoring of the effects of combretastatin a-4 phosphate after repeated administration. *Neoplasia* 2005, 7, 8, 779-787.
503. Thoeny H.C., De Keyzer F., Vandecaveye V., Chen F., Sun X., Bosmans H., Hermans R., Verbeken E.K., Boesch C., Marchal G., Landuyt W., Ni Y.: Effect of vascular targeting agent in rat tumor model: dynamic contrast-enhanced versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005, 237, 2, 492-499.
504. Tournigand C., André T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Couteau C., Buyse M., Ganem G., Landi B., Colin P., Louvet C., de Gramont A.: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 2, 229-237.
505. Treska V., Topolcan O., Stanislav K., Liska V., Holubec L.: Preoperative tumor markers as prognostic factors of colorectal liver metastases. *Hepato-gastroenterology.* 2009, 56, 90, 317-320.
506. Tsuda M., Majima K., Yamada T., Saitou H., Ishibashi T., Takahashi S.: Hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy: dynamic CT evaluation of treatment. *Clin. Imaging* 2001, 25, 6, 409-415.
507. Tsuda M., Rikimaru H., Majima K., Yamada T., Saito H., Ishibashi T., Takahashi S., Miyachi H., Endoh M., Yamada S.: Time-related changes of radiofrequency ablation lesion in the normal rabbit liver: findings of magnetic resonance imaging and histopathology. *Invest. Radiol.* 2003, 38, 8, 525-531.
508. Tsukuma H., Hiyama T., Tanaka S., Nakao M., Yabuuchi T., Kitamura T., Nakanishi K., Fujimoto I., Inoue A., Yamazaki H.: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N. Engl. J. Med.* 1993, 328, 25, 1797-1801.
509. Tsuyuguchi N., Takami T., Sunada I., Iwai Y., Yamanaka K., Tanaka K., Nishikawa M., Ohata K., Torii K., Morino M., Nishio A., Hara M.: Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery – in malignant glioma. *Ann. Nucl. Med.* 2004, 18, 4, 291-296.
510. Turner R., Le Bihan D., Maier J., Vavrek R., Hedges L.K., Pekar J.: Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1990, 177, 2, 407-414.
511. Uhl M., Saueressig U., van Buiren M., Kontny U., Niemeyer C., Köhler G., Ilyasov K., Langer M.: Osteosarcoma: preliminary results of in vivo assessment of tumor necrosis after chemotherapy with diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Invest. Radiol.* 2006, 41, 8, 618-623.
512. Vallabhajosula S.: (18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin. Nucl. Med.* 2007, 37, 6, 400-419.
513. Van Beers B.E., Materne R., Annet L., Hermoye L., Sempoux C., Peeters F., Smith A.M., Jamart J., Horsmans Y.: Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit. *Magn. Reson. Med.* 2003, 49, 4, 692-699.

514. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Köhne C.H., Pozzo C., Poston G., Ychou M., Rougier P., European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur. J. Cancer* 2006, 42, 14, 2212-2221.
515. Van den Bos I.C., Hussain S.M., Krestin G.P., Wielopolski P.A.: Liver imaging at 3.0 T: diffusion-induced black-blood echo-planar imaging with large anatomic volumetric coverage as an alternative for specific absorption rate-intensive echo-train spin-echo sequences: feasibility study. *Radiology* 2008, 248, 1, 264-271.
516. Van Duijnhoven F.H., Jansen M.C., Junggeburst J.M., van Hillegersberg R., Rijken A.M., van Coevorden F., van der Sijp J.R., van Gulik T.M., Slooter G.D., Klaase J.M., Putter H., Tollenaar R.A.: Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2006, 13, 5, 651-658.
517. Vauthey J.N., Chaoui A., Do K.A., Bilimoria M.M., Fenstermacher M.J., Charnsangavej C., Hicks M., Alsfasser G., Lauwers G., Hawkins I.F., Caridi J.: Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000, 127, 5, 512-519.
518. Veit P., Antoch G., Stergar H., Bockisch A., Forsting M., Kuehl H.: Detection of residual tumor after radiofrequency ablation of liver metastasis with dual-modality PET/CT: initial results. *Eur Radiol.* 2006, 16, 1, 80-87.
519. Veltri A., Sacchetto P., Tosetti I., Pagano E., Fava C., Gandini G.: Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2008, 31, 5, 948-956.
520. Vilana R., Bianchi L., Varela M., Nicolau C., Sánchez M., Ayuso C., García M., Sala M., Llovet J.M., Bruix J., Bru C.; BCLC Group.: Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur. Radiol.* 2006, 16, 11, 2454-2462.
521. Vilgrain V.: Advancement in HCC imaging: diagnosis, staging and treatment efficacy assessments: hepatocellular carcinoma: imaging in assessing treatment efficacy. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010, 17, 4, 374-379.
522. Vogl T.J., Naguib N.N., Eichler K., Lehnert T., Ackermann H., Mack M.G.: Volumetric evaluation of liver metastases after thermal ablation: long-term results following MR-guided laser-induced thermotherapy. *Radiology* 2008, 249, 3, 865-871.
523. Vogt F.M., Antoch G., Veit P., Freudenberg L.S., Blechschmid N., Diersch O., Bockisch A., Barkhausen J., Kuehl H.: Morphologic and functional changes in nontumorous liver tissue after radiofrequency ablation in an in vivo model: comparison of 18F-FDG PET/CT, MRI, ultrasound, and CT. *J. Nucl. Med.* 2007, 48, 11, 1836-1844.
524. Wahl R.L., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M.A.: From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* 2009, 50, Suppl 1, S122-S150.
525. Wakai T., Shirai Y., Suda T., Yokoyama N., Sakata J., Cruz P.V., Kawai H., Matsuda Y., Watanabe M., Aoyagi Y., Hatakeyama K.: Long-term outcomes

- of hepatectomy vs percutaneous ablation for treatment of hepatocellular carcinoma $< \text{or} = 4$ cm. *World J. Gastroenterol.* 2006, 12, 4, 546-552.
526. Walecki J., Bogusławska R.: Neuroobrazowanie we wczesnym okresie niedokrwiennego udaru mózgu. *Pol. Przegl. Neurol.* 2005, 1, 1, 23-34.
527. Walecki J., Pawłowska-Detko A., Adamczyk M.: Rola współczesnych metod obrazowania w rozpoznaniu i monitorowaniu otepienia. *Pol. Przegl. Neurol.* 2007, 3, 2, 69-89.
528. Wang C., Ahlström H., Erikson B., Lönnemark M., McGill S., Hemmingson A.: Uptake of mangafodipir trisodium in liver metastases from endocrine tumors. *J. Magn. Reson. Imaging* 1998, 8, 3, 682-686.
529. Wang H, Li J, Chen F, De Keyzer F, Yu J, Feng Y, Nuyts J, Marchal G, Ni Y.: Morphological, functional and metabolic imaging biomarkers: assessment of vascular-disrupting effect on rodent liver tumours. *Eur. Radiol.* 2010, 20, 8, 2013-2026.
530. Warach S., Chien D., Li W., Ronthal M., Edelman R.R.: Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992, 42, 9, 1717-1723.
531. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degrout J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum MA, Van den Bent M.J., Chang S.M.: Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 11, 1963-1972.
532. Wójtowicz J.: Skuteczność diagnostyczna. *Pol. Przegl. Radiol.* 1977, 6, 381-392.
533. Wood B.J., Ramkaransingh J.R., Fojo T., Walther M.M., Libutti S.K.: Percutaneous tumor ablation with radiofrequency. *Cancer* 2002, 94, 2, 443-451.
534. 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, 285-288.
535. Wood T.F., Rose D.M., Chung M., Allegra D.P., Foshag L.J., Bilchik A.J.: Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann. Surg. Oncol.* 2000, 7, 8, 593-600.
536. Woodhams R., Matsunaga K., Iwabuchi K., Kan S., Hata H., Kuranami M., Watanabe M., Hayakawa K.: Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2005, 29, 5, 644-649.
537. Xu P.J., Yan F.H., Wang J.H., Shan Y., Ji Y., Chen C.Z.: Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2010, 34, 4, 506-512.
538. Yamada I., Aung W., Himeno Y., Nakagawa T., Shibuya H.: Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999, 210, 3, 617-623.
539. Yamakado K., Nakatsuka A., Ohmori S., Shiraki K., Nakano T., Ikoma J., Adachi Y., Takeda K.: Radiofrequency ablation combined with chemoem-

- bolization in hepatocellular carcinoma: treatment response based on tumor size and morphology. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2002, 13, 12, 1225-1232.
540. Yamamura T., Tsukikawa S., Akaishi O., Tanaka K., Matsuoka H., Hanai A., Oikawa H., Ozasa T., Kikuchi K., Matsuzaki H., Yamaguchi S.: Multivariate analysis of the prognostic factors of patients with unresectable synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 1997, 40, 12, 1425-1429.
541. Yan K., Chen M.H., Yang W., Wang Y.B., Gao W., Hao C.Y., Xing B.C., Huang X.F.: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Eur. J. Radiol.* 2008, 67, 2, 336-347.
542. Yang L., Zhang X.M., Zhou X.P., Tang W., Guan Y.S., Zhai Z.H., Dong G.L.: Correlation between tumor perfusion and lipiodol deposition in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2010, 21, 12, 1841-1866.
543. Yankeelov T.E., Lepage M., Chakravarthy A., Broome E.E., Niermann K.J., Kelley M.C., Meszoely I., Mayer I.A., Herman C.R., McManus K, Price R.R., Gore J.C.: Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn. Reson. Imaging* 2007, 25, 1, 1-13.
544. Yao F.Y., Ferrel L., Bass N.M., Watson J.J., Bacchetti P., Venook A., Ascher N.L., Roberts J.P.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001, 33, 1394-1403.
545. Yassin A.E., Anwer M.K., Mowafy H.A., El-Bagory I.M., Bayomi M.A., Alsarra I.A.: Optimization of 5-fluorouracil solid-lipid nanoparticles: a preliminary study to treat colon cancer. *Int. J. Med. Sci.* 2010, 7, 6, 398-408.
546. Yin X.Y., Xie X.Y., Lu M.D., Xu H.X., Xu Z.F., Kuang M., Liu G.J., Liang J.Y., Lau W.Y.: Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Cancer* 2009, 115, 9, 1914-1923.
547. Yoshikawa T., Kawamitsu H., Mitchell D.G., Ohno Y., Ku Y., Seo Y., Fujii M., Sugimura K.: ADC measurement of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006, 187, 6, 1521-1530.
548. Young J.Y., Rhee T.K., Atassi B., Gates V.L., Kulik L., Mulcahy M.F., Larson A.C., Ryu R.K., Sato K.T., Lewandowski R.J., Omary R.A., Salem R.: Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2007, 18, 11, 1375-1382.
549. Yu H.C., Cheng J.S., Lai K.H., Lin C.P., Lo G.H., Lin C.K., Hsu P.I., Chan H.H., Lo C.C., Tsai W.L., Chen W.C.: Factors for early tumor recurrence of single small hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation therapy. *World J. Gastroenterol.* 2005, 11, 10, 1439-1444.
550. Yu J.S., Kim J.H., Chung J.J., Kim K.W.: Added value of diffusion-weighted imaging in the MRI assessment of perilesional tumor recurrence after chemoembolization of hepatocellular carcinomas. *J. Magn. Reson. Imaging* 2009, 30, 1, 153-160.

551. Yun H.R., Lee W.Y., Lee W.S., Cho Y.B., Yun S.H., Chun H.K.: The prognostic factors of stage IV colorectal cancer and assessment of proper treatment according to the patient's status. *Int. J. Colorectal Dis.* 2007, 22, 11, 1301-1310.
552. Zadrożny D, Studniarek M, Śledziński Z, Adamonis W, Olędzki M, Witczak-Malinowska K: Zastosowanie termoablacji w leczeniu nieoperacyjnych zmian nowotworowych w wątrobie – wyniki wstępne. *Pol. Przegl. Chir.* 2002, 74, 10, 858-868.
553. Zadrożny D.: Ocena termoablacji prądem wysokiej częstotliwości jako metody leczenia nieoperacyjnych przerzutów raka jelita grubego do wątroby: rozprawa habilitacyjna. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2007, 37, supl. 8.
554. Zanzonico P.: Positron emission tomography: a review of basic principles, scanner design and performance, and current systems. *Semin. Nucl. Med.* 2004, 34, 2, 87-111.
555. Zbären P., Weidner S., Thoeny H.C.: Laryngeal and hypopharyngeal carcinomas after (chemo)radiotherapy: a diagnostic dilemma. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008, 16, 2, 147-153.
556. Zech C.J., Grazioli L., Jonas E., Ekman M., Niebecker R., Gschwend S., Breuer J., Jönsson L., Kienbaum S.: Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur. Radiol.* 2009, 19, Suppl 3, S753-S763.
557. Zhang L., Wang Z.B.: High-intensity focused ultrasound tumor ablation: review of ten years of clinical experience. *Front. Med. China* 2010, 4(3), 294-302.
558. Zhou H.B., Wang H., Zhou D.X., Wang H., Wang Q., Zou S.S., Hu H.P.: Etiological and clinicopathologic characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma in young patients. *World J. Gastroenterol.* 2010, 16(7), 881-885.
559. Zou K.H., Tuncali K., Silverman S.G.: Correlation and simple linear regression. *Radiology* 2003, 227, 3, 617-622.
560. Zytoon A.A., Ishii H., Murakami K., El-Kholy M.R., Furuse J., El-Dorry A., El-Malah A.: Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of risk factors on outcome. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2007, 37, 9, 658-672.

10. ZAŁĄCZNIK

Załącznik przedstawia te wyniki, których zamieszczenie jest konieczne, a ich pozostawienie w tekście rzutowałoby na przejrzystość pracy.

Tabela A1. Analiza normalności rozkładu ADC w nowotworach wątroby zależnie od grupy (META, HCC), momentu pomiaru ADC oraz wartości parametru b

Table A1. Evaluation of normality of distribution of ADC in liver tumors depending on the group (META, HCC), the time of ADC measurement and b value

ADC	Grupa Group											
	Meta						HCC					
	ADC1 ¹		ADC2		ADC3		ADC1		ADC2		ADC3	
	Z ²	K-S ³	Z	K-S	Z	K-S	Z	K-S	Z	K-S	Z	K-S
b = 15 s/mm ²	1,02	> 0,20	1,06	> 0,20	1,01	> 0,20	0,82	> 0,20	0,76	> 0,20	0,58	> 0,20
b = 30 s/mm ²	1,59	< 0,05	0,75	> 0,20	0,55	> 0,20	0,65	> 0,20	1,17	> 0,20	0,88	> 0,20
b = 100 s/mm ²	1,14	> 0,20	0,80	> 0,20	0,85	> 0,20	0,59	> 0,20	0,88	> 0,20	1,18	> 0,20
b = 300 s/mm ²	1,69	< 0,05	1,24	> 0,20	0,94	> 0,20	0,72	> 0,20	0,83	> 0,20	0,78	> 0,20
b = 500 s/mm ²	1,26	> 0,20	1,25	> 0,20	1,24	> 0,20	1,23	> 0,20	0,81	> 0,20	1,02	> 0,20

¹ Moment pomiaru. ADC1 oznacza pomiar przed termoablacją, ADC2 oznacza 24 godziny po termoablacji, ADC3 oznacza 6 tygodni po termoablacji / *Time of measurement: ADC1 – measurement prior to RFA, ADC2 – measurement in first 24 hours post RFA, ADC3 – measurement 6 weeks post RFA;*

² Statystyka **Z** służąca do oceny normalności rozkładu / *Z statistic in evaluation of normality of distribution;*

³ Decyzja dotycząca normalności rozkładu; brak normalności rozkładu pogrubiono, podana wartość p / *Decision on normality of distribution; in bold lack of normal distribution, p value supplied.*

Tabela A2. Statystyki opisowe (średnia – M, odchylenie standardowe – SD oraz przedział ufności) dla współczynnika szybkości dyfuzji (ADC) w nowotworach wątroby w zależności od doszczętności leczenia ogniska nowotworowego, wartości parametru b i momentu pomiaru

Table A2. Descriptive statistics (median – M, standard deviation – SD and confidence interval) for apparent diffusion coefficient ADC in liver tumors depending on the completeness of treatment, b value and the time of measurement

ADC	Ablacja ogniska nowotworowego <i>Ablation of neoplasm's focus</i>					
	Doszczętna <i>Complete</i>			Niedoszczętna <i>Incomplete</i>		
	M [mm ² /s] M	SD SD	Przedział ufności (95%) <i>Confidence interval (95%)</i>	M [mm ² /s] M	SD SD	Przedział ufności (95%) <i>Confidence interval (95%)</i>
	ADC1 ¹					
b = 15 s/mm ²	2,15 ²	0,33	2,09 - 2,20	2,49	0,33	2,40 - 2,60
b = 30 s/mm ²	2,05	0,37	1,99 - 2,11	2,32	0,33	2,22 - 2,42
b = 100 s/mm ²	1,89	0,32	1,83 - 1,91	2,19	0,31	2,09 - 2,29
b = 300 s/mm ²	1,61	0,25	1,55 - 1,63	1,89	0,27	1,80 - 1,97
b = 500 s/mm ²	1,38	0,17	1,35 - 1,41	1,69	0,27	1,61 - 1,77
	ADC2					
b = 15 s/mm ²	1,86	0,31	1,80 - 1,90	2,29	0,44	2,17 - 2,42
b = 30 s/mm ²	1,85	0,34	1,79 - 1,91	2,20	0,25	2,13 - 2,28
b = 100 s/mm ²	1,76	0,32	1,71 - 1,81	1,99	0,35	1,89 - 2,10
b = 300 s/mm ²	1,46	0,28	1,41 - 1,51	1,77	0,24	1,70 - 1,84
b = 500 s/mm ²	1,26	0,18	1,23 - 1,29	1,62	0,27	1,54 - 1,70
	ADC3					
b = 15 s/mm ²	2,68	0,27	2,63 - 2,73	2,49	0,31	2,40 - 2,58
b = 30 s/mm ²	2,48	0,20	2,45 - 2,52	2,30	0,19	2,24 - 2,35
b = 100 s/mm ²	2,30	0,27	2,25 - 2,34	2,23	0,26	2,16 - 2,31
b = 300 s/mm ²	1,94	0,20	1,90 - 1,97	1,93	0,20	1,87 - 1,99
b = 500 s/mm ²	1,79	0,16	1,77 - 1,82	1,70	0,19	1,65 - 1,75

¹ Moment pomiaru: ADC1 oznacza pomiar przed termoablacją, ADC2 oznacza 24 godziny po termoablacji, ADC3 oznacza 6 tygodni po termoablacji / *Time of measurement: ADC1 – measurement prior to RFA, ADC2 – measurement in first 24 hours post RFA, ADC3 – measurement 6 weeks post RFA;*

² Wszystkie wartości statystyk opisowych należy przemnożyć przez 10⁻³ / *All values of descriptive statistics should be multiplied by 10⁻³.*

Tabela A3. Wykaz wartości prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji zależnie od wielkości ogniska nowotworowego (meta i HCC) i jego ADC przed termoablacją (ADC1) dla parametru $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Table A3. Register of probability values of complete ablation depending on the size of the focus (both HCCs and metastases) and ADC values prior to RFA (ADC1) for $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] $b = 500 \text{ s/mm}^2$	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
10	0,00100	0,99
10	0,00110	0,99
10	0,00120	0,98
10	0,00130	0,96
10	0,00140	0,93
10	0,00145	0,90
10	0,00150	0,86
10	0,00155	0,81
10	0,00160	0,75
10	0,00165	0,67
10	0,00170	0,58
10	0,00175	0,49
10	0,00180	0,40
10	0,00185	0,32
10	0,00190	0,24
10	0,00195	0,18
10	0,00200	0,13
10	0,00205	0,10
10	0,00210	0,07
15	0,00100	0,99
15	0,00110	0,99
15	0,00120	0,98
15	0,00130	0,96
15	0,00140	0,92
15	0,00145	0,88
15	0,00150	0,84
15	0,00155	0,78
15	0,00160	0,72
15	0,00165	0,64
15	0,00170	0,55
15	0,00175	0,46
15	0,00180	0,37
15	0,00185	0,29
15	0,00190	0,22
15	0,00195	0,16
15	0,00200	0,12
15	0,00205	0,08
15	0,00210	0,06
20	0,00100	0,99
20	0,00110	0,99
20	0,00120	0,98

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
20	0,00130	0,95
20	0,00140	0,90
20	0,00145	0,87
20	0,00150	0,82
20	0,00155	0,76
20	0,00160	0,68
20	0,00165	0,60
20	0,00170	0,51
20	0,00175	0,42
20	0,00180	0,33
20	0,00185	0,26
20	0,00190	0,19
20	0,00195	0,14
20	0,00200	0,10
20	0,00205	0,07
20	0,00210	0,05
25	0,00100	0,99
25	0,00110	0,99
25	0,00120	0,97
25	0,00130	0,94
25	0,00140	0,89
25	0,00145	0,85
25	0,00150	0,80
25	0,00155	0,73
25	0,00160	0,65
25	0,00165	0,56
25	0,00170	0,47
25	0,00175	0,38
25	0,00180	0,30
25	0,00185	0,23
25	0,00190	0,17
25	0,00195	0,13
25	0,00200	0,09
25	0,00205	0,06
25	0,00210	0,05
30	0,00100	0,99
30	0,00110	0,98
30	0,00120	0,97
30	0,00130	0,94
30	0,00140	0,87
30	0,00145	0,83
30	0,00150	0,77
30	0,00155	0,70
30	0,00160	0,62
30	0,00165	0,53
30	0,00170	0,44
30	0,00175	0,35

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
30	0,00180	0,27
30	0,00185	0,20
30	0,00190	0,15
30	0,00195	0,11
30	0,00200	0,08
30	0,00205	0,06
30	0,00210	0,04
35	0,00100	0,99
35	0,00110	0,98
35	0,00120	0,96
35	0,00130	0,93
35	0,00140	0,86
35	0,00145	0,81
35	0,00150	0,74
35	0,00155	0,67
35	0,00160	0,58
35	0,00165	0,49
35	0,00170	0,40
35	0,00175	0,32
35	0,00180	0,24
35	0,00185	0,18
35	0,00190	0,13
35	0,00195	0,10
35	0,00200	0,07
35	0,00205	0,05
35	0,00210	0,03
40	0,00100	0,99
40	0,00110	0,98
40	0,00120	0,96
40	0,00130	0,92
40	0,00140	0,84
40	0,00145	0,78
40	0,00150	0,71
40	0,00155	0,63
40	0,00160	0,54
40	0,00165	0,45
40	0,00170	0,36
40	0,00175	0,28
40	0,00180	0,22
40	0,00185	0,16
40	0,00190	0,12
40	0,00195	0,08
40	0,00200	0,06
40	0,00205	0,04
40	0,00210	0,03
50	0,00100	0,99
50	0,00110	0,97

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
50	0,00120	0,94
50	0,00130	0,89
50	0,00140	0,79
50	0,00145	0,73
50	0,00150	0,65
50	0,00155	0,56
50	0,00160	0,47
50	0,00165	0,38
50	0,00170	0,30
50	0,00175	0,23
50	0,00180	0,17
50	0,00185	0,12
50	0,00190	0,09
50	0,00195	0,06
50	0,00200	0,04
50	0,00205	0,03
50	0,00210	0,02
60	0,00100	0,98
60	0,00110	0,96
60	0,00120	0,92
60	0,00130	0,86
60	0,00140	0,74
60	0,00145	0,66
60	0,00150	0,58
60	0,00155	0,49
60	0,00160	0,40
60	0,00165	0,31
60	0,00170	0,24
60	0,00175	0,18
60	0,00180	0,13
60	0,00185	0,09
60	0,00190	0,07
60	0,00195	0,05
60	0,00200	0,03
60	0,00205	0,02
60	0,00210	0,02
70	0,00100	0,98
70	0,00110	0,95
70	0,00120	0,90
70	0,00130	0,81
70	0,00140	0,68
70	0,00145	0,59
70	0,00150	0,50
70	0,00155	0,41
70	0,00160	0,33
70	0,00165	0,25
70	0,00170	0,19

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
70	0,00175	0,14
70	0,00180	0,10
70	0,00185	0,07
70	0,00190	0,05
70	0,00195	0,04
70	0,00200	0,03
70	0,00205	0,02
70	0,00210	0,01
80	0,00100	0,97
80	0,00110	0,93
80	0,00120	0,87
80	0,00130	0,76
80	0,00140	0,61
80	0,00145	0,52
80	0,00150	0,43
80	0,00155	0,34
80	0,00160	0,26
80	0,00165	0,20
80	0,00170	0,15
80	0,00175	0,11
80	0,00180	0,08
80	0,00185	0,05
80	0,00190	0,04
80	0,00195	0,03
80	0,00200	0,02
80	0,00205	0,01
80	0,00210	0,01

Tabela A4. Wykaz wartości prawdopodobieństwa uzyskania doszczętnej ablacji zależnie od wielkości przerzutu nowotworowego i jego ADC przed termoablacją (ADC1) dla parametru $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Table A4. Register of probability values of complete ablation depending on the size of the metastatic focus and ADC values prior to RFA (ADC1) for $b = 500 \text{ s/mm}^2$

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętnej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
10	0,00100	0,99
10	0,00110	0,99
10	0,00120	0,99
10	0,00130	0,97
10	0,00140	0,92
10	0,00145	0,87
10	0,00150	0,80
10	0,00155	0,71
10	0,00160	0,59
10	0,00165	0,47
10	0,00170	0,35
10	0,00175	0,24
10	0,00180	0,16
10	0,00185	0,10
10	0,00190	0,06
10	0,00195	0,04
10	0,00200	0,02
10	0,00205	0,01
10	0,00210	0,01
15	0,00100	0,99
15	0,00110	0,99
15	0,00120	0,99
15	0,00130	0,97
15	0,00140	0,91
15	0,00145	0,86
15	0,00150	0,79
15	0,00155	0,69
15	0,00160	0,57
15	0,00165	0,44
15	0,00170	0,32
15	0,00175	0,22
15	0,00180	0,15
15	0,00185	0,09
15	0,00190	0,06
15	0,00195	0,04
15	0,00200	0,02
15	0,00205	0,01
15	0,00210	0,01
20	0,00100	0,99
20	0,00110	0,99
20	0,00120	0,99

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
20	0,00130	0,96
20	0,00140	0,90
20	0,00145	0,85
20	0,00150	0,77
20	0,00155	0,67
20	0,00160	0,55
20	0,00165	0,42
20	0,00170	0,30
20	0,00175	0,21
20	0,00180	0,14
20	0,00185	0,09
20	0,00190	0,05
20	0,00195	0,03
20	0,00200	0,02
20	0,00205	0,01
20	0,00210	0,01
25	0,00100	0,99
25	0,00110	0,99
25	0,00120	0,98
25	0,00130	0,96
25	0,00140	0,89
25	0,00145	0,83
25	0,00150	0,75
25	0,00155	0,64
25	0,00160	0,52
25	0,00165	0,39
25	0,00170	0,28
25	0,00175	0,19
25	0,00180	0,12
25	0,00185	0,08
25	0,00190	0,05
25	0,00195	0,03
25	0,00200	0,02
25	0,00205	0,01
25	0,00210	0,01
30	0,00100	0,99
30	0,00110	0,99
30	0,00120	0,98
30	0,00130	0,95
30	0,00140	0,88
30	0,00145	0,82
30	0,00150	0,73
30	0,00155	0,62
30	0,00160	0,50
30	0,00165	0,37
30	0,00170	0,26
30	0,00175	0,18

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
30	0,00180	0,11
30	0,00185	0,07
30	0,00190	0,04
30	0,00195	0,03
30	0,00200	0,02
30	0,00205	0,01
30	0,00210	0,01
35	0,00100	0,99
35	0,00110	0,99
35	0,00120	0,98
35	0,00130	0,95
35	0,00140	0,87
35	0,00145	0,80
35	0,00150	0,71
35	0,00155	0,60
35	0,00160	0,47
35	0,00165	0,35
35	0,00170	0,24
35	0,00175	0,16
35	0,00180	0,10
35	0,00185	0,07
35	0,00190	0,04
35	0,00195	0,02
35	0,00200	0,01
35	0,00205	0,01
35	0,00210	0,01
40	0,00100	0,99
40	0,00110	0,99
40	0,00120	0,98
40	0,00130	0,94
40	0,00140	0,86
40	0,00145	0,79
40	0,00150	0,69
40	0,00155	0,57
40	0,00160	0,45
40	0,00165	0,33
40	0,00170	0,23
40	0,00175	0,15
40	0,00180	0,10
40	0,00185	0,06
40	0,00190	0,04
40	0,00195	0,02
40	0,00200	0,01
40	0,00205	0,01
40	0,00210	0,01
50	0,00100	0,99
50	0,00110	0,99

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
50	0,00120	0,97
50	0,00130	0,93
50	0,00140	0,83
50	0,00145	0,75
50	0,00150	0,65
50	0,00155	0,52
50	0,00160	0,40
50	0,00165	0,28
50	0,00170	0,19
50	0,00175	0,13
50	0,00180	0,08
50	0,00185	0,05
50	0,00190	0,03
50	0,00195	0,02
50	0,00200	0,01
50	0,00205	0,01
50	0,00210	0,01
60	0,00100	0,99
60	0,00110	0,99
60	0,00120	0,97
60	0,00130	0,92
60	0,00140	0,81
60	0,00145	0,71
60	0,00150	0,60
60	0,00155	0,47
60	0,00160	0,35
60	0,00165	0,24
60	0,00170	0,16
60	0,00175	0,10
60	0,00180	0,07
60	0,00185	0,04
60	0,00190	0,02
60	0,00195	0,02
60	0,00200	0,01
60	0,00205	0,01
60	0,00210	0,01
70	0,00100	0,99
70	0,00110	0,99
70	0,00120	0,96
70	0,00130	0,90
70	0,00140	0,77
70	0,00145	0,67
70	0,00150	0,55
70	0,00155	0,42
70	0,00160	0,31
70	0,00165	0,21
70	0,00170	0,14

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
70	0,00175	0,09
70	0,00180	0,05
70	0,00185	0,03
70	0,00190	0,02
70	0,00195	0,01
70	0,00200	0,01
70	0,00205	0,01
70	0,00210	0,01
80	0,00100	0,99
80	0,00110	0,98
80	0,00120	0,95
80	0,00130	0,88
80	0,00140	0,73
80	0,00145	0,62
80	0,00150	0,50
80	0,00155	0,38
80	0,00160	0,27
80	0,00165	0,18
80	0,00170	0,12
80	0,00175	0,07
80	0,00180	0,05
80	0,00185	0,03
80	0,00190	0,02
80	0,00195	0,01
80	0,00200	0,01
80	0,00205	0,01
80	0,00210	0,01

Tabela A5. Wykaz wartości prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji zależnie od wielkości ogniska HCC i jego ADC przed termoablacją (ADC1) dla parametru $b = 500$ s/mm²

Table A5. Register of probability values of complete ablation depending on the size of the HCC focus and ADC values prior to RFA (ADC1) for $b = 500$ s/mm²

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
10	0,00100	0,99
10	0,00110	0,98
10	0,00120	0,97
10	0,00130	0,95
10	0,00140	0,92
10	0,00145	0,90
10	0,00150	0,88
10	0,00155	0,85
10	0,00160	0,82
10	0,00165	0,78
10	0,00170	0,73
10	0,00175	0,68
10	0,00180	0,63
10	0,00185	0,57
10	0,00190	0,51
10	0,00195	0,45
10	0,00200	0,39
10	0,00205	0,34
10	0,00210	0,28
15	0,00100	0,99
15	0,00110	0,98
15	0,00120	0,96
15	0,00130	0,94
15	0,00140	0,91
15	0,00145	0,89
15	0,00150	0,86
15	0,00155	0,83
15	0,00160	0,79
15	0,00165	0,75
15	0,00170	0,70
15	0,00175	0,65
15	0,00180	0,59
15	0,00185	0,53
15	0,00190	0,47
15	0,00195	0,41
15	0,00200	0,36
15	0,00205	0,30
15	0,00210	0,26
20	0,00100	0,98
20	0,00110	0,97
20	0,00120	0,96

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
20	0,00130	0,93
20	0,00140	0,90
20	0,00145	0,87
20	0,00150	0,84
20	0,00155	0,81
20	0,00160	0,77
20	0,00165	0,72
20	0,00170	0,67
20	0,00175	0,61
20	0,00180	0,56
20	0,00185	0,50
20	0,00190	0,44
20	0,00195	0,38
20	0,00200	0,32
20	0,00205	0,27
20	0,00210	0,23
25	0,00100	0,98
25	0,00110	0,97
25	0,00120	0,95
25	0,00130	0,92
25	0,00140	0,88
25	0,00145	0,85
25	0,00150	0,82
25	0,00155	0,78
25	0,00160	0,74
25	0,00165	0,69
25	0,00170	0,63
25	0,00175	0,58
25	0,00180	0,52
25	0,00185	0,46
25	0,00190	0,40
25	0,00195	0,34
25	0,00200	0,29
25	0,00205	0,24
25	0,00210	0,20
30	0,00100	0,98
30	0,00110	0,96
30	0,00120	0,94
30	0,00130	0,91
30	0,00140	0,86
30	0,00145	0,83
30	0,00150	0,80
30	0,00155	0,75
30	0,00160	0,71
30	0,00165	0,66
30	0,00170	0,60
30	0,00175	0,54

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
30	0,00180	0,48
30	0,00185	0,42
30	0,00190	0,36
30	0,00195	0,31
30	0,00200	0,26
30	0,00205	0,22
30	0,00210	0,18
35	0,00100	0,97
35	0,00110	0,96
35	0,00120	0,93
35	0,00130	0,90
35	0,00140	0,85
35	0,00145	0,81
35	0,00150	0,77
35	0,00155	0,73
35	0,00160	0,68
35	0,00165	0,62
35	0,00170	0,56
35	0,00175	0,50
35	0,00180	0,44
35	0,00185	0,38
35	0,00190	0,33
35	0,00195	0,28
35	0,00200	0,23
35	0,00205	0,19
35	0,00210	0,16
40	0,00100	0,97
40	0,00110	0,95
40	0,00120	0,92
40	0,00130	0,88
40	0,00140	0,82
40	0,00145	0,79
40	0,00150	0,74
40	0,00155	0,70
40	0,00160	0,64
40	0,00165	0,59
40	0,00170	0,53
40	0,00175	0,47
40	0,00180	0,41
40	0,00185	0,35
40	0,00190	0,30
40	0,00195	0,25
40	0,00200	0,21
40	0,00205	0,17
40	0,00210	0,14
50	0,00100	0,96
50	0,00110	0,94

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
50	0,00120	0,90
50	0,00130	0,85
50	0,00140	0,78
50	0,00145	0,73
50	0,00150	0,68
50	0,00155	0,63
50	0,00160	0,57
50	0,00165	0,51
50	0,00170	0,45
50	0,00175	0,39
50	0,00180	0,34
50	0,00185	0,29
50	0,00190	0,24
50	0,00195	0,20
50	0,00200	0,16
50	0,00205	0,13
50	0,00210	0,11
60	0,00100	0,95
60	0,00110	0,92
60	0,00120	0,87
60	0,00130	0,81
60	0,00140	0,72
60	0,00145	0,67
60	0,00150	0,61
60	0,00155	0,56
60	0,00160	0,50
60	0,00165	0,44
60	0,00170	0,38
60	0,00175	0,32
60	0,00180	0,27
60	0,00185	0,23
60	0,00190	0,19
60	0,00195	0,15
60	0,00200	0,13
60	0,00205	0,10
60	0,00210	0,08
70	0,00100	0,93
70	0,00110	0,89
70	0,00120	0,83
70	0,00130	0,76
70	0,00140	0,66
70	0,00145	0,60
70	0,00150	0,54
70	0,00155	0,48
70	0,00160	0,42
70	0,00165	0,36
70	0,00170	0,31

Wielkość ogniska [mm] <i>Size of the focus [mm]</i>	ADC1 [mm²/s] b = 500 s/mm²	Wartość prawdopodobieństwa uzyskania doszczętej ablacji <i>Value of probability of complete ablation</i>
70	0,00175	0,26
70	0,00180	0,22
70	0,00185	0,18
70	0,00190	0,15
70	0,00195	0,12
70	0,00200	0,10
70	0,00205	0,08
70	0,00210	0,06
80	0,00100	0,91
80	0,00110	0,86
80	0,00120	0,79
80	0,00130	0,70
80	0,00140	0,59
80	0,00145	0,53
80	0,00150	0,47
80	0,00155	0,41
80	0,00160	0,35
80	0,00165	0,30
80	0,00170	0,25
80	0,00175	0,21
80	0,00180	0,17
80	0,00185	0,14
80	0,00190	0,11
80	0,00195	0,09
80	0,00200	0,07
80	0,00205	0,06
80	0,00210	0,05

Tabela A6. Korelacje między stężeniem antygenów nowotworowych CEA i AFP a czynnikami uzyskania skutecznej ablacji u pacjenta

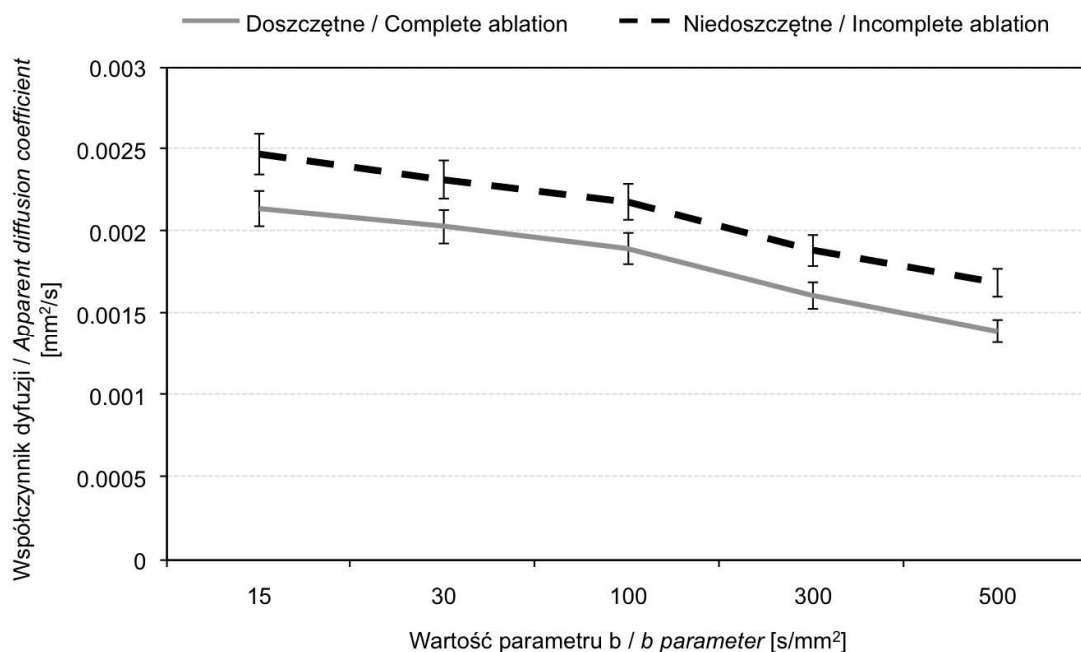
Table A6. Correlation between the serum levels of CEA and AFP tumor markers and the predictors of complete ablation in patient

Zmienna Variable	CEA ¹	AFP ²
Wielkość ogniska Size of foci	0,20	0,10
Liczba ognisk Number of foci	0,10	0,64*
ADC b = 15 s/mm ²	0,02	-0,13
ADC b = 30 s/mm ²	0,05	0,10
ADC b = 100 s/mm ²	-0,12	0,09
ADC b = 300 s/mm ²	0,02	0,16
ADC b = 500 s/mm ²	0,15	0,01
Wiek pacjenta Age of the patient	-0,18	-0,03

¹ n = 52;

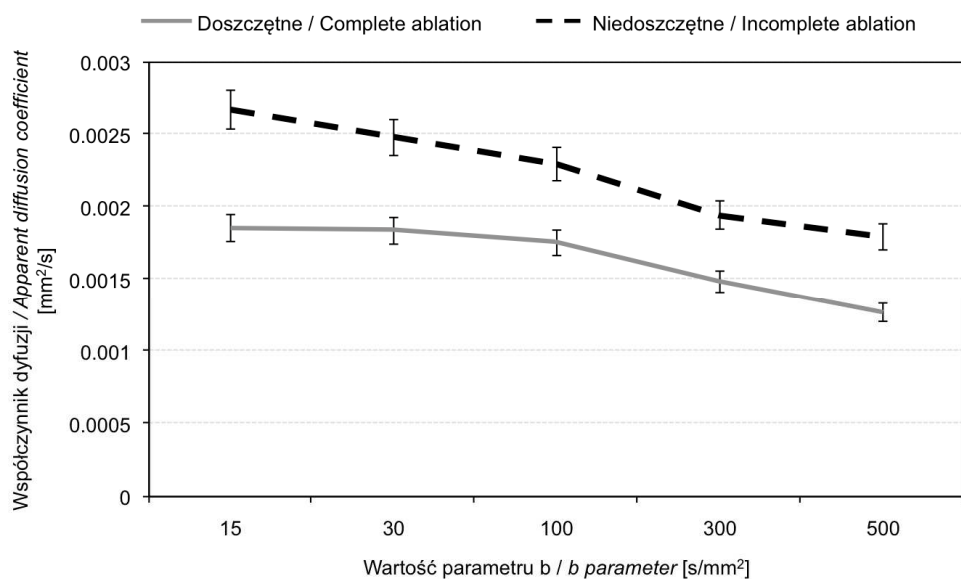
² n = 38;

*p < 0,05. Współczynnik nieposiadający oznaczenia jest nieistotny statystycznie / p < 0.05. Coefficient lacking description is statistically insignificant.



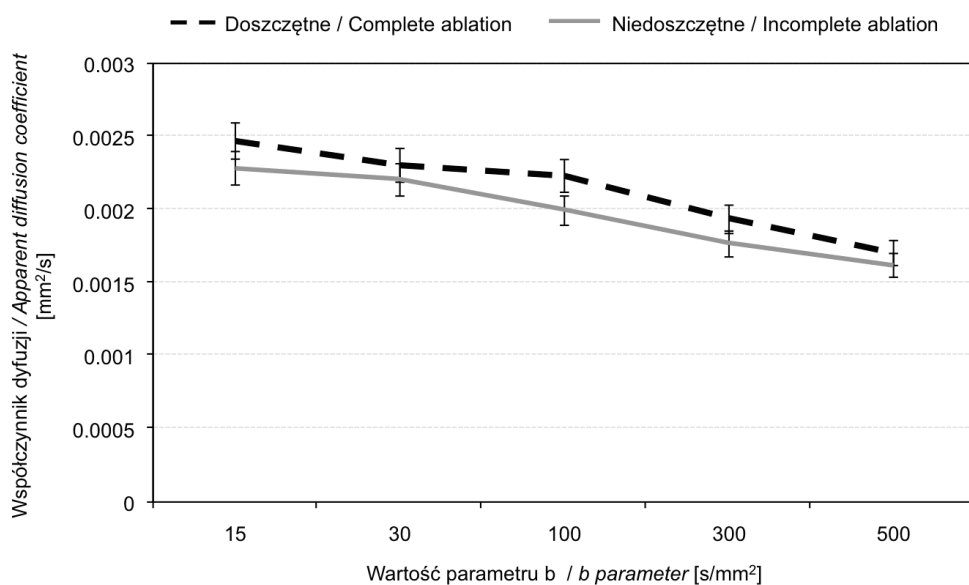
Rycina A1. Wartość współczynnika dyfuzji ADC1 (przed zabiegiem) w nowotworach wątroby doszczętnie i niedoszczętnie zniszczonych ablacją zależnie od wartości parametru b. Słupki błędę przedstawiają przedział ufności średniej (95%)

Figure A1. Apparent diffusion coefficient value ADC1 (prior to treatment) with different b values in liver tumors completely and incompletely treated with RFA. Error bars present the lower and upper quartile of confidence interval (95%)



Rycina A2. Wartość współczynnika dyfuzji ADC2 (w pierwszej dobie po zabiegu) w nowotworach wątroby doszczętnie i niedoszczętnie zniszczonych ablacją zależnie od wartości parametru b. Słupki błędów przedstawiają przedział ufności średniej (95%)

Figure A2. Apparent diffusion coefficient value ADC2 (in first 24 hours post – treatment) with different b values in liver tumors completely and incompletely treated with RFA. Error bars present the lower and upper quartile of confidence interval (95%)

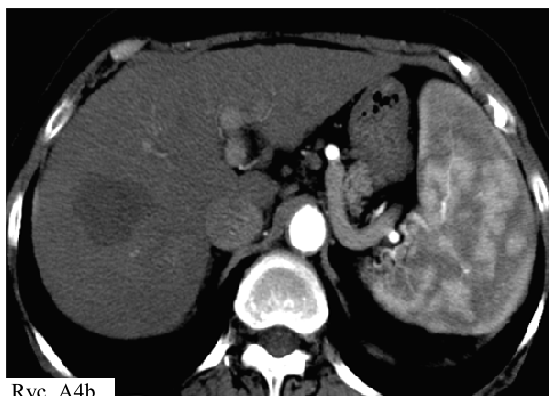


Rycina A3. Wartość współczynnika dyfuzji ADC3 (6 tygodni po zabiegu) w nowotworach wątroby doszczętnie i niedoszczętnie zniszczonych ablacją zależnie od wartości parametru b. Słupki błędów przedstawiają dolny i górny przedział ufności średniej (95%)

Figure A3. Apparent diffusion coefficient value ADC3 (6 weeks post- treatment) with different b values in liver tumors completely and incompletely treated with RFA. Error bars present the lower and upper quartile of confidence interval (95%)



Ryc. A4a



Ryc. A4b

Rycina A4. 65-letni mężczyzna z pierwotnym rakiem wątroby (HCC) leczony ablacją prądem o wysokiej częstotliwości. Ognisko HCC w segmencie 8 wątroby silnie wzmacniające się w fazie tętniczej wyjściowego (przed leczeniem) badania TK (ryc. A4a). Stan po do-
szczętnej ablacji HCC: w fazie tętniczej badania TK, wykonanego 6 tygodni po leczeniu, w segmencie 8 wątroby widoczny jest obszar awaskularny (większy niż guz w badaniu wyjściowym), odpowiadający łożu po całkowitej ablacji termicznej (ryc. A4b).

Figure A4. 65-year old male with HCC treated with radiofrequency ablation (RFA). Initial CT examination shows HCC focus localized in 8th segment of the liver enhancing intensively in hepatic arterial phase prior to treatment (Fig. A4a). CT performed 6 weeks post RFA shows a non-vascular region in 8th segment, larger than the initial focus, corresponding to the area of complete ablation of the tumor (Fig. A4b).



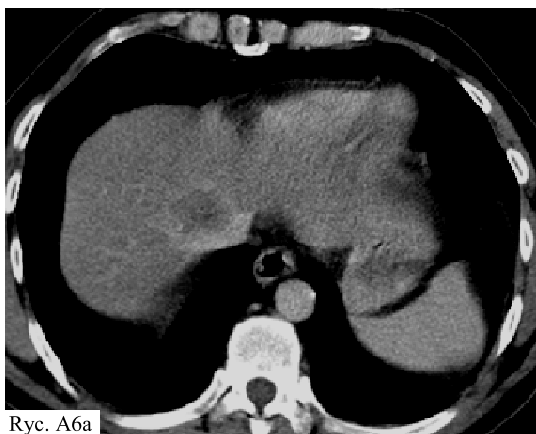
Ryc. A5a



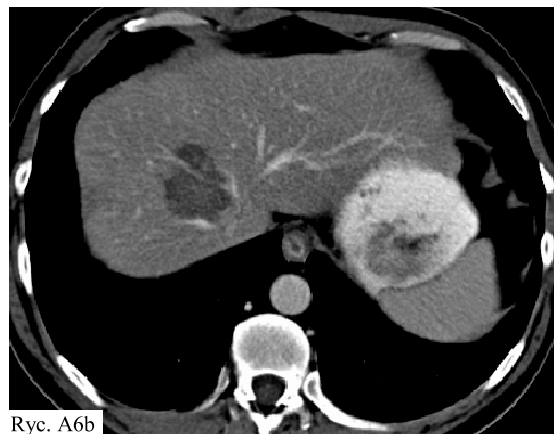
Ryc. A5b

Rycina A5. 66-letni mężczyzna z rakiem pierwotnym wątroby leczony ablacją prądem o wysokiej częstotliwości. Ognisko raka pierwotnego wątroby silnie wzmacniające się w fazie tętniczej wykonanego przed leczeniem badania TK (ryc. A5a). Stan po niedoszczętnej ablacji ogniska HCC: w fazie tętniczej badania TK, wykonanego 6 tygodni po leczeniu, w centrum guza widoczny jest obszar hipodensyjny odpowiadający martwicy po leczeniu, natomiast na obwodzie zmiany stwierdza się przetrwały proces nowotworowy, który wzmacnia się po podaniu środka kontrastującego (ryc. A5b).

Figure A5. 66-year old male with HCC treated with radiofrequency ablation (RFA). Initial CT examination, prior to treatment, presents a strongly enhancing HCC focus in hepatic arterial phase (Fig. A5a). CT performed 6 weeks post RFA shows a hypodense area, placed centrally within the lesion, corresponding to area of necrosis, while the residual tumor, enhancing after administration of contrast medium, is seen on the periphery – non-complete ablation (Fig. A5b).



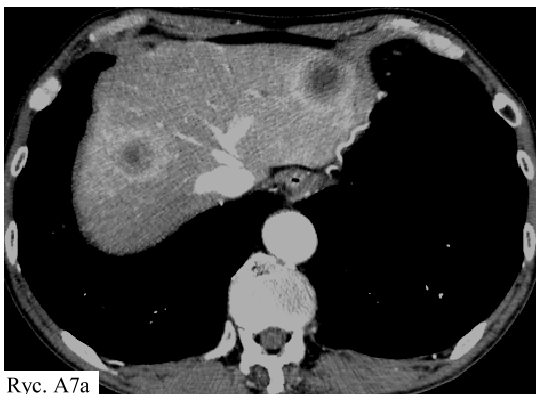
Ryc. A6a



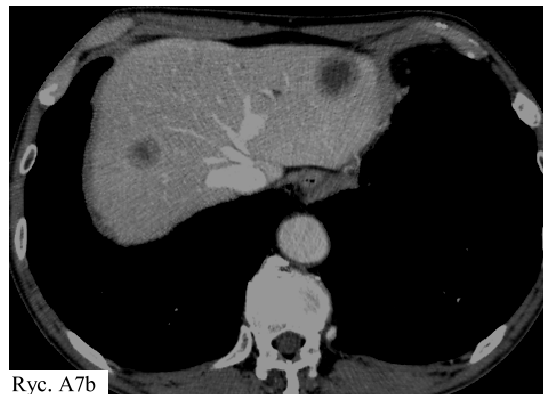
Ryc. A6b

Rycina A6. 70-letnia kobieta z przerzutem raka jelita grubego do wątroby zakwalifikowana do leczenia ablacją prądem o wysokiej częstotliwości. W badaniu TK, wykonanym przed leczeniem, w segmencie 8 wątroby widoczne ognisko przerzutowe, wzmacniające się na obwodzie (ryc. A6a). Stan po doszczętnej ablacji ogniska przerzutowego: w badaniu TK, wykonanym 6 tygodni po leczeniu, w segmencie 8 wątroby widoczny jest obszar awaskularny (większy niż guz w badaniu wyjściowym), odpowiadający łoży po całkowitej koagulacji ogniska przerzutowego (ryc. A6b).

Figure A6. 70-year old female with metastases from colorectal carcinoma treated with radiofrequency ablation (RFA). Initial CT examination shows a metastatic focus localized in 8th segment of the liver enhancing peripherally (Fig. A6a). CT performed 6 weeks post RFA shows a non-vascular region in 8th segment, larger than the initial focus, corresponding to the area of complete ablation of the metastatic lesion (Fig. A6b).



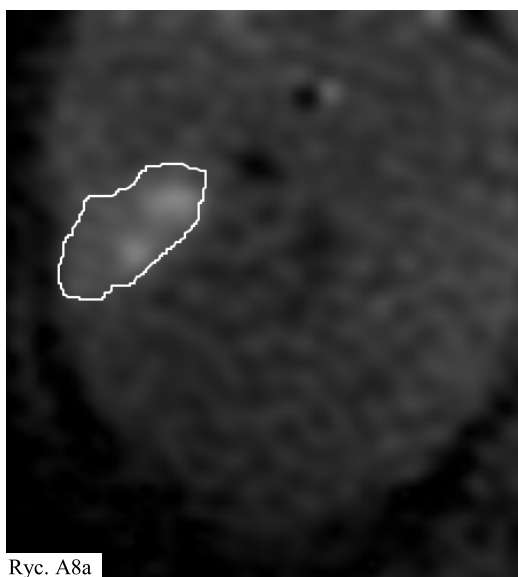
Ryc. A7a



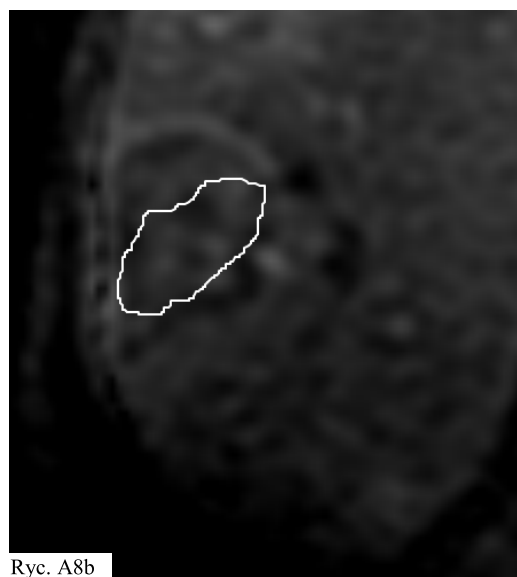
Ryc. A7b

Rycina A7. 68-letni mężczyzna z przerzutami raka jelita grubego do wątroby leczony ablacją prądem o wysokiej częstotliwości. W fazie tętnicznej wyjściowego badania TK widoczne są dwa ogniska przerzutowe wzmacniające się na obwodzie (ryc. A7a). Stan po niedoszczętnej ablacji ognisk przerzutowych: w fazie tętnicznej badania TK, wykonanego 6 tygodni po leczeniu, widoczne są dwa ogniska przerzutowe, w których centrum stwierdza się drobne obszary martwicy po częściowej koagulacji (ryc. A7b).

Figure A7. 68-year old man with colorectal cancer metastases treated with radiofrequency ablation. Initial CT examination shows two metastatic foci enhancing peripherally in hepatic arterial phase (Fig. A7a). CT examination 6 weeks post treatment presents small necrosis areas within otherwise residual lesions – incomplete ablation (Fig. A7b).



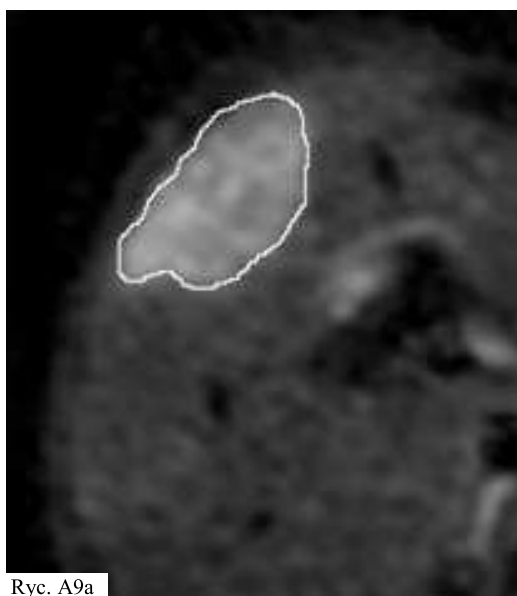
Ryc. A8a



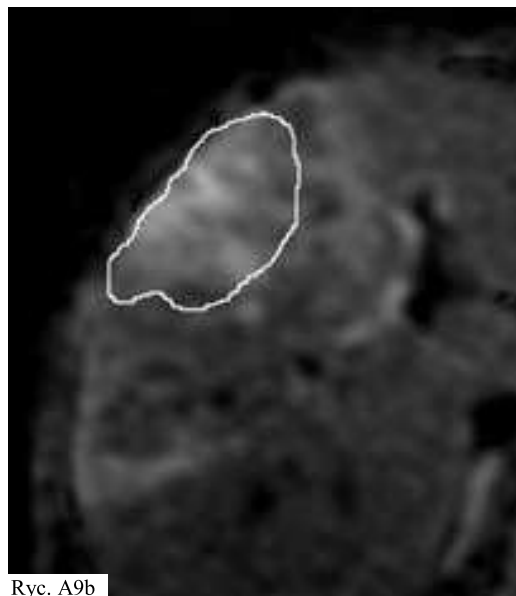
Ryc. A8b

Rycina A8. 67-letni mężczyzna z przerzutem raka jelita grubego do wątroby zakwalifikowany do leczenia ablacją prądem o wysokiej częstotliwości. W sekwencji dyfuzji (DWI) badania MR, wykonanego przed leczeniem, widoczne jest ognisko przerzutowe o wysokim sygnale; wyjściowy współczynnik dyfuzji (ADC) tej zmiany (z obszaru zaznaczonego na zdjęciu) wynosił $1,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ przy $b = 500 \text{ s}/\text{mm}^2$ (ryc. A8a). Stan po doszczętej ablacji ogniska przerzutowego: w sekwencji DWI wykonanej następnego dnia po leczeniu w rzucie nowotworu (widocznego na zdjęciach wyjściowych) obszar o niskim sygnale odpowiadający łożu po całkowitej koagulacji guza (ryc. A8b); ADC w pierwszej dobie po ablacji z rejonu leczonego guza (obszar zaznaczony na zdjęciu) wynosiło $1,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ przy $b = 500 \text{ s}/\text{mm}^2$.

Figure A8. 67-year old man with colorectal cancer metastases treated with radiofrequency ablation. Initial MR examination, DWI sequence, shows metastatic focus of high signal intensity; initial apparent diffusion coefficient value, measured from ROI placed within the scan, was $1.36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with $b = 500 \text{ s}/\text{mm}^2$ (Fig. A8a). MR examination performed on the next day after RFA presents an area of low signal intensity in DWI sequence, corresponding to the area of complete ablation of the lesion (Fig. A8b); value of ADC in first 24 hours post treatment, measured from ROI placed on the scan, was $1.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with $b = 500 \text{ s}/\text{mm}^2$.



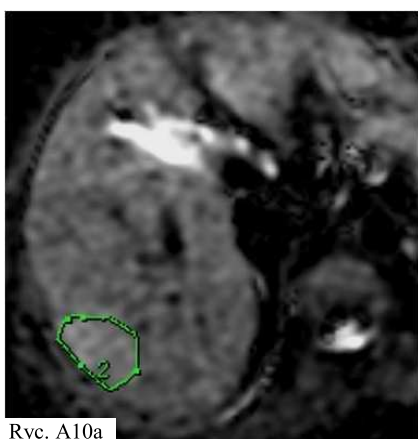
Ryc. A9a



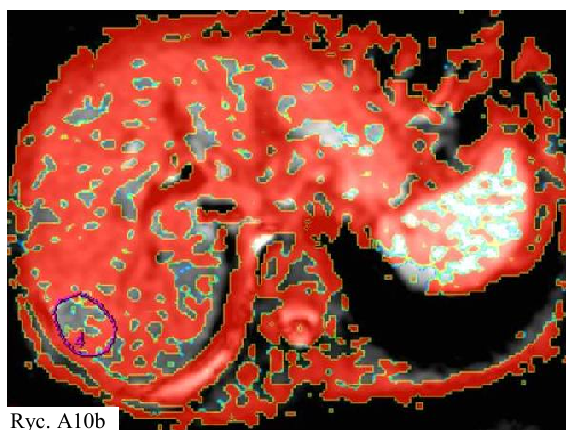
Ryc. A9b

Rycina A9. 65-letnia kobieta z przerzutem raka jelita grubego do wątroby zakwalifikowana do leczenia ablacją prądem o wysokiej częstotliwości. W sekwencji DWI badania MR, wykonanego przed leczeniem, widoczne jest ognisko przerzutowe o wysokim sygnale (ryc. A9a); wyjściowe ADC tej zmiany (obszar zaznaczony na zdjęciu) wynosiło $1,69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$. Stan po niedoszczętej ablacji ogniska przerzutowego: w sekwencji DWI wykonanej następnego dnia po leczeniu w rzucie nowotworu ognisko o wysokim sygnale (jak żywy nowotwór) z niewielkim obszarem o niskim sygnale od strony przyśrodkowej guza (ryc. A9b); ADC w pierwszej dobie po ablacji z rejonu guza wynosiło $1,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$.

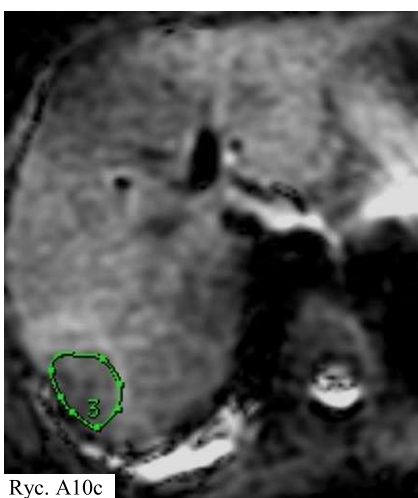
Figure A9. 65-year old woman with colorectal cancer metastases treated with radiofrequency ablation. Initial MR examination, DWI sequence, shows metastatic focus of high signal intensity; initial apparent diffusion coefficient value, measured from ROI placed within the scan, was $1.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with $b = 500 \text{ s/mm}^2$ (Fig. A9a). MR DWI examination performed on the next day after RFA presents an area of high signal intensity (residual tumor) with small area of low signal intensity medially – non-complete ablation of the lesion (Fig. A9b); value of ADC in first 24 hours post treatment, measured from ROI placed on the scan, was $1.63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with $b = 500 \text{ s/mm}^2$.



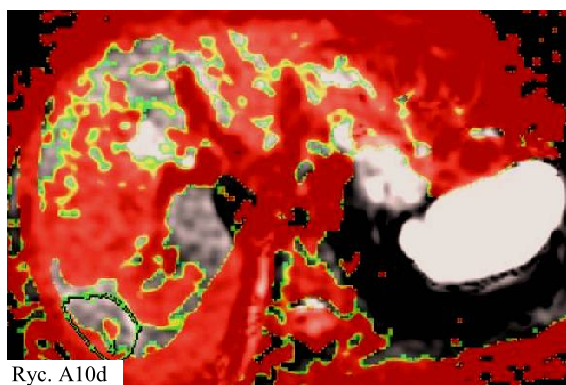
Ryc. A10a



Ryc. A10b



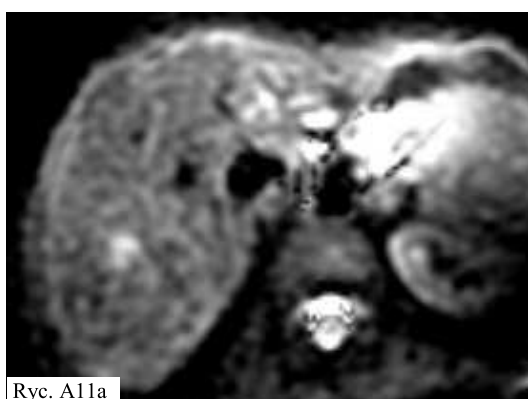
Ryc. A10c



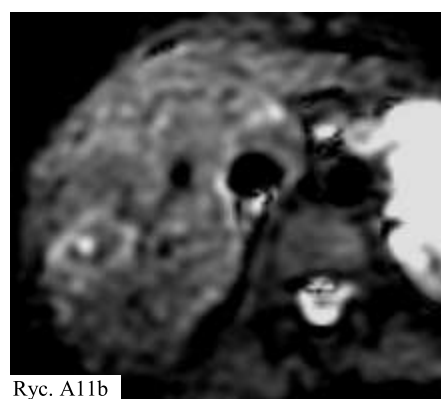
Ryc. A10d

Rycina A10. 76-letnia kobieta z pierwotnym rakiem wątroby leczona ablacją prądem o wysokiej częstotliwości. W sekwencji DWI wykonanej przed leczeniem słabo wydzielające się ognisko o podwyższonym sygnale odpowiadające HCC – na zdjęciu zaznaczony jeden z pomiarów na mapie DWI (ryc. A10a). Kolejne zdjęcie przedstawia fuzję obrazów DWI i kolorowej mapy ADC z badania wyjściowego (ryc. A10b); wyjściowe ADC tej zmiany (obszar zaznaczony na zdjęciu) wynosiło $1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$. Stan po doszczętnej ablacji HCC (ryc. A10cd): w sekwencji DWI wykonanej następnego dnia po leczeniu w rzucie nowotworu obszar o niskim sygnale odpowiadający łożu po całkowitej koagulacji guza (ryc. A10c); kolejne zdjęcie przedstawia fuzję obrazów DWI i kolorowej mapy ADC z badania następnego dnia po leczeniu (ryc. A10d); ADC następnego dnia po ablacji wynosiło $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$.

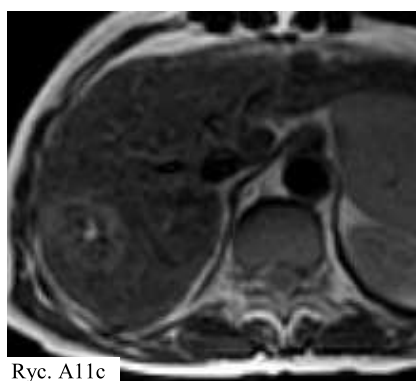
Figure A10. 76-year old woman with HCC treated with radiofrequency ablation. Initial diffusion-weighted (DW) – MRI scan shows faint focus of higher signal intensity – HCC; one of the measurements is presented (Fig. A10a). Fusion of DW-MRI and ADC map performed before RFA (Fig. A10b) – initial ADC value, measured from ROI placed within the scan, was $1.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with $b = 500 \text{ s/mm}^2$. DW-MRI examination performed on the next day after RFA presents an area of low signal intensity corresponding to the area of complete ablation of the lesion (Fig. A10c). Fusion of post-RFA DWI image and ADC map (Fig. A10d); value of ADC in first 24 hours post treatment, measured from ROI placed on the scan, was $1.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with $b = 500 \text{ s/mm}^2$.



Ryc. A11a



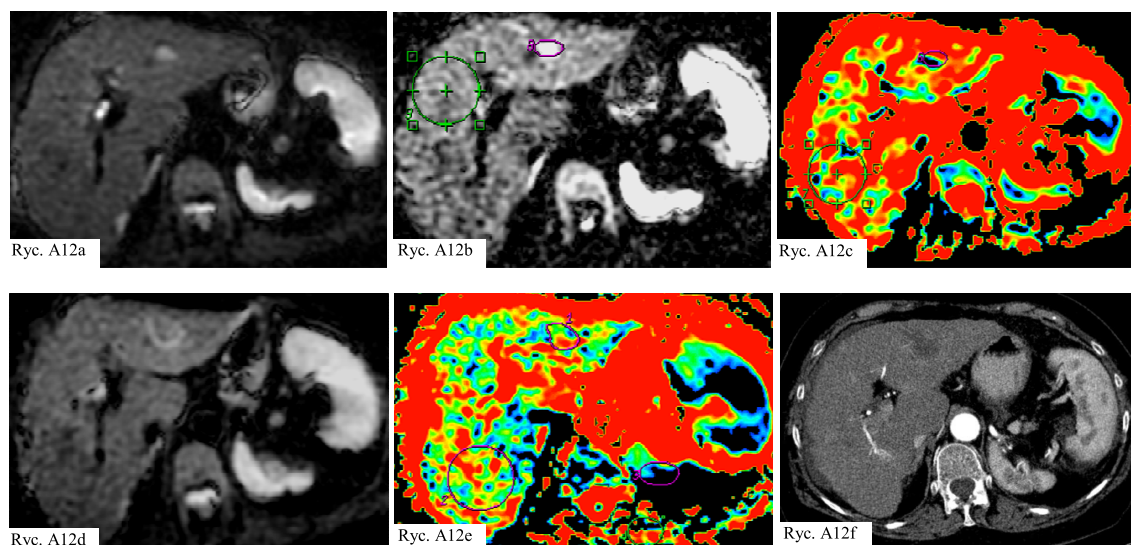
Ryc. A11b



Ryc. A11c

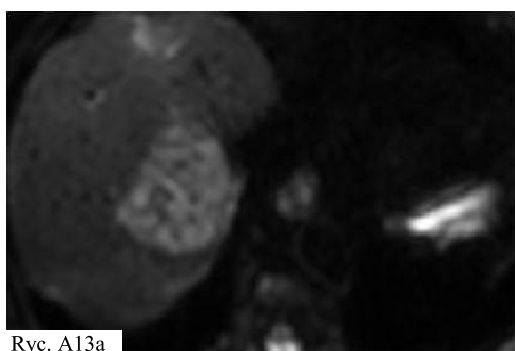
Rycina A11. 80-letnia kobieta z pierwotnym rakiem wątroby leczona ablacją prądem o wysokiej częstotliwości. W sekwencji DWI wykonanej przed leczeniem pojedyncze ognisko o podwyższonym sygnale odpowiadające HCC (ryc. A11a); wyjściowe ADC tej zmiany wynosiło $1,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$. Stan po doszczętej ablacji HCC (ryc. A11b): w sekwencji DWI wykonanej następnego dnia po leczeniu w rzucie nowotworu obszar o niskim sygnale odpowiadający łożu po całkowitej koagulacji guza (ryc. A11b); ADC tej zmiany następnego dnia po leczeniu wynosiło $1,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$. Kolejne zdjęcie (ryc. A11c) przedstawia obrazy T2-zależne w pierwszej dobie po leczeniu – ognisko hipointensywne odpowiada strefie po ablacji – w jej obrębie widoczne pęcherzyki gazu i centralnie położone ognisko o wysokim sygnale – kanał wkłucia elektrody. Kanał wkłucia elektrody ma także wysoki sygnał na mapie DWI prawdopodobnie na skutek efektu przeswitywania obrazów T2-zależnych (ryc. A11b).

Figure A11. 80-year old woman with HCC treated with radiofrequency ablation. Initial (DW) – MRI scan shows single focus of high signal intensity – HCC (Fig. A11a); initial ADC value, was $1.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with $b = 500 \text{ s/mm}^2$. (DW) – MRI examination performed on the next day after RFA presents an area of low signal intensity corresponding to the area of complete ablation of the lesion (Fig. A11b). Value of ADC in first 24 hours post treatment, was $1.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with $b = 500 \text{ s/mm}^2$. T2-weighted image in first 24 hours post treatment (Fig. A11c) presents a hypointense focus of ablated area, within which small bubbles of gas are seen and a centrally placed focus of high signal intensity – electrode route. Electrode route is also of distinctive higher signal intensity in DWI images, probably due to T2 shine through effect (Fig. A11b).

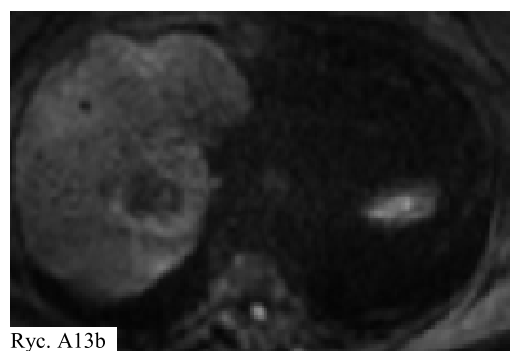


Rycina A12. 82-letnia kobieta z pierwotnym rakiem wątroby leczona ablacją prądem o wysokiej częstotliwości. W sekwencji DWI wykonanej przed leczeniem dobrze widoczne ognisko w lewym płacie wątroby o podwyższonym sygnale (przy $b = 100 \text{ s/mm}^2$) odpowiadające HCC (ryc. A12a). Kolejne zdjęcie – ta sama zmiana (obszar zaznaczony na zdjęciu) w sekwencji DWI dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ przed leczeniem (ryc. A12b). Następne zdjęcie przedstawia wyjściową kolorową mapę ADC dla $b = 500 \text{ s/mm}^2$ (ryc. A12c); wyjściowe ADC tej zmiany (obszar zaznaczony na zdjęciu) wynosiło $1,49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Stan po doszczętnej ablacji HCC (ryc. A12def): w sekwencji DWI wykonanej następnego dnia po leczeniu w rzucie nowotworu obszar o nieco niższym sygnale odpowiadający łożu po całkowitej koagulacji guza (ryc. A12d); ADC następnego dnia po ablacji z obszaru leczonego guza (obszar zaznaczony na zdjęciu na kolorowej mapie ADC) wynosiło $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$ (ryc. A12e). Ostatnie zdjęcie przedstawia fazę tętniczą badania TK, wykonanego 6 tygodni po leczeniu, gdzie w lewy płacie wątroby widoczny jest obszar awaskularny (większy niż guz w badaniu wyjściowym), odpowiadający łożu po całkowitej koagulacji HCC (ryc. A12f).

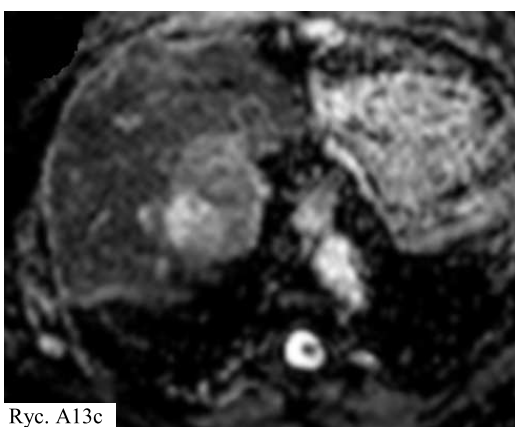
Figure A12. 82-year old woman with HCC treated with radiofrequency ablation. Initial (DW) – MRI scan shows single focus of high signal intensity within the left lobe of the liver – HCC (Fig. A12a), b value of 100 s/mm^2 . Subsequent figure (Fig. A12b) presents the same lesion in DWI sequence prior to treatment with $b = 500 \text{ s/mm}^2$. Next figure (Fig. A12c) shows initial ADC map with $b = 500 \text{ s/mm}^2$; initial ADC value, measured from ROI placed within the scan, was $1.49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Status post complete ablation of focal liver lesion (Fig. A12def): (DW) – MRI examination performed on the next day after RFA presents an area of lower signal intensity corresponding to the area of complete ablation of the lesion (Fig. A12d). Value of ADC in first 24 hours post treatment, measured from ROI placed on the scan, was $1.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with $b = 500 \text{ s/mm}^2$ (Fig. A12e). Last figure presents presents an image from CT examination in hepatic arterial phase, performed 6 weeks post-RFA, where avascular area, larger than initial lesion, corresponding to the area of complete ablation is seen in the left lobe of the liver (Fig. A12f).



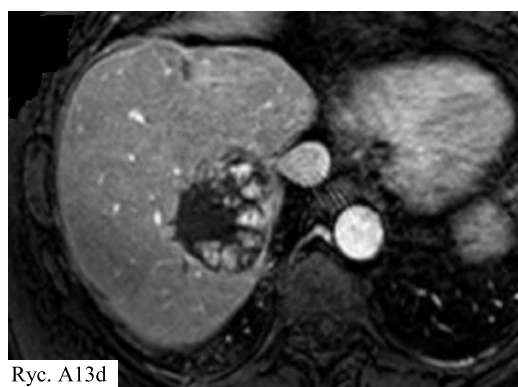
Ryc. A13a



Ryc. A13b



Ryc. A13c



Ryc. A13d

Rycina A13. 56-letnia kobieta z pierwotnym rakiem wątroby leczona ablacją prądem o wysokiej częstotliwości. W sekwencji DWI wykonanej przed leczeniem dobrze widoczne dwa ogniska o podwyższonym sygnale (przy $b = 500 \text{ s/mm}^2$) odpowiadające HCC (ryc. A13a). Stan po niedoszczętej ablacji większego ogniska – w sekwencji DWI, wykonanej po 6 tygodniach od leczenia, część boczna guza ma niski sygnał, natomiast część przyśrodkowa ma podwyższony sygnał jak w aktywnym procesie nowotworowym (ryc. A13b). Na mapie ADC (czarno-białej) obszary o wysokim współczynniku dyfuzji są hiperintensywne, natomiast o niskim – hipointensywne, stąd obszar martwicy w bocznej części guza ma wysoki sygnał, natomiast przetrwały proces nowotworowy w części przyśrodkowej – niski sygnał (ryc. A13c). Faza tętnicza badania MR wykonanego po 6 tygodniach od zabiegu uwidacznia wzmocnienie po podaniu środka kontrastującego aktywnego nacieku nowotworowego w części przyśrodkowej guza; od strony bocznej awaskularny obszar martwicy (ryc. A13d).

Figure A13. 56-year old woman with primary liver tumor treated with radiofrequency ablation. Initial MR examination, DWI sequence, shows two foci of high signal intensity – HCCs (Fig. A13a), b value of 500 s/mm^2 . Status post incomplete ablation of the larger focus – MR DWI sequence in 6 weeks post-RFA shows low intensity of signal of the lateral part of the tumor and higher signal intensity of the medial part, as in residual tumor (Fig. A13b). Black and white ADC map reveals areas of high ADC value as hyperintense, of low ADC value as hypointense, thus the lateral area of necrosis is of high signal intensity, while the residual tumor in the medial part presents as a low signal area (Fig. A13c). Hepatic arterial phase of MR examination performed 6 weeks post treatment shows enhancement of residual tumor in the medial part of the lesion; non-enhancing area of necrosis is seen laterally (Fig. A13d).