

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XXXX
2 0 1 0
SUPPLEMENT 4**

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Marcin Matuszewski

**CAŁOŚCIOWA OCENA PRZYDATNOŚCI
TERMOABLACJI JAKO MAŁOINWAZYJNEJ
METODY LECZENIA GUZÓW NEREK**

*Radiofrequency thermal ablation as minimally
invasive method of treatment for renal tumors*

Rozprawa habilitacyjna

Katedra i Klinika Urologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Krajka

Gdańsk 2010

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
prof. dr Marek Grzybiak

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

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

PL ISSN 0303-4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

Od Autora

Składam serdeczne podziękowanie mojemu profesorowi – Kazimierzowi Krajce za życzliwą zachętę i opiekę podczas wykonywania niniejszej pracy.

Słowa podziękowania kieruję też do kolegów: Dariusza Zadrożnego, Walentego Adamonisa i Jerzego Michajłowskiego, bez których nie udało się wykonać tej pracy.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	9
PRACE CZÄSTKOWE	10
1. WSTÄP	11
1.1. Wprowadzenie	11
1.2. Epidemiologia raka nerki	13
1.3. Metody leczenia guzów nerek	15
1.3.1. Baczna obserwacja	15
1.3.2. Leczenie operacyjne	17
1.3.3. Nowe małoinwazyjne metody leczenia	20
1.4. Termoablacja	21
1.4.1. Mechanizm działania termoablacji	21
1.4.2. Obraz mikroskopowy leczonej tkanki	23
1.4.3. Historia zastosowania termoablacji w terapii guzów nerek	27
1.4.4. Techniczne warianty termoablacji	27
1.5. Inne metody ablacji guzów nerek pod kontrolą badań obrazowych IGTA	29
1.5.1. Krioablacja	30
1.5.2. Ablacja laserowa	31
1.5.3. Ablacja z wykorzystaniem energii ultradźwiękowej HIFU	31
1.5.4. Ablacja mikrofalowa	32
2. CEL PRACY	33
3. MATERIAŁ I METODY	34
3.1. Materiał	34
3.1.1. Dane kliniczne	34
3.2. Metody	35
3.2.1. Kwalifikacja do leczenia	35
3.2.2. Technika przeprowadzenia zabiegu	36
3.2.3. Cytometryczna ocena żywotności komórek raka nerki po zabiegu termoablacji i chirurgicznym usunięciu guza	37
3.2.4. Ocena parametrów odpowiedzi immunologicznej po RFA	38
3.2.5. Ocena przydatności USG z dopplerem jako pomocniczej metody oceny efektu termoablacji	39
3.2.6. Metodologia badań statystycznych	39
4. WYNIKI	41
4.1. Efekt miejscowy	41
4.2. Powikłania	56
4.3. Wydolność nerek	57
4.4. Wyniki cytometrycznej oceny żywotności komórek	57
4.5. Wyniki oceny parametrów odpowiedzi immunologicznej	60
4.6. Wyniki oceny przydatności dopplera w badaniu guzów poddanych termoablacji	62
5. DYSKUSJA	64
5.1. Całościowa ocena wyników leczenia	64
5.1.1. Znieczulenie	64
5.1.2. Badania obrazowe	65
5.1.3. Efekt miejscowy	73

5.1.4. Powikłania.....	81
5.1.5. Przeżycie i przerzuty	86
5.1.6. Wydolność nerek.....	87
5.1.7. Postępowanie w przypadku wznowy po RFA.....	87
5.2. Specyficzne zastosowanie RFA.....	88
5.2.1. Leczenie guzów w jedynej nerce.....	88
5.2.2. Leczeniu guzów typu AML.....	89
5.2.3. Leczenie paliatywne	90
5.2.4. Leczenie wznowy po nefrektomii	91
5.2.5. Zastosowanie RFA w dostępie „na otwarcie” i laparoskopowo	91
5.2.6. Embolizacja i termoablacja	93
5.3. Badania eksperymentalne	94
5.3.1. Eksperyment dotyczący oceny żywotności komórek po termoablacji.....	94
5.3.2. Wpływ termoablacji na układ immunologiczny.....	95
5.4. Porównanie termoablacji z innymi metodami leczenia małych guzów nerek.....	99
6. WNIOSKI	103
7. STRESZCZENIE	104
8. SUMMARY	107
9. PIŚMIENNICTWO.....	110
10. ANEKS	129

WYKAZ SKRÓTÓW

- AML – *angiomylipoma*
AMLR – *allogenic mixed lymphocyte reaction*
Ca-IX – *carbonic anhydrase IX* – anhydراza węglanowa typu 9
CDC – *collecting duct carcinoma*
CTLA – *cytotoxic-T-lymphocyte antigen-4*
EAU – European Association of Urology – Europejskie Towarzystwo Urologiczne
FITC – izotiocyanian fluoresceiny
GM-CSF – *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor precursor*
HLA – *human leukocyte antigen*
IFN – interferon
IGTA – *image-guided tumor ablation* – ablacja guza pod kontrolą badań obrazowych
IL-2 – interleukina 2
NADH – zredukowana forma dinukleotydu nikotynamidoadeninowego
NMR – *nuclear magnetic resonance* – rezonans magnetyczny
NK – *natural killer* – limfocyt cytotoxiczny
OR – *odds ratio*
PE – fikoerytryna
PE-Cy5 – fikoerytryna sprzężona z cyjaniną 5
PI – jodek propidyny
PRF – *pulse repetition frequency* – częstotliwość powtarzania impulsu
RFA – *radio-frequency ablation* – ablacja guza za pomocą fali o radiowej częstotliwości
ROC – *receiver operating characteristic*
SRT – *small renal tumor* – mały guz nerki
TK – tomografia komputerowa
UKM – układ kielichowo-miedniczkowy
USG – ultrasonografia
WHO – World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
Zespół VHL – zespół von Hippel-Lindaua

PRACE CZĄSTKOWE

1. Kołodziejczyk E., Matuszewski M., Krajka K.: Comparison of methods of anesthesia used during radio-frequency ablation of renal tumors in patients with high operative risk. *Urol. Pol.* 2006, 59, 3, 191-193.
2. Matuszewski M., Michajłowski J., Węgrzyn M., Lubocki M., Krajka K.: A case of the rupture of an angiomyolipoma on the kidney as the argument for the broader use of modern technology. *Centr Eur J Urol.* 2009, 62, 3, 203-204.
3. Matuszewski M., Krajka K.: Radio-frequency ablation: new technology for palliative treatment of hematuria in disseminated renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 2007, 41, 563-564.
4. Matuszewski M., Michajłowski J., Michajłowski I., Ruckermann-Dizurdzińska K., Witkowski J.M., Biernat W., Krajka K.: Impact of radiofrequency ablation on PBMC subpopulation in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2010, 27, (praca przyjęta do druku).
5. Matuszewski M., Pawłowska-Krajka E., Wojciechowski J., Krajka K.: Partial nephrectomy due to right renal tumor combined with simultaneous by-pass of the left renal artery stricture. *Urol Pol.* 2006, 59, 3, 228-230.

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Według danych międzynarodowych rak nerki stanowi około 2–3% wszystkich nowotworów złośliwych wykrywanych u ludzi. Stosunek częstości ich występowania u mężczyzn i kobiet wynosi jak 1,7 do 1,0. W danych światowych u mężczyzn jest to dziewiąty nowotwór pod względem częstości występowania, a u kobiet dziesiąty [110]. W Polsce w 2007 r. zarejestrowano 2305 zachorowań wśród mężczyzn, co stanowiło 3,5% nowotworów i umiejscawiało go na ósmym miejscu. Wśród kobiet zachorowało 913, co stanowiło 2,2% nowotworów i dało to dziesiąte miejsce [205].

Nowotwory nerek u dorosłych rozpoznaje się najczęściej po 60. roku życia. Oprócz wieku potwierdzono znaczenie innych czynników sprzyjających występowaniu raka nerek, takich jak: palenie tytoniu, otyłość, niewydolność nerek i nadciśnienie. Udowodniono także istnienie genetycznego podłożu powstawania tego nowotworu [171]. Wrodzony rak nerki występuje w około 2% przypadków. Rodzinne występowanie raka nerki wiąże się najczęściej z translokacją pomiędzy chromosomem 3, a chromosomami 6, 8 i 12. W tych przypadkach dochodzi po powstawania raka w młodszym wieku, a zmiany mogą być obustronne i wie-loogniskowe. W krótkim ramieniu chromosomu 3 znajduje się też gen odpowiedzialny za powstawanie zespołu von Hippel-Lindaua (VHL) charakteryzującego się występowaniem mnogich raków nerek, naczyniaków siatkówki oraz zmian typu hemangioblastoma w centralnym układzie nerwowym. Częstość pojawiania się raka nerki u chorych z tym zespołem dochodzi do 63%. W przypadkach raka nerki uwarunkowanych genetycznie dodatkowym narzędziem wspomagającym diagnostykę obrazową w ocenie wczesnych zmian może być analiza materiału genetycznego pobranego od chorych i ich krewnych, umożliwiająca wdrożenie wcześniejszego leczenia [111].

Stopień złośliwości raka nerki jest oparty na klasyfikacji Fuhrmana z 1982 r. biorącej głównie pod uwagę zmiany wyglądu i wielkości jąder komórkowych i jąderek. Dzieli ona nowotwory na 4 stopnie w zależności od nasilenia tych zmian [46]. Na podstawie wieloletnich obserwacji udowodniono, że system ten koreluje z biologią nowotworu [95].

Histologicznie według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z roku 2004 rak nerki to w 80–90% rak jasnomórkowy wywodzący się z komórek kanalików bliższych pętli Henlego, pozostałe stanowią inne podtypy, jak rak nerki chromofobowy i brodawczakowy, które według niektórych autorów mają lepsze rokowanie, a także collecting duct carcinoma (CDC) o częstości występowania mniejszej niż 1% i dużo gorszym rokowaniu [113, 153]. Jeżeli chodzi o inne rodzaje litych guzów nerek, mogą to być zmiany typu onkocytoma lub angiomyolipoma (AML). Są to zmiany łagodne stanowiące około odpowiednio 5–7% i 3–4% przypadków. Podstawową różnicą pomiędzy nimi jest

fakt, że onkocytoma jest dosyć trudny do zdiagnozowania przed zabiegiem i zwykle leczy się go jak raka nerki, a rozpoznanie jest stawiane na podstawie histologicznej oceny preparatu uzyskanego po usunięciu zmiany. Natomiast AML wykazuje ewidentne cechy w badaniach obrazowych i jest rozpoznawany na ich podstawie [17, 26, 79].

Obowiązujący system klasyfikacji TNM guzów nerek pochodzi z 2002 r. i jest podstawowym narzędziem w kwalifikacji zmian do poszczególnych metod leczenia. Z punktu widzenia niniejszej pracy najważniejsze jest wyodrębnienie guzów T1a o średnicy mniejszej niż 4 cm, które zwane są często w piśmiennictwie małymi guzami nerek (*small renal tumor* – SRT) [168]. Cały schemat TNM przedstawia się następująco [51, 113].

TX – brak oceny guza.

T0 – nie stwierdzono guza.

T1 – guz mniejszy niż 7 cm, ograniczony do nerki.

 T1a – guz mniejszy niż 4 cm.

 T1b – guz większy niż 4 cm.

T2 – guz większy niż 7 cm ograniczony do nerki.

 T3 – guz wychodzący poza nerkę, naciekający duże naczynia, nadnercze lub torebkę tłuszczową, ale nie wychodzący poza powięź Gerota.

 T3a – guz naciekający nadnercze lub torebkę tłuszczową, nie przechodzący przez powięź Gerota.

 T3b – guz wnikający do żyły nerkowej lub żyły głównej dolnej poniżej przepony.

 T3c – guz wnikający do żyły głównej dolnej powyżej przepony.

 T4 – guz wychodzący poza powięź Gerota.

Obecnie rak nerki najczęściej jest wykrywany za pomocą przypadkowego badania obrazowego, jak: ultrasonografii (USG), tomografii komputerowej (TK) czy rezonansu magnetycznego (NMR – ang. nuclear magnetic resonance), wykonywanego z innych powodów. Klasyczna triada objawów: krwiomocz, ból i wyczuwalny guz – występuje rzadko. Czasami jednak rozpoznanie ustala się dopiero po wystąpieniu przerzutów lub po stwierdzeniu zmian związanych z zespołami paraneoplazmatycznymi, jak: hiperkalcemia, czerwienica, nadciśnienie czy utrata wagi, które na ogół pojawiają się w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [171].

1.2. Epidemiologia raka nerki

W ostatnich latach dochodzi w epidemiologii raka nerki do dwóch istotnych procesów.

Po pierwsze rośnie częstotliwość wczesnego rozpoznawania raka nerki w początkowym stadium wśród młodszych chorych. Dzieje się tak ze względu na poprawę jakości i większą dostępność metod obrazowania. Dzięki temu możliwe jest bardzo skuteczne leczenie zmian nowotworowych, a w związku z tym bardzo istotną sprawą staje się zachowanie jak największej ilości aktywnego miąższa nerkowego, ze względu na długie przeżycie chorych po operacji.

Po drugie rośnie częstotliwość wykrywania raka nerki wśród osób powyżej 70. roku życia z współistniejącymi innymi schorzeniami, co częściowo także wynika z wydłużania się długości życia populacji. W tej grupie pacjentów o skróconym prognozowanym przeżyciu najważniejsze wydaje się ograniczenie inwazyjności leczenia [148, 211].

Hollingworth przeanalizował dane ponad 34 tys. chorych z rakiem nerki leczonych w USA w latach 1983–2002. Częstotliwość występowania raka nerki wzrosła w tym czasie z 7,1 do 10,8 zachorowania w ciągu roku na 100 tys. mieszkańców. Autor przypisuje ten wzrost w dużym stopniu wprowadzeniu lepszych technik diagnostycznych i wydłużaniu się długości życia. Co ciekawe, największy przyrost częstotliwości dotyczył guzów mniejszych niż 4 cm, szczególnie u chorych powyżej 65. roku życia. W tym samym czasie zaobserwowano równoległy wzrost ilości operacji z powodu raka nerki i to też głównie guzów mniejszych od 4 cm. Znaczący wzrost ilości rozpoznawanych małych guzów i ilości operacji ocenianych jako skuteczne nie doprowadził jednak do spadku śmiertelności w analizowanym okresie. Zwiększyła się ona bowiem z 1,2 zgonu w 1983 r. do 3,2 w 2002 r. na 100 tys. mieszkańców. Ustalono, że śmiertelność była związana głównie z niepowodzeniem leczenia zmian zaawansowanych (większych niż 7 cm). Ilość operacji w przypadku tych większych guzów też wzrosła, ale efekty leczenia nie poprawiły się. Wnioski autorów są następujące: być może obserwujemy proces częstszego rozpoznawania guzów nieistotnych klinicznie i mamy do czynienia z nadużywaniem leczenia zabiegowego tych zmian, przy jednoczesnym braku postępu w leczeniu guzów zaawansowanych i niebezpiecznych, oraz że mimo postępu metod wykrywania i leczenia choroby ewentualnego obniżenia śmiertelności można spodziewać się w USA dopiero w przyszłości.

Zjawisko sugerowanego nadużywania leczenia operacyjnego ma zdaniem autora szczególnie znaczenie w populacji osób starszych z licznymi chorobami współistniejącymi, którzy narażeni są na operacje częściowego lub całkowitego usunięcia nerki z powodu małych zmian, nie stanowiących często realnego zagrożenia dla ich przeżycia. Istnieje tu pewne podobieństwo do raka stercza, w którym także programy wczesnego wykrywania prowadzą do rozpoznawania i leczenia ogromnej ilości przypadków, z których część jest nieistotna klinicznie i w związku z tym rozpowszechnienie agresywnego leczenia tylko nieznacznie i z

dużym opóźnieniem przekłada się na zmniejszenie śmiertelności populacji, mimo bardzo dobrych bezpośrednich efektów operacji [69].

Dane epidemiologiczne z Europy Zachodniej dotyczące zmiany częstości wykrywania raka nerki nie odbiegają znacząco od USA. Oprócz takich wyjątków, jak kraje skandynawskie, gdzie zaobserwowano niewielki spadek częstości występowania tego nowotworu, to w całej Europie obserwuje się jej stały wzrost, np. w Wielkiej Brytanii na 100 tys. mężczyzn liczba zachorowań z 7,31 przypadku w 1994 r. wzrosła do 8,36 w 2004 r., a dla kobiet wskaźnik ten wzrósł odpowiednio z 3,55 do 4,27. Na Słowacji liczba zachorowań z 11,87 przypadku wzrosła do 13,46 na 100 tys. mężczyzn, a kobiet z 6,2 do 6,6.

Jeżeli chodzi o śmiertelność to tendencje w Europie Zachodniej odbiegają jednak od amerykańskich. Dane wskazują, że z powodu raka nerki śmiertelność w Europie rosła do lat dziewięćdziesiątych XX w., osiągając w 1994 r. 4,75 zgonu na 100 tys. mężczyzn i 2,13 na 100 tys. kobiet. Następnie sytuacja uległa stabilizacji, a od roku 2000 wskaźnik ten stopniowo się zmniejsza i wynosił w 2004 r. 4,13 zgonu na 100 tys. mężczyzn i 1,76 na 100 tys. kobiet [104].

W Polsce w 2004 r. wskaźnik śmiertelności wynosił 6,11 zgonu na 100 tys. mężczyzn i 2,5 na 100 tys. kobiet. Sytuacja więc kształtowała się na podobnym poziomie jak w innych krajach Europy Wschodniej i nieco przypomina sytuację w USA. Można przypuszczać, że w Polsce, podobnie jak w USA, występuje opóźnienie procesów mających na celu zahamowanie epidemiologii raka nerki w stosunku do krajów Europy Zachodniej o około 5–10 lat [205]. Co ciekawe, badacze tych zjawisk uważają, że na poprawę wyników leczenia raka nerki większy wpływ ma spadek częstości palenia tytoniu i występowania otyłości niż wczesne wykrywanie choroby. Taką opinię potwierdza pogląd, że wzrost rozpoznawania mało zaawansowanych zmian nie ma na razie proporcjonalnie znaczącego wpływu na zmniejszenie się śmiertelności z powodu raka nerki [23, 45, 210].

W tej sytuacji podczas opracowywania sposobów poprawy wyników leczenia dużych populacji, co ma oczywiście dodatkowe znaczenie ekonomiczne, konkurują ze sobą dwa częściowo przeciwnostawne poglądy.

Po pierwsze wydaje się, że w dużym stopniu małe guzy nerek nie są niebezpieczne i należy ograniczać ilość chorych poddawanych kosztowemu leczeniu operacyjnemu, gdyż obecnie jest ono dość często nadużywane i w związku z tym należy nawet rozważyć wprowadzenie dla części przypadków bacznej obserwacji.

Z drugiej strony jednak pewna część nawet małych guzów może być niebezpieczna i ograniczanie radykalności leczenia może prowadzić w tych przypadkach do progresji choroby. Szczególnie, że jeżeli np. dojdzie do powstania przerzutów, to nie ma obecnie skutecznych metod ich leczenia, a wiemy, że od momentu rozsiewu nowotworu nerki 2-letnie przeżycie osiąga tylko 20% chorych [44].

1.3. Metody leczenia guzów nerek

Obecnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby, czynników rokowniczych i stanu ogólnego chorego stosuje się następujące metody leczenia raka nerki ograniczonego do narządu.

1.3.1. *Baczna obserwacja*

W związku z pojawianiem się w ostatnich latach coraz większej ilości przypadków mało zaawansowanego raka nerki wykrywanego u chorych, u których współistniejące choroby ogólne, inne nowotwory lub wiek powodują, że prognozowany okres przeżycia jest oceniany jako krótki, niektórzy badacze tego zagadnienia zaczęli rozważać możliwość ograniczenia leczenia tylko do bacznej obserwacji rozumianej jako kontynuowanie okresowych badań obrazowych i ewentualne wdrożenie agresywnego leczenia przy objawach istotnej klinicznie progresji choroby. Za takim podejściem przemawiają, ich zdaniem, dane pochodzące z analizy naturalnej historii rozwoju małych guzów nerek, takie jak: powolny wzrost nowotworów w początkowym stadium choroby, ich niska złośliwość i mała ilość przerzutów [90, 148, 168, 211].

Chawla oceniał naturalny przebieg chorób nowotworowych nerek na podstawie metaanalizy 234 pacjentów obserwowanych przez 3 lata i wykazał, że małe zmiany (czyli mniejsze niż 4 cm) rosną powoli od 0,09 cm do maksymalnie 1,8 cm w ciągu roku, przy czym 33% zmian w ogóle nie uległo powiększeniu w okresie badanym, co według autora jest argumentem za ograniczeniem leczenia do obserwacji, zwłaszcza że częstość przerzutów w zmianach o średnicy mniejszej niż 3 cm była bardzo niska i w tej pracy wynosiła tylko 1% [23]. Podobne wnioski płyną z analizy badań histopatologicznych małych guzów wskazujących, że 20–40% zmian mniejszych niż 3 cm ma małą potencjalną złośliwość [45].

Beisland przedstawił wyniki obserwacji 63 pacjentów, u których rozpoznano raka nerki o wielkości mniejszej niż 4,3 cm, u których specyficzne dla choroby 2-letnie przeżycie przy wprowadzeniu obserwacji wyniosło 93,3%, a ogólne przeżycie 65,9%. Wyniki te mogą stanowić argument przemawiający za ograniczeniem leczenia do obserwacji, gdyż w czasie jej prowadzenia znacznie więcej pacjentów zmarło z innych powodów niż rak nerki. Kluczowe zagadnienie stanowi zatem kryterium kwalifikowania pacjentów do bacznej obserwacji. W badaniach Beislanda cała populacja chorych z małymi guzami liczyła 486 chorych, z czego 337 było leczonych operacyjnie. Po wyłączeniu zmian o wątpliwym charakterze zmiany poddane obserwacji wynosiły około 15%. Ocenia się, że przy obecnym stanie wiedzy można przyjąć taki odsetek chorych skierowanych

do obserwacji za bezpieczny, co oznacza, że będzie to dotyczyło raczej tylko pacjentów bardzo obciążonych chorobami współistniejącymi [14].

Średnica guza 4 cm wydaje się być wartością graniczną przy kwalifikowaniu do bacznej obserwacji, gdyż jak podaje piśmiennictwo, prędkość wzrostu nowotworu może powyżej tej wielkości wzrosnąć, podobnie jak wzrasta ilość stwierdzanych przerzutów odległych. Istnieją także doniesienia sugerujące, że wraz z powiększaniem się guza zmienia się jego obraz histologiczny, ulegając pogorszeniu. Van Poppel podaje, że ilość zmian ewidentnie łagodnych dla guzów o średnicy 2 cm wynosi 30%, a dla zmian o średnicy 5 cm już tylko 11,6%.

Dodatkowym argumentem za prowadzeniem obserwacji małych guzów jest fakt, że leczenie operacyjne może prowadzić do powikłań i w konsekwencji do skrócenia przeżycia. Potwierdza to między innymi także van Poppel, który podaje, iż niebezpieczeństwo zgonu w 30 dni po radykalnej nefrektomii z powodu raka ogólnie wynosi 2–3%, a u chorych w wieku powyżej 70 lat rośnie do 5% [207].

Koncepcja bacznej obserwacji w leczeniu małych guzów nerek ma jednak licznych przeciwników, którzy na podstawie swoich badań podkreślają, iż istnieje znaczące ryzyko związane z takim podejściem. Verhoest podaje, że wśród zmian o wielkości poniżej 4 cm około 30% to nowotwory o niskim stopniu zróżnicowania stanowiące potencjalne zagrożenie rozwoju agresywnej choroby [210]. W innej pracy Volpe przedstawia losy, co prawda niewielkiej grupy, bo tylko 29 chorych z guzami mniejszymi niż 4 cm. Kryterium wzrostu istotnym dla zdrowia było podwojenie się rozmiaru guza w czasie krótszym niż rok lub powiększenie się jego średnicy do 4 cm, co uznano za próg, którego przekroczenie zwiększa prawdopodobieństwo przerzutów. Autor podaje, że podczas 27-miesięcznej obserwacji dość dużo chorych, bo 34%, spełniło to kryterium [211]. Natomiast Hsu wykazał, że w 28% zmian mniejszych niż 3 cm stwierdzono stopień złośliwości histologicznej G3 lub G4 według skali Fuhrmana [70]. Klatte przedstawił dane z leczenia 1208 przypadków raka nerki o wielkości mniejszej niż 4 cm. Okazało się, że w 7% przypadków w momencie rozpoznania można było stwierdzić obecność przerzutów do narządów odległych [80]. Kouba wykazał, że 11% guzów mniejszych niż 4 cm rośnie bardzo szybko, nawet do 5,3 cm w ciągu roku [85]. Te dane sugerują, że grupa małych raków nerek jest bardzo niejednorodna i zawiera w sobie zmiany o skrajnie różnym potencjale złośliwości.

W chwili obecnej wydaje się więc, że baczna obserwacja może być zastosowana raczej tylko w przypadkach niewielkich guzów, wykrytych u chorych z istotnymi współistniejącymi schorzeniami ograniczającymi możliwości leczenia i prognozowane przeżycie, a którzy świadomie zaakceptowali ten sposób leczenia. Dla rozwoju tego podejścia kluczowe będzie znalezienie wiarygodnych czynników prognostycznych, które umożliwią wydzielenie populacji mniej agresywnych i niebezpiecznych nowotworów. Najprawdopodobniej wzrośnie w

związku z tym znaczenie biopsji guzów nerek jako sposobu dostarczenia materiału do analizy obecności takich czynników [88, 209].

1.3.2. *Leczenie operacyjne*

Powszechnie uznaje się, że najbardziej skutecznym sposobem leczenia nowotworów nerek jest chirurgiczne usunięcie guza. Robson w 1963 r. opracował techniczne wskazówki wykonywania nefrektomii w przypadku raka nerki. Obejmowały one usunięcie całej nerki wraz z powięzią Gerota, z wczesnym zaopatrzeniem szopyły, usunięciem nadnercza i regionalną limfadenektomią [172]. Od tego czasu na podstawie zebranych danych zmodyfikowano jego zalecenia, co miało związek z poprawą metod rozpoznawania i tym samym zmniejszeniem się stopnia zaawansowania trafiających do leczenia przypadków. Przede wszystkim zmieniła się rolą adrenalektomii. Obecnie przyjmuje się, że usunięcie nadnercza jest zalecane tylko w przypadkach guzów górnego bieguna lub obecności zmian w nadnerczu w obrazie TK [10]. Co więcej, Siemer, analizując grupę 1165 chorych z rakiem nerki, stwierdził, że usunięcie nadnercza nie miało uzasadnienia w żadnym przypadku, w którym guz nerki był mniejszy niż 4 cm, bez względu na jego lokalizację [185].

Zmiana zaszła także w zaleceniach dotyczących limfadenektomii. Usunięcie węzłów chłonnych z niewidocznymi w badaniach obrazowych przerzutami nie zmienia rokowania, a usunięcie węzłów wyczuwalnych palpacyjnie lub powiększonych, widocznych w badaniach obrazowych, jest zalecane tylko w celu określenia stopnia zaawansowania choroby [147]. Obecnie przy zachowaniu tych wskazań wyniki leczenia raka nerki za pomocą nefrektomii wykonywanej „na otwarto” kształtują się następująco. Przy zmianach T1 specyficzne dla choroby 5-letnie przeżycie wynosi 99%, przy T2 – 90%, przy T3 – 66%, a przy T4 – 39%. Przeżycie 10-letnie kształtuje się odpowiednio na poziomie: 97%, 84%, 53%, 32% [97].

W miarę rozwoju technologii medycznej, w celu poprawienia efektów leczenia głównie poprzez zmniejszenie inwazyjności, doszło do wprowadzenia przez Claymana w 1991 r. [29] nefrektomii laparoskopowej, która jest obecnie zalecana w przypadkach guzów T1 i T2 [97]. Wyniki onkologiczne laparoskopii są porównywalne do metody otwartej i według Pempengkosola pozwalają uzyskać 5-letnie specyficzne przeżycie na poziomie 97% dla guzów T1 i 85% dla T2, a 10-letnie przeżycie równe 97% dla T1 i 76% dla T2. Rodzaj dojścia – przezotrzewnowe czy pozaotrzewnowe – nie ma wpływu na wyniki, podobnie jak zastosowanie metody polegającej na wprowadzeniu ręki przez nacięcie (wykorzystywane później do ewakuacji usuniętej nerki) do jamy otrzewnowej, czyli tak zwanej nefrektomii laparoskopowej „hand-assisted” [158]. Jednak jak wykazują badania, ilość wczesnych powikłań jest w wypadku laparoskopowej nefrektomii nieznacznie większa niż przy operacjach wykonanych tradycyjnym sposobem. Shuford podaje, że częstość wszystkich powikłań, włączając w to w wię-

szości drobne komplikacje, wynosi 10% dla otwartej nefrektomii i 17% dla laparoskopowej [184].

W celu ograniczenia utraty czynnego miąższa nerkowego w przypadkach małych guzów wprowadzono modyfikacje leczenia chirurgicznego polegające na usunięciu samego guza bądź poprzez wyłuszczenie nowotworu, bądź jego klinowe wycięcie. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) z 2009 r. istnieją trzy rodzaje wskazań do częściowej nefrektomii: bezwzględne przy jedynej nerce, względne przy istnieniu schorzeń mogących upośledzać pracę drugiej nerki i dowolne przy obecności sprawnej drugiej nerki [113]. Lee porównał efekty leczenia 670 chorych z rakiem nerki o średnicy równej lub mniejszej niż 4 cm poddanych całkowitej lub częściowej nefrektomii i wykazał, że średnie 5-letnie przeżycie specyficzne dla nowotworu w obydwóch metodach było takie samo i wynosiło 95% [101]. W związku z tym w miarę zdobywania doświadczeń wskazania do częściowej nefrektomii ulegają rozszerzeniu także o przypadki z obecnością drugiej zdrowej nerki. Argumentami są dane o niebezpieczeństwie wystąpienia niewydolności nerek lub powstania nowego nowotworu w drugiej nerce u pacjentów po całkowitej nefrektomii.

W innej pracy Lee opisuje wyniki leczenia grupy 102 chorych z guzami nerek o średnicy mniejszej niż 4 cm leczonych bądź za pomocą radykalnej, bądź częściowej nefrektomii. Wyniki leczenia przeciwnowotworowego były w obu grupach bardzo dobre, jednak podczas 5-letniej obserwacji ogólne przeżycie wśród osób leczonych za pomocą całkowitej nefrektomii było nieznacznie, ale jednak niższe niż w grupie leczonej częściową nefrektomią. Miało na to wpływ powstanie niewydolności nerek u kilku pacjentów, którym usunięto całą nerkę [102].

Rabbani na podstawie retrospektywnej analizy historii 40 049 chorych po nefrektomii wykazał, że prawdopodobieństwo pojawienia się guza w nerce po drugiej stronie w ciągu 2 lat wynosi 0,4% [162]. Przy dłuższej obserwacji częstość tę ocenia się na 1,2% [12]. Natomiast niebezpieczeństwo powstania niewydolności nerek w 2 lata po operacji – przy przyjętym kryterium, jakim był wzrost kreatyniny z poziomu prawidłowego do ponad 2 mg/dl na podstawie analizy wyników 299 chorych z guzami mniejszymi niż 4 cm poddanymi radykalnej nefrektomii – wyniosło 9%, zaś po nefrektomii częściowej było równe 0% [133]. W innej pracy Lau podaje, że podczas 10-letniej obserwacji niebezpieczeństwo przewlekłej niewydolności nerek wynosi 22,4% po całkowitej nefrektomii z powodu guza, a 11,6% po usunięciu samego guza [98]. Za nefrektomią częściową przemawia także niewielkie prawdopodobieństwo wznowy miejscowej po operacji, nie przekraczające 3%, i niska częstość mnogich zmian wykrywanych w nerce w okolicy guza nie przekraczająca 2% przy guzach mniejszych niż 4 cm [102]. Jednak należy pamiętać, że operacja polegająca na częściowej nefrektomii jest obarczona niebezpieczeństwem wystąpienia dodatkowych powikłań. Uzzo na podstawie analizy piśmiennictwa z lat 1980–2000 wykazał, że śmiertelność pooperacyjna wynosi przy jej zastosowaniu 1–2%, prze-

toka moczowa może wystąpić w 6,5%, ostra niewydolność nerki związana z czasem niedokrwienia w 6,3%, krwawienie w 2,4% [194]. Te powikłania powodują, że analiza 544 przypadków po otwartej częściowej i całkowitej nefrektomii wykazała konieczność reoperacji odpowiednio na poziomie 4,4% do 2,4% [207]. Częstość komplikacji jest odwrotnie proporcjonalna do wielkości usuwanej zmiany i spada wraz z nabieraniem doświadczenia przez operatora, co sprawia, że na całym świecie obserwuje się dynamiczny wzrost ilości wykonywanych częściowych nefrektomii w przypadku mniejszych guzów w stadium T1, a także T2. Zwłaszcza że efekt onkologiczny z zastosowaniem obu tych metod jest porównywalny, a ponad 95% pacjentów z nowotworami mniejszymi niż 4 cm może osiągnąć specyficzne dla choroby 5-letnie przeżycie [105].

Zgromadzone na ten temat dane wpłynęły na kształt ostatnich zaleceń EAU z 2009 r., które podają, że częściowa nefrektomia z przyczyn dowolnych przy zmianach T1a, czyli mniejszych niż 4 cm, jest obecnie zalecaną metodą leczenia. Natomiast w wypadku istnienia guzów większych niż 4 cm powinna być wykonywana w ośrodkach wyspecjalizowanych w tego typu sposobie leczeniu [113].

Kolejnym krokiem w rozwoju technik operacyjnych stała się laparoskopowa częściowa nefrektomia. Niesie ona ze sobą oczywiste korzyści w postaci szybszego powrotu pacjenta do aktywności i krótszego pobytu w szpitalu. Link przedstawił bardzo zachęcające wyniki takiego leczenia w grupie 217 chorych z guzami nerek w stadium T1a. Ilość powikłań wyniosła tylko 10,6%. Wartość kreatyniny nie uległa po operacji znaczącej zmianie, pozytywne marginesy stwierdzono w 3,5% przypadku, chociaż wznowa w miejscu resekcji w dłuższej obserwacji wystąpiła tylko w 1,7% [112]. Lane podaje podobne wyniki leczenia guzów T1 z 5-letnim specyficzny dla choroby wynoszącym 100% [93]. Trochę gorzej wygląda sytuacja w wypadku usuwania laparoskopowego guza z jedynej nerki. Gill podał, że przy średnim czasie niedokrwienia nerki wynoszącym 29 minut ilość poważnych komplikacji sięgnęła 15%, a mniejszych 32% [55]. Należy tu podkreślić, że przedstawione wyniki zostały uzyskane w najlepszych ośrodkach na świecie. Opisywane w wielu innych opracowaniach trudności techniczne w uzyskaniu pewnej hemostazy i konieczność stosowania ciepłego niedokrwienia, którego okres jest ograniczony, sprawiają, że jak dotąd laparoskopowa częściowa nefrektomia upowszechnia się stosunkowo powoli. Zwłaszcza że jej krytycy twierdzą, iż część tych trudnych operacji jest wykonywana w przypadkach małych guzów o niewielkim potencjale złośliwości, co sprawia, że wyniki onkologiczne są co prawda zachęcająco dobre, ale ich zdaniem, może dochodzić do niepotrzebnego narażania wielu z tych chorych na powikłania [23, 121, 146].

W zaleceniach EAU z 2009 r. podaje się, że laparoskopowa częściowa nefrektomia stanowi możliwą alternatywę, ale na razie obciążona jest większą ilością powikłań i uznaje się ją za metodę wymagającą dalszych badań w wyspecjalizowanych ośrodkach [113]. Jednak badania z dłuższym okresem obser-

wacji wskazują na dobre efekty onkologiczne laparoskopowej częściowej nefrektomii, więc należy się spodziewać, że jej rola będzie w przyszłości rosła.

Pewne nadzieje budzi wprowadzenie operacji usunięcia guza nerki z użyciem robota, który być może pomoże rozwiązać problemy z niedokrwieniem i hemostazą. Na razie w piśmiennictwie pojawiły się pierwsze prace porównujące operacje wykorzystujące robota z laparoskopią i opisujące podobny efekt operacji przy dużo krótszej tzw. krzywej uczenia. Dalsze prace mają wyjaśnić, czy ta technika potwierdzi swoją przydatność [6, 181].

1.3.3. Nowe małoinwazyjne metody leczenia

Reasumując, w obecnej sytuacji nasz stan wiedzy na temat leczenia małych guzów nerek jest następujący:

- obserwujemy wzrost ilości rozpoznawanych małych guzów, często u chorych z ograniczoną długością przewidywanego przeżycia,
- posiadamy doniesienia wskazujące, że duża część z tych guzów może nie stanowić poważnego zagrożenia dla chorych,
- wiemy, że pewien procent z tych małych guzów jednak jest niebezpieczny,
- posiadamy wiedzę o znaczącym stopniu ryzyka związanym z chirurgicznym leczeniem nerkooszczędzającym.

W takiej sytuacji uznano, że pojawia się miejsce na rozwijanie nowych małoinwazyjnych metod niszczących małe guzy nerek, które mogą stanowić element postępowania systemu zabezpieczającego chorych przed ewentualnym rozwojem małej zmiany nowotworowej w agresywną chorobę. Jednocześnie metody te ograniczałyby agresywność leczenia zmian mało niebezpiecznych. Takim rozwiązaniem jest zastosowanie małoinwazyjnych metod wykorzystujących energię dostarczoną do zniszczenia tkanki patologicznej guza ze źródeł zewnętrznych pod kontrolą badań obrazowych IGTA (*image-quided tumor ablation*). Mogą to być termoablacja, krioterapia, HIFU (*high-intensity focused ultrasound*), ablacja laserowa lub mikrofalowa. Najbardziej zaawansowane prace dotyczą termoablacji i krioablacji. Na obecnym etapie wiedzy wszystkie te techniki wymagają udoskonalenia i trudno ocenić, która z nich okaże się najbardziej przydatna. Wydaje się jednak, że ta nowa koncepcja leczenia będzie się w przyszłości coraz bardziej rozwijać i wpisze się w ogólny trend ograniczający agresywność leczenia chirurgicznego. Zanim to nastąpi, konieczny jest wysiłek w gromadzeniu danych i zdobywanie doświadczenia, aby dla dobra pacjentów ewentualne zalecenia dotyczące zmiany wskazań w leczeniu małych guzów nerek oprzeć na wiarygodnych podstawach. W niniejszej pracy oceniono zalety i wady termoablacji jako jednej z technologii, które mogą odegrać w przyszłości większą rolę w leczeniu małych guzów nerek.

1.4. Termoablacja

1.4.1. Mechanizm działania termoablacji

Termoablacja jest metodą wykorzystującą energię cieplną wywołaną przepływem prądu elektrycznego przez guz w celu jego zniszczenia. Ponieważ prąd zastosowany w termoablacji ma tzw. radiową (350–500 kHz) częstotliwość, metoda ta zwana jest powszechnie radio-frequency ablation (RFA).

Podczas zabiegu ciało pacjenta jest przewodnikiem pomiędzy igłową elektrodą czynną a płytka elektryczna (uziemieniem). Przepływ prądu zmiennego przez tkanki ciała człowieka wywołuje różne efekty w zależności od częstotliwości prądu. Przy niskich częstotliwościach jest to głównie skurcz mięśni. Prąd o częstotliwości (350–500 kHz) powoduje głównie wydzielanie ciepła. Jest to spowodowane drganiemami jonów pod wpływem jego przepływu. Ilość ciepła zależy m.in. od natężenia prądu i od oporu elektrycznego tkanki. To zjawisko jest szeroko stosowane i znane w chirurgii jako elektrokoagulacja i używane do uzyskania hemostazy poprzez zamknięcie krwawiących naczyń za pomocą wysokiej temperatury, doprowadzając tym samym do koagulacji tkanek. Urządzenia do tradycyjnej elektrokoagulacji, zwłaszcza typu monopolarnego, wykorzystują przepływ prądu przez obwód utworzony z: generatora, ciała pacjenta, elektrody aktywnej i biernej. Elektroda bierna ma dużą powierzchnię, a aktywna bardzo małą w formie noża. Ilość wydzielanego ciepła zależy od gęstości przepływu prądu, czyli jest największa tuż przy elektrodzie aktywnej i stopniowo spada w miarę oddalania się od niej. W warunkach typowej aparatury do elektrokoagulacji tkanka wokół elektrody czynnej ulega najpierw podgrzaniu, koagulacji, wysuszeniu, a następnie zwęgleniu. Jest to zamierzony efekt mający na celu zamknięcie naczyń. Wysuszenie i zwęglenie tkanek hamuje przepływ prądu i powoduje, że efekt działania jest dosyć powierzchowny, co czasami powoduje problemy z uzyskaniem hemostazy przy krwawieniu z większych lub głębszych położonych naczyń.

Termoablacja jest w pewnym sensie rozwinięciem idei elektrokoagulacji. Od wielu lat trwały eksperymenty nad sposobami zwiększenia zasięgu rozchodzącego się ciepła i uzyskania bardziej równomiernego jego rozkładu wokół źródła energii – chodziło o zmniejszenie bardzo wysokiej temperatury tuż przy nim i zapobieganie znacznemu jej spadkowi w miarę wzrostu odległości. Umożliwiły to niszczenie tkanki patologicznej położonej głębszej wewnętrz narządu. Jednocześnie należy pamiętać, że poza obszarem koagulacji konieczna jest ochrona otaczających zdrowych tkanek przed niekontrolowanym rozchodzeniem się ciepła poza obszarem koagulacji [131]. I właśnie tradycyjna aparatura do elektrokoagulacji została udoskonalona w taki sposób, że stała się urządzeniem do termoablacji. Zasada działania jest podobna. Używana jest bierna elektroda o dużej powierzchni i mała elektroda w kształcie igły z nieizolowaną końcówką

długości 2–3 cm wprowadzoną do guza. Zastosowano natomiast następujące zmiany. Podczas zabiegu używa się większych mocy do 200 W, co prowadzi do powstania znacznie większej ilości ciepła niż w przypadku elektrokoagulacji. Jest to spowodowane większą gęstością prądu wokół elektrody czynnej. Dodatkowo radiowa częstotliwość użytego prądu powoduje jego głębsze przenikanie w głąb tkanek. Trzecią modyfikacją jest chłodzenie samej elektrody czynnej w trakcie zabiegu, co powoduje, że tuż przy niej nie dochodzi do zwęglenia tkanki hamującego przepływ prądu.

W trakcie zabiegu musi nastąpić pewna równowaga między czynnikami hamującymi i ułatwiającymi przepływ prądu wokół elektrody czynnej. Najważniejszy jest opór elektryczny. Im jest on mniejszy, tym prąd rozchodzi się dalej i zwiększa się obszar koagulowany. Jednak opór nie może być zbyt mały, gdyż wraz z jego spadkiem spada temperatura, a musi ona być na tyle wysoka, żeby doszło do nieodwracalnego uszkodzenia komórek guza. Z drugiej strony zbyt duży opór powoduje wydzielanie się dużej ilości ciepła i szybkie skoagulowanie tkanki, a co się z tym wiąże – jej dehydratację i zwęglenie wywołujące dalsze zwiększenie oporu i w konsekwencji dalsze ograniczenie dopływu prądu do strefy zaplanowanego działania termoablacji.

Drugim kluczowym parametrem wpływającym na przebieg termoablacji jest czas działania. Wiadomo, że wydłużanie czasu doprowadzania ciepła do tkanek sprzyja uzyskaniu martwicy w leczonym obszarze. Należy jednak pamiętać, że zbyt duża ilość energii cieplnej może doprowadzić do uszkodzenia sąsiednich organów, stając się przyczyną powikłań. Wynika z tego, że aby zabieg był skuteczny i bezpieczny, należy monitorować temperaturę i opór tkanki w okolicy elektrody czynnej i w zależności od tych wartości regulować moc prądu i czas zabiegu [7].

W miarę gromadzenia doświadczenia ustalono, że optymalnym sposobem przeprowadzenia zabiegu jest opisane przez Rehmana powolne nagrzewanie tkanki tzw. „slow boil”. Pozwala ono na niszczenie tkanek przy jednoczesnym utrzymywaniu kontroli nad obszarem martwicy, co ma szczególne znaczenie przy guzach położonych w pobliżu wnęki lub sąsiednich narządów. Poza tym ogranicza tworzenie się wysuszonych zwęglonych tkanek, przez które przepływ prądu jest utrudniony. W razie nagłego wzrostu temperatury i oporu autor zaleca przerwanie zabiegu na około 30 sekund, gdyż pozwala to zwiększyć strefę martwicy o około 7–9 mm. Najprawdopodobniej wtedy po chwilowym wysuszeniu tkanki leczonej dochodzi w niej do ponownego napływu płynu śródmiąższowego i odtworzenia możliwości przewodzenia prądu [166].

Efekt termoablacji jest też częściowo zależny od parametrów samego urządzenia. Uznaje się, że przy obecnie stosowanych aparatach o mocy dochodzącej do 200 W, czyli takiego typu, jaki został wykorzystany w niniejszej pracy, można liczyć na zniszczenie obszaru wokół elektrody w kształcie elipsy o średnicy około 3 cm i długości zależnej od typu elektrody. W dalszej odległości gęstość prądu spada i tym samym zmniejsza się ilość generowanego ciepła. Dlatego

podkreśla się – podczas opisywania efektów leczenia musi być podany typ i moc zastosowanego urządzenia, gdyż często okazuje się, że przy użyciu mniejszych mocy uzyskiwane wyniki są gorsze [57, 58].

1.4.2. *Obraz mikroskopowy leczonej tkanki*

Jak już wspomniano, istotą działania termoablacji jest proces, w którym opór prądu elektrycznego o radiowej częstotliwości przepływającego przez tkanki powoduje powstawanie ciepła. Z badań eksperymentalnych wiadomo, że przy wzroście temperatury do 42°C tkanki człowieka nie ulegają istotnemu uszkodzeniu. Działanie temperatur nieco wyższych (43–45°C) jest też w zasadzie bezpieczne, ale może obniżać odporność komórek na działanie dodatkowych uszkadzających bodźców, takich jak: promieniowanie rentgenowskie lub toksyczne leki – wykorzystywanych w leczeniu nowotworów. Jeszcze wyższa temperatura jest już bezpośrednio szkodliwa. I tak np. działanie temperatury 46°C przez 60 minut powoduje nieodwracalne uszkodzenie komórek tkanek człowieka. Dalszy wzrost temperatury sprawia, że denaturacja białek i śmierć komórki następuje szybciej. Przy 50°C wystarczy do tego jedynie 6 minut. Przekroczenie 60°C sprawia, że komórki są uszkodzone właściwie natychmiast. Różnice w odporności poszczególnych ich rodzajów są nieznaczne. Ewentualna większa odporność niektórych tkanek na wysoką temperaturę zależy od ich składu poza-komórkowego i ukrwienia, które ma działanie ochładzające [96, 159]. W czasie zabiegu RFA temperatura osiąga 80–105°C, więc śmierć komórek w strefie działania termoablacji teoretycznie wydaje się nieunikniona. Jednak podczas obserwacji pod mikroskopem próbek tkanek pobranych tuż po leczeniu okazało się, że mimo śmiertelnego działania tak wysokiej temperatury zmiany w obrazie mikroskopowym nie są ewidentne natychmiast. Hsu i Margulis opisują, że w typowym barwieniu eozyną i hematoksyliną wykonanym natychmiast po termoablacji pojawiające się zmiany są dość trudne do stwierdzenia. Struktura komórek tkanki nerkowej jest zachowana i dopiero podczas bardzo wnikliwej oceny można doszukać się słabo nasiłonych cech, takich jak: utrata mikrokosmków w kanalikach bliższych, eozynofilia, zmniejszona ziarninowatość cytoplazmy komórek kanalików i ich obrzęk, zwężenie światła kanalików, złuszczanie się komórek kanalików, równoległe ułożenie jąder, kondensacja chromatyny w jądrach komórkowych, mikrowylewy krwi do śródmiąższu i obrzęk kłębuszków. Dodatkowo zmiany te są możliwe do stwierdzenia tylko w sąsiedztwie igły. Dalej są coraz bardziej dyskretne. Mikroskopowy obraz typowej martwicy koagulacyjnej pojawia się dopiero po 24–48 godzinach. Stwarza to problem w ocenie skuteczności zabiegu tuż po wykonaniu termoablacji, np. przez pobranie wycinków w jednym znieczuleniu [71, 118]. Trudno jest bowiem z przyczyn etycznych zorganizować na większą skalę badanie, w którym poddaje się cho-

rych termoablacji, a następnie po np. 4 tygodniach usuwa się nerkę i precyzyjnie bada strefę martwicy po termoablacji w korelacji z obszarem termoablacji.

W celu przeprowadzenia wczesnej oceny skuteczności zastosowanej metody zaproponowano użycie testów biochemicznych, które natychmiast po zadziałaniu wysokiej temperatury wytworzonej w trakcie RFA pozwalają stwierdzić, czy komórki będą w stanie przetrwać, czy ulegnąć rozpadowi. Badano strefy martwicy w guzach nerek poddanych termoablacji tuż przed rutynowym usunięciem nerki podczas zabiegu operacyjnego. W tym wypadku najczęściej opisywanym sposobem badania jest wykorzystanie reakcji diaforazy nikotynamidu dinukleotydu adeniny (NADH). NADH jest obecnym w komórkach koenzymem, który służy do transportu elektronów w czasie reakcji redukcji i oksydacji. Reakcja diaforazy NADH prowadzi do powstania dwóch produktów: zredukowanego NAD i uwodorowanej trwałej *p*-nitrobluetetrazoliny, która ma barwę niebieską i tym samym jej obecność wskazuje, czy w danej tkance jest aktywna diaforaza NADH. Jest ona obecna tylko w żywej tkance i jeżeli jej nie ma, to nitrobluetetrazolina nie ulega uwodorowaniu i nie przechodzi w trwały barwnik. Reakcję tę można przeprowadzić, aby stwierdzić, czy komórka mimo zachowanej struktury jest letalnie uszkodzona, czy nie [59].

Ocenę skuteczności RFA przeprowadzoną w ten sposób zaproponował Marcovich. Wykonał eksperyment, w którym po zastosowaniu termoablacji w tkance nerek świń tuż po zabiegu – z użyciem elektrody typu RITA o mocy 90 W – składającym się z dwóch cykli po 5,5 minuty, badano te same próbki za pomocą hematoksyliny i eozyny oraz diaforazy NADH.

Autor wykazał, że po pierwsze na podstawie barwienia eozyną i hematoksyliną nie można było przesądzić o dalszym losie komórek o zachowanej strukturze. Po drugie zaobserwował, że niebieski barwnik – nitrobluetetrazolina – był obecny w próbkach pochodzących z obszarów nerki położonych daleko, a brak go było w centrum strefy poddanej RFA. Co więcej, próbki pobrane z granicy strefy poddanej termoablacji wykazywały pozytywne barwienie w 4 na 10 przypadków, co może odpowiadać czułości metody w ocenie granicy pomiędzy strefą skutecznej termoablacji a zdrową tkanką. Metoda ta została więc uznana za najlepszą w pierwszych pracach nad wykorzystanie RFA w leczeniu guzów nerek [7, 31, 57, 116].

Jej przydatność w ocenie klinicznej podważyły niestety dalsze badania. Stern, wykorzystując tę samą reakcję u 9 pacjentów z nowotworami nerki poddanymi RFA, zbadał próbki uzyskane bezpośrednio po zabiegu. W czterech przypadkach uzyskał obecność barwnika w bezpośrednim sąsiedztwie igły termoablacyjnej, co mogłoby wskazywać na brak skuteczności leczenia. Jednak dalsze obserwacje kliniczne nie potwierdziły obecności wznowy u tych pacjentów [186]. Podobnie Matlaga przeprowadził eksperyment, w którym wykonał termoablację nerek u świń i pobierał z centrum strefy wycinki, co 15 minut oceniając ich żywotność za pomocą diaforazy NADH. Następnie w 2 tygodnie po zabiegu pobierał całe nerki i badał, czy rzeczywiście leczona strefa uległa

martwicy. Okazało się, że barwienie diaforazą NADH było dodatnie, czyli po zastosowaniu tej metody komórki miałyby być żywe w 14% próbek pobranych nawet w 150 minut po zadziałaniu bodźca ze strefy, która z czasem stała się całkowicie martwa. Co więcej, badacz uzupełnił ten eksperiment i wykazał, że barwienie diaforazą jest dodatnie nawet w próbkach pobranych po 4-godzinnym okresie całkowitego niedokrwienia nerki. Obaj autorzy podkreślają, że najprawdopodobniej możliwe do zbadania procesy enzymatyczne, związane z umieraniem tkanek po zadziałaniu wysokiej temperatury, zachodzą dosyć powoli i niezwykle trudno je ocenić tuż po zadziałaniu bodźca i być może fakt, że ewidentne cechy martwicy – widoczne w standardowym badaniu – są obecne dopiero po 24–48 godzinach, odpowiada rzeczywistości, ponieważ tyle czasu musi upłynąć, żeby móc stwierdzić, czy dana komórka ulegnie martwicy, czy będzie w stanie przeżyć. W związku z tym podważeniem przydatności testu diaforazy NADH dalsze badania zmian w strefie poddanej termoablacji koncentrują się na ocenie obrazów mikroskopowych powstających po upływie dłuższego czasu od zabiegu lub na wynikach eksperimentów przeprowadzonych na zwierzętach [119].

He ocenił widoczne pod mikroskopem strefy powstałe po kilku dniach wokół elektrody generującej ciepło w eksperymencie z użyciem nerki świńskiej. Wokół igły powstała strefa całkowitej martwicy charakteryzująca się taką samą architektoniką komórek jak przy denaturacji formaliną (*tissue fixation zone*). Była ona zlokalizowana około 0,5 cm wokół igłowego generatora ciepła. Dalej położona strefa to strefa martwicy (*necrosis zone*), w której nastąpiła typowa koagulacyjna martwica komórek. Sięgała około 2 cm od igły. Kolejna strefa to strefa częściowego uszkodzenia (*partial injury zone*), która w ciągu kilku dni ewoluowała w ten sposób, że część komórek uległa martwicy, a część przetrwała. Znajdowała się ona około 2,5–3 cm od igły [66].

Dalsze prace udowodniły, że w ewolucji obrazu obszaru poddanego RFA ma znaczenie kilka procesów. W centrum rozwija się martwica i strefa zawału związana z zakrzepicą naczyń. Wokół powstaje zapalenie i przekrwienie, które może przejściowo w badaniach obrazowych sugerować wzrost unaczynienia. Jeżeli chodzi o czas, kiedy można stwierdzić zmiany, to wykazano, że obszar martwicy koagulacyjnej jest ewidentny po 2 dniach. Wiemy także z kilku prac, że jest on wtedy jeszcze nieznacznie mniejszy od obszaru martwicy w miesiąc po operacji. W dalszych etapach całość zaczyna się wchłaniać i przeistaczać w bliznę, która formuje się po około 30 dniach [7, 96, 136, 138].

Oprócz samego losu komórek bardzo ważny jest także kształt ogniska martwicy. Należy tu przypomnieć, że większość prac na temat ewolucji histologicznego obszaru poddanego RFA jest oparta na badaniach guzów wątroby, co najprawdopodobniej odpowiada sytuacji w guzach nerek, ale z pewnymi zastrzeżeniami.

Teoretycznie ognisko martwicy powinno mieć kształt elipsy. Jednak z praktyki wiemy, że bywa dosyć nieregularne. Wpływ na to ma nieregularne unaczynienie guza, które może powodować chłodzenie fragmentu zmiany znajdującego

się w pobliżu większego naczynia (*cooling effect*) i tym samym zmniejszyć zakres martwicy. Również taki wpływ może mieć niejednorodność gęstości i osmotyczności tkanek nowotworu. Obszary rozpadu czy twory torbielowe w obrębie guza mogą zaburzać przepływ prądu i tym samym zmieniać kształt strefy skutecznego działania metody. Podobnie obszar, w którym doszło do zwęglenia tkanki podczas użycia wysokich temperatur przy RFA, w dużym stopniu moduluje przepływ prądu i zmniejsza strefę martwicy (*charcoal effect*). Brak jest dokładnych danych, ale najpewniej także obszar blizny po jednym RFA może mieć wpływ na tworzenie się martwicy po zabiegu powtórnej RFA wykonywanej w późniejszym terminie po stwierdzeniu niecałkowitego wyleczenia [120, 103, 137].

Z drugiej strony termoablacja może uszkadzać naczynia krwionośnie przechodzące przez strefę jej działania, które odżywiają sąsiednie regiony znajdujące się poza tą strefą, a obszar wywoływanego przez nią martwicy może w wyniku tego być powiększony. Wszystkie te procesy mogą być przyczyną zniekształceń strefy działania termoablacji i – co gorsza – także niepowodzeń leczenia stwierdzanych u niektórych pacjentów [57, 132].

Oprócz wymienionych czynników wpływających na wielkość i kształt ogniska RFA wspólnych dla wszystkich narządów, w nerce znaczenie mają jeszcze specyficzne dla niej inne aspekty bardzo istotne z punktu widzenia przedstawionej pracy.

Po pierwsze bardzo ważna jest informacja podana przez Hwanga, który twierdzi, że gęstość unaczynienia w wątrobie jest średnio 4 razy mniejsza niż w nerce. Co więcej, wiemy, że guzy nerek mają dodatkowo bogate unaczynienie widoczne często w badaniach arteriograficznych. Zdaniem autora te fakty muszą mieć dodatkowy niekorzystny wpływ na wielkość tworzonego obszaru martwicy po termoablacji w nowotworach nerek [72]. Mertyna potwierdził ten pogląd wykazując w badaniu eksperimentalnym, że przy takich samych parametrach termoablacji obszar martwicy był największy w wątrobie, mniejszy w nerce i najmniejszy w nowotworze nerki. Różnice w wielkości średnicy uzyskanej zmiany były znamienne statystycznie i dochodziły maksymalnie do 14 mm [136].

Dodatkowo także Hwang zwrócił uwagę na znaczenie torebki tłuszczowej otaczającej nerkę, która zapobiega rozchodzeniu się ciepła przy zmianach egzofitycznych w nerce i tym samym poprawia wyniki leczenia.

Jeszcze innym specyficzny czynnikiem wpływającym na rozchodzenie się prądu w nerce jest różnica w przewodności elektrycznej występująca na granicy miąższa i kory nerki wynikająca z różnego składu elektrolitowego obu tych obszarów. Może ona mieć wpływ na leczenie zmian położonych centralnie. W związku z powyższym ogniska termoablacji uzyskiwane w nerce mogą być jeszcze bardziej nieregularne niż te obserwowane w wątrobie [72].

Mulier dokonał przeglądu piśmiennictwa dotyczącego wielkości i kształtu ognisk po termoablacji w wątrobie. Wykazał, że wielkość tych ognisk zależy od

typu aparatu i od przyjętego protokołu leczenia, czyli głównie od czasu zabiegu oraz od ewentualnego czasowego lub trwałego zamknięcia przepływu krwi przez operatora, np. przez embolizację tętnicy doprowadzającej. Autor ustalił, że wspomniane zamknięcie dopływu krwi do guza powoduje, że ognisko martwicy staje się bardziej regularne i bardziej odpowiada teoretycznemu kształtowi podawanemu przez producenta aparatury do termoablacji. Udowodnił także, że wydłużanie czasu zabiegu ma wpływ na powstanie martwicy w pobliżu dużych naczyń, a także na obszarach zmiany charakteryzujących się niejednorodną strukturą [138].

Prace kliniczne analizujące mikroskopowy obraz guzów nerek po termoablacji potwierdzają wpływ wymienionych czynników na obraz ogniska martwicy [7, 22, 197].

1.4.3. *Historia zastosowania termoablacji w terapii guzów nerek*

Zlotta jako pierwszy przedstawił w 1997 r. zastosowanie termoablacji w leczeniu guzów nerek [217]. Najpierw dokonał termoablacji w 4 nerkach poza ciałem człowieka, tuż po ich usunięciu. Następnie przeprowadził zabieg leczenia guza nerki tydzień przed nefrektomią – w jednym przypadku – i tuż przed usunięciem – w dwóch przypadkach. We wszystkich przypadkach stwierdził powstanie obszaru całkowitej martwicy tkanki poddanej termoablacji. Uznał ten fakt za obiecujący i uzasadniający dalsze badania nowej, potencjalnie skutecznej metody minimalnie inwazyjnego leczenia guzów nerek. Ta praca zainspirowała wielu naukowców do kolejnych badań. W 1999 r. McGovern wykonał udany zabieg zniszczenia guza pod kontrolą USG bez usuwania nerki u 87-letniego pacjenta niezgadzającego się na operację [132]. Następnie w 2000 r. Walther przeprowadził 4 zabiegi przed nefrektomią, oceniąc efekt leczenia za dobry na podstawie badania histopatologicznego usuniętej tkanki [197]. W 2000 r. Hall opisał zastosowanie termoablacji w leczeniu guza w pojedynczej nerce [62]. Od tego czasu pojawiły się bardzo liczne opracowania dotyczące różnych aspektów leczenia guzów nerek za pomocą RFA.

1.4.4. *Techniczne warianty termoablacji*

W dążeniu do poprawy efektywności pracy urządzeń do termoablacji niektórzy producenci wprowadzają ciekawe modyfikacje techniczne. Jedną z nich jest zastosowanie więcej niż jednej igły. Takie kilkuigłowe elektrody pozwalają na uzyskanie większej średnicy strefy skoagulowanej. Igły mogą być nieruchome i równoległe do siebie, jak w aparacie Radionics Microtip, lub wysuwane jak w urządzeniu RITA, w którym wysuwające się na boki zagięte elektrody czynne

formując jakby parasol, wokół którego tworzy się strefa koagulacji. Dodatkowo takie ukształtowanie elektrody zapobiega ewentualnemu przemieszczaniu się igieł podczas zabiegu. Aparat typu RITA pozwala zmieniać wielkość leczonego obszaru w zależności od potrzeb. Jednak rozchodzenie się igieł na boki może spowodować utratę kontroli nad zakresem leczonego obszaru, co może prowadzić do powstania powikłań, takich jak: odma opłucnowa, krwiak czy ropień [28].

Ważnym elementem nowszych urządzeń do termoablacji są systemy monitorujące opór elektryczny w leczonej tkance i temperaturę igły. Rehman wykazał, że kontrola termoablacji za pomocą temperatury określa faktyczny jej wpływ na tkanki i zapobiega pojawianiu się obszarów o niedokonanej martwicy w obrębie guza. Kontrola impedancji (oporu) pozwala na zapobieganie powstawaniu zwęglenia zmniejszającego rozprzestrzenianie się prądu. Wydaje się więc, że idealnym wyjściem jest możliwość wykorzystania obu pomiarów jednocześnie, tak jak w aparacie, którego używano podczas prowadzenia badań przedstawionych w niniejszej pracy [166].

Innym udoskonaleniem metody jest wprowadzenie tzw. elektrody mokrej (*wet electrode*). Podczas zabiegu poprzez otwory w elektrodzie do tkanki jest podawany roztwór elektrolitu. Ma on ułatwić przewodzenie prądu do dalszych obszarów guza przeznaczonego do koagulacji. Ma także zapobiegać dehydratacji tkanek i umożliwiać chłodzenie w celu przeciwdziałania zwęgleniu [103, 159]. Pereira porównał suche i mokre elektrody i stwierdził, że elektroda mokra pozwala na wytworzenie większego obszaru martwicy przy tych samych wartościach prądu [157]. Jednak obok tych zalet zastosowanie przepływu elektrolitu prowadzi niestety do utraty kontroli nad rozchodzeniem się prądu, który w wypadku przenikania elektrolitu do sąsiednich narządów może doprowadzić do ich niezamierzonego uszkodzenia. Gilliams opisał uszkodzenie jelita i dużą nieregularność obszaru martwicy przy użyciu mokrej elektrody w leczeniu guzów wątroby [53].

Jeszcze jednym sposobem polepszenia efektu termoablacji jest tzw. chemo-termoablacja. Polega ona na jednoczesnym z termoablacją podaniu do guza substancji niszczącej komórki, np.: hipertonicznego 23,4-procentowego roztworu NaCl, 95-procentowego etanolu, 50-procentowego kwasu octowego lub chemioterapeutiku. Teoretycznie dochodzi wtedy do skojarzonego działania dwóch czynników uszkadzających guza. Niestety, dane wstępne dotyczące nerek pokazują trudności w uzyskaniu zamierzonego obszaru martwicy [7].

Kolejną modyfikacją metody jest zastosowanie elektrody bipolarnej. Do guza wkluwana jest kilkuigłowa elektroda i przepływ prądu odbywa się pomiędzy tymi igłami. Ogranicza to przepływ prądu przez organizm chorego i tym samym zapobiega związanym z tym powikłaniom [59].

Innym ulepszeniem metody RFA mającym za zadanie ograniczenie niezamierzonego uszkodzenia tkanek przylegających do guza jest zaproponowane przez Wah i Margulisa [117, 195] chłodzenie miedniczki zimną dextrozą w wy-

padku termoablacji guza w centralnej części nerki lub wytworzenie poduszki z płynu nieelektrolitowego pomiędzy nerką a okolicznymi narządami [25].

Najnowszym bardzo ciekawym udoskonaleniem jest zaproponowane przez Wingo użycie mikroczujników temperatury, które są wkluwane przezskórnie w okolice guza i pozwalają monitorować temperaturę na brzegu guza poddawanego termoablacji. Autor podaje, że pozwala to na skuteczne leczenie zmian znajdujących się w trudnych lokalizacjach i przyczynia się do zmniejszenia powikłań podczas termoablacji guzów centralnych i położonych na przedniej powierzchni nerki. Stosując tę metodę osiągnięto sukces po jednorazowym w 90,4% przypadku podczas leczenia 146 zmian [203].

Kilku badaczy porównało działanie różnych aparatów do termoablacji. De- nys porównywał wielkości uzyskanych ognisk martwicy na modelu zwierzęcej wątroby po leczeniu 4 różnymi aparatami do RFA: Radionics, LeVeen, RITA i Bercholt (elektroda mokra) i nie stwierdził znaczących różnic [39]. Z kolei Rehman także na modelu zwierzęcym porównywał obraz mikroskopowy po RFA z zastosowaniem termoablacji monopolarnej pod kontrolą temperatury, pod kontrolą impedancji, chemotermoablacji i termoablacji bipolarnej. Tylko w wypadku termoablacji monopolarnej wykonywanej pod kontrolą temperatury autor nie znalazł obszarów przetrwałe tkanki w leczonym obszarze [166].

1.5. Inne metody ablacji guzów nerek pod kontrolą badań obrazowych IGTA

Dane epidemiologiczne wskazujące na znaczący wzrost liczby rozpoznawanych małych guzów nerek spowodowały wzrost zainteresowania technikami umożliwiającymi zniszczenie zmian bez otwierania powłok i wykorzystującymi różne źródła energii, które mogą być dostarczone do guza za pomocą elektrody igłowej precyzyjnie sterowanej przy udziale badań obrazowych, czyli IGTA.

Oprócz termoablacji, która była przedmiotem naszych badań, rozwijane są także inne metody, jak: krioablacja, HIFU, laser śródmiąższowy czy terapia mikrofalowa. Niektórzy do tej grupy zaliczają również chemoablację polegającą na podaniu do zmiany substancji chemicznej, najczęściej etanolu lub kwasu octowego, co ma doprowadzić do zniszczenia komórek guza. Wadą tych metod jest na pewno brak histologicznego potwierdzenia skuteczności leczenia, ale wiemy z ogromnej liczby danych, że szczególnie w guzach nerek obraz TK i NMR dobrze koreluje ze stanem klinicznym, jeżeli chodzi o rozpoznanie, rozmiary i kontrolę po leczeniu, więc nerka należy obok wątroby i płuc do tych narządów, w których koncepcja leczenia za pomocą technik IGTA wydaje się mieć sens i najprawdopodobniej w przyszłości po dalszych udoskonaleniach technicznych jakoś z tych metod będzie powoli zastępować leczenie chirurgiczne małych guzów.

Obok termoablacji, która wykorzystuje prąd o częstotliwości 375–500 kHz, najczęściej doświadczeń zebrano na temat: krioablacji, ablacji laserowej, HIFU i ablacji mikrofalowej [91].

1.5.1. Krioablacja

Krioablacja jest znaną od lat metodą niszczenia tkanek. Z badań eksperymentalnych wiemy, że schłodzenie tkanki do około -20°C powoduje jej obumarcie. Dochodzi do uszkodzenia błon komórkowych i denaturacji białek. W miarę upływu czasu uszkodzone zostaje mikrokrążenie i pojawia się rozsiane wykrzeplanie wewnętrzne. Dodatkowo ustalono, że roztopienie lodu i ponowne zamrożenie tkanki doprowadza do jeszcze większego uszkodzenia komórek. Zastosowanie tej metody w leczeniu guzów nerek rozpoczęło się ze względów technicznych od zabiegów „na otwarto” i przy użyciu laparoskopii, ale wprowadzenie nowych igieł o średnicy 2 mm pozwoliło na rozpoczęcie wykonywania zabiegów pod kontrolą badań obrazowych bez otwierania powłok. Zalety krioablacji to: jednoczesne działanie przeciwbólowe, widoczne powstawanie kuli lodowej dającej się monitorować podczas zabiegu, a zwłaszcza jednorodne rozchodzenie się strefy mrożenia [26].

Wadami, podobnie jak w każdej metodzie tego typu, są: brak weryfikacji marginesów strefy leczonej poprzez badanie histologiczne usuniętego guza, słaba precyzja oceny granicy strefy działania, gdyż zaobserwowano, że temperatura brzegu widocznej kuli lodowej wynosi około 0°C, czyli o wiele za mało, a strefa -20°C będąca temperaturą wystarczającą do zniszczenia komórek guza znajduje się około 1,0 cm bliżej sondy krioablacyjnej. Z tego wynika, że kula lodu powinna być o ten centymetr większa niż zmiana. Dodatkowo przepływ krwi prowadzi do ogrzewania tkanki w pobliżu większych naczyń i zabieg może nie być radykalny, a strefa zamrożenia może mieć nieregularny kształt. W związku z tym ocena radykalności także tej metody opiera się głównie na długotrwałej obserwacji za pomocą metod obrazowych. Inną wadą specyficzną dla krioablacji jest brak efektu koagulacji naczyń w obrębie leczonego guza, gdzie ulegają one jedynie przejściowemu obkurczeniu. Może to prowadzić do krwawień, czym krioablacja różni się od RFA. Niektórzy autorzy proponują podanie żelu trombinowego kanału wkłucia, chociaż nie wszyscy uważają to za skuteczne. Pewnym ograniczeniem metody jest także wysoki koszt leczenia [76, 128].

Poza tymi różnicami krioablacja wykazuje bardzo dużo cech wspólnych z RFA. Może być wykonywana pod kontrolą USG, TK lub NMR i wymaga podobnego prowadzenia obserwacji. Georgiades podaje wyniki leczenia 40 guzów nerek o średnicy mniejszej niż 7 cm, na których wykonano zabieg krioablacji pod kontrolą TK i w 28-tygodniowej obserwacji uzyskano 100% wyleczeń definiowanych jako brak wzmacnienia kontrastowego w TK [47]. Shingleton przedstawił wyniki leczenia 65 chorych podczas obserwacji 18-miesięcznej, gdzie

uzyskano 86% skuteczności przy jednorazowym zastosowaniu leczenia i 92% przy powtórzeniu. Inne prace podają podobne wyniki [183].

1.5.2. *Ablacja laserowa*

Wykorzystanie lasera do zniszczenia tkanki patologicznej jest od dawna stosowane w urologii, najczęściej w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a także w leczeniu zmian zlokalizowanych w miedniczce nerkowej. Wykorzystanie energii laserowej do wytworzenia ciepła i do ablacji śródmiąższo-wych zmian w nerce wymaga zastosowania długości fali rzędu 1000 nm, gdyż wtedy możliwa jest penetracja energii na większe głębokości. Ponieważ rozchodenie się energii laserowej zależy od obecności chromoforowych barwników w tkance, a powstające temperatury są bardzo wysokie, znacznie przewyższające 100°C, to głównym problemem technicznym do rozwiązania jest zwęglanie się tkanek wokół igły blokujące rozchodenie się energii laserowej. Aby przeciwdziałać temu zjawisku, stosuje się różne rodzaje materiałów, z których wykonane są końcówki włókna laserowego, np. szafir lub kwarc, mające rozpraszać energię, lub wykorzystuje się podobnie jak w RFA sondy z wiązką kliku końcówek. Dick w 2002 r. przedstawił doniesienie o leczeniu 9 pacjentów z guzami nerek o średniej wielkości 3,7 cm, u których zastosowano termoablację laserową pod kontrolą NMR w czasie rzeczywistym. Włókno laserowe wprowadzono poprzez cewnik o średnicy 10 mm umieszczony w tkance guza. U wszystkich pacjentów w badaniach obrazowych stwierdzono obszary martwicy widoczne jako brak wzmacnienia kontrastowego. Niestety, w żadnym przypadku nie stwierdzono całkowitego zniszczenia zmiany [40]. Technologia ta jest obecnie przedmiotem intensywnych badań.

1.5.3. *Ablacja z wykorzystaniem energii ultradźwiękowej HIFU*

HIFU to nowa metoda, w której energia cieplna jest generowana w tkance guza podczas przechodzenia i koncentrowania fali ultradźwiękowej o częstotliwości 4 MHz. Metoda ta nie wymaga nakłucia powłok, gdyż zwykle fala ultradźwiękowa wytwarzana jest przez generator zlokalizowany poza ciałem chorego i jest nakierowywana na guz za pomocą USG, chociaż dla uzyskania precyzyjnie niektórych autorzy proponują wprowadzenie specjalnej sondy przez laparoskop. Hacker przedstawił wyniki działania HIFU na nerkę u 19 pacjentów, których po 7 dniach poddano nefrektomii. Użyto aparatu piezoelektrycznego działającego pod kontrolą USG i generującego impulsy o mocy do 1600 W trwające 4 sekundy, stosując po 10 impulsów na jedno miejsce. Zabieg wykonywano w znieczuleniu ogólnym, co jest poważną wadą metody. Nie stwierdzono poważniejszych

powikłań. W badaniu histologicznym stwierdzono niewielkie ogniska martwicy w obrębie tkanki nerki o wielkości zależnej od sumarycznej mocy użytych impulsów [60]. Klinger opisuje wstępne wyniki leczenia 14 chorych z małymi guzami, którym następnie usunięto nerki. U wszystkich wykryto obszary martwicy, ale nie obejmowały one całego guza.

W obu tych badaniach największym problemem była precyzyjna lokalizacja guza podczas zabiegu z powodu otyłości pacjentów, obecności żeber i zachowanej ruchomości oddechowej nerki [81].

1.5.4. Ablacja mikrofalowa

Ta technika wykorzystuje do wytworzenia ciepła w tkance guza efekt drgania jonów pod wpływem fali elektromagnetycznej o częstotliwości większej niż 900 MHz. Jej zaletą jest to, że energia cieplna powstająca w tkance wokół igły generującej nie zależy od przepływu prądu elektrycznego. Strefa martwicy powinna więc być bardziej jednorodna. Niestety, metoda ta ze względu na trudności z uzyskaniem rozchodzenie się energii na odległości większe niż 10 mm od igłowej anteny wymaga jeszcze dalszych prac. Pojawiły się pierwsze doniesienia kliniczne o wykorzystaniu przezskórnej ablacji mikrofalowej do leczenia guzów wątroby, gdzie przy doprowadzeniu energii 60 W przez 30 sekund uzyskano obszar martwicy guza o średnicy około 10 mm. Wadą metody jest konieczność wielokrotnego przemieszczania igły w celu objęcia leczeniem całego guza. Trwają prace nad rozwiązaniem tego problemu. Zastosowanie metody w leczeniu guzów nerek jest także przedmiotem wstępnych badań [91].

2. CEL PRACY

Celem tej pracy jest całościowa ocena termoablacji jako metody leczenia małych litych guzów nerek w oparciu o materiał własny pochodzący z Kliniki Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego obejmujący chorych, u których stwierdzano istotne przeciwwskazania do leczenia na drodze operacyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem próby opracowania kryteriów kwalifikacji i sposobu przeprowadzenia zabiegu mogących pomóc w poprawie wyników leczenia.

W ramach pracy założono przeprowadzenie oceny efektu klinicznego leczenia włączając w to analizę powikłań, a także opracowanie czynników rokowniczych związanych z techniką i czasem przeprowadzenia zabiegu oraz z wielkością guzów i ich położeniem w nerce.

Zaplanowano także ocenę przydatności standartowych badań obrazowych w kontroli pooperacyjnej z uwzględnieniem zastosowania ultrasonografii dopplerowskiej jako nowego sposobu badania chorych po zabiegu.

W części eksperymentalnej zaplanowano próbę opracowania mikroskopowych kryteriów radykalności zabiegu oraz wstępna ocenę parametrów odpowiedzi immunologicznej organizmu na działanie termoablacji.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Materiał

3.1.1. *Dane kliniczne*

W Klinice Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2003–2009 leczono za pomocą termoablacji 61 chorych z powodu guzów nerek. Do leczenia kwalifikowano głównie zmiany w stadium T1a, czyli mniejsze niż 4 cm. Były to lite guzy nerek o ewidentnych cechach nowotworu widocznych w badaniach obrazowych [73]. W 5 przypadkach świadomie podjęto leczenie zmian o charakterze AML, rozpoznanych na podstawie obecności tłuszcza w ich obrębie. Ze względu na wymogi badania nie kwalifikowano zmian, w których trudno było uzyskać wiarygodne rozpoznanie, czyli guzów z podejrzewanymi zmianami anatomicznymi, jak przerosła kolumna Bertina, lub pozapalnymi albo torbielowatymi. W grupie leczonej było także dwóch chorych ze zmianami zna-czącymi większymi niż 4 cm i stwierdzonymi przerzutami do narządów odległych. Obydwóch zakwalifikowano z powodu nawracającego krwiomoczu. U jednego z nich zabieg poprzedzono wykonaniem embolizacji. Dodatkowo termoablację wykonano u jednego chorego z miejscową wznową raka nerki po nefrektomii.

W ramach próby stworzenia modelu oceny przeżywalności komórek guza w obszarze poddanym termoablacji zabieg ten wykonano także u czterech chorych z zaawansowanym rakiem nerki, którzy byli leczeni za pomocą standardowej nefrektomii. Podczas operacji odsłaniano guz i dokonywano zabiegu termoabla-cji jego fragmentu, a następnie usuwano nerkę w sposób typowy i preparat pod-dawano analizie.

Leczenie odbywało się w ramach projektu badawczego, na który uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Aka-demii Medycznej w Gdańsku. Pacjenci byli informowani o eksperymentalnym charakterze leczenia i wyrażali na nie pisemną zgodę.

Grupę badaną pod względem efektów leczenia stanowiło 41 mężczyzn i 20 kobiet. Średni wiek wynosił $67,1 \pm 11,7$ lat (21–86 lat). Ogólna liczba leczo-nych guzów wnoсиła 69. Ilość zmian w nerce prawej wynosiła 30, w lewej 39. Wśród tej grupy chorych 14 osób stanowili chorzy z jedną nerką, w tym 4 ko-biet i 10 mężczyzn, o średnim wieku $63,7 \pm 8,5$ lat (54–86 lat). U wszystkich pacjentów z chorą jedną nerką druga nerka była uprzednio usunięta z powodu raka, średnio 106 miesięcy wcześniej (1–216 miesięcy). Grupa z guzem typu AML liczyła 5 osób (4 kobiety i 1 mężczyznę) w średnim wieku $46,0 \pm 17,9$ lat (21–61 lat).

3.2. Metody

3.2.1. Kwalifikacja do leczenia

Wskazaniem do leczenia chorych za pomocą RFA (z wyłączeniem pięciu osób z AML), a nie kwalifikowania ich do standardowego postępowania, jakim jest leczenie operacyjne, było występowanie co najmniej jednego z poniższych schorzeń w stadium istotnie ograniczającym ogólną wydolność:

schorzenia układu krążenia (nadciśnienie, choroba wieńcowa, zaburzenia rytmu serca)	45
niewydolność oddechowa	11
zaburzenia neurologiczne	3
tętniak aorty	5
zagrażająca niewydolność nerek (kreatynina wyższa niż 2 mg/dl)	10
współistnienie choroby nowotworowej:	17
rak jelita grubego	5
rak gruczołu krokowego	5
rak szyjki macicy	2
rak płuca	2
rak sutka	1
rak pęcherza moczowego	1
chłoniak	1

W grupie pacjentów (42 chorych) z obydwiema nerkami 1 z tych cech występowała u 20 chorych, 2 – u 17, 3 u 5. W grupie z jedną nerką (14 chorych) 1 z powyższych sytuacji występowała w 7 przypadkach, 2 w 6, 3 w 1.

Wskazaniem do leczenia w grupie z AML było istnienie objawów, takich jak: krwiomocz u 3 chorych, zaostrzający się podczas przyjmowania leków obniżających krzepliwość krwi w 1 przypadku, bóle u 5 pacjentów oraz silna kancerofobia u 1 pacjentki.

Chorych kwalifikowano na podstawie wyników rozpoznania guza nerki postawionego w oparciu o wynik TK w 55 przypadkach i NMR w 6.

Wielkość guzów wynosiła średnio 30,75 mm (10–65 mm). Medianę wyliczono na $30,0 \pm 10,66$ mm. Guzy zlokalizowane były w biegunie górnym nerki w 25 przypadkach, w dolnym – w 35 i w części centralnej definiowanej jako obszar odległy mniej niż 1 cm od wnęki – w 10 przypadkach.

Czas zabiegu termoablacji w całej grupie wynosił $22,85 \pm 5,1$ min (10–36 min). W grupie z jedną nerką było to $22,4 \pm 5,8$ min (13–36 min), w grupie z AML $19,8 \pm 4,2$ min (15–24 min).

Wykonano 84 sesji leczenia – 71 sesji za pomocą USG, 3 pod TK, 1 w czasie laparoskopii i 9 „na otwarto”.

W badaniu biopsjnym, którego wynik uzyskiwano po zabiegu, potwierdzono rozpoznanie raka nerki w 45 przypadkach, w 3 był to onkocytoma, w 5 AML. Niediagnostyczny wynik biopsji uzyskano w 16 przypadkach.

Okres pobytu na oddziale chorych poddanych zabiegowi przezskórнемu wynosił średnio 2 dni (1–3 dni), a włączając w to chorych leczonych operacyjnie, wynosił $3,2 \pm 2$ dni (2–9 dni). Po termoablacji pacjenci byli wypisywani w stanie dobrym po badaniu USG i po ocenie poziomu kreatyniny.

Pierwsza kontrola po wyjściu ze szpitala polegała na wykonaniu badania kreatyniny w 2 tygodnie po zabiegu. Kolejne kontrole następowały w pierwszym roku co 3 miesiące i obejmowały ocenę stanu ogólnego pacjenta, pracy nerek oraz wykonywanie TK lub NMR. Potem kontrolowano chorych co 6 miesięcy.

Okres obserwacji wynosił $34,2 \pm 21,2$ miesiąca (5–83 miesięcy). Ze względu na niekorzystne wyniki kontroli pooperacyjnej pacjenci byli kwalifikowani do powtórnego zabiegu termoablacji – 14 chorych, lub do operacyjnego usunięcia guza – 5 chorych. Tkankę guzów usuniętą podczas tych zabiegów poddano ocenie histopatologicznej.

3.2.2. *Technika przeprowadzenia zabiegu*

Przed zabiegiem oceniano możliwość uwidocznienia zmiany w badaniu USG. Jeżeli uznano zmianę za wątpliwy co do charakteru, to chorych kwalifikowano do zabiegu pod kontrolą TK albo, jeżeli było to możliwe ze względu na stan ogólny, do zabiegu w trakcie operacji laparoskopowej lub otwartej. Zabieg, z wyjątkiem przypadków leczonych „na otwarto” i laparoskopowo, wykonywano w znieczuleniu podpajęczynówkowym w 44 przypadkach lub w znieczuleniu nasiękowym i sedoanalgezji w 7 przypadkach. Do sedoanalgezji stosowano: diphren 100–200 mg, fentanyl 0,1 mg dożylnie oraz jednocześnie miejscowo jednoprocentową lignokainę. U każdego chorego, niezależnie od zastosowanej metody znieczulenia, zakładano dostęp dożylny oraz prowadzono monitorowanie ciśnienia tętniczego, pulsoksymetrii i EKG.

Pacjenci otrzymywali przed zabiegiem antybiotyk ceftriaxon w dawce 1,0 g dożylnie. Najpierw pod kontrolą USG pobierano wycinek z guza. Ze względu na ewidentny obraz TK i znane z praktyki klinicznej i piśmiennictwa dość często występujące problemy z interpretacją wyników biopsji, zabieg kontynuowano bez oczekiwania na wynik badania doraźnego. Na początku pod kontrolą USG, starając się wykorzystać drogę po biopsji, wkluwano do guza pojedynczą igłę będącą elektrodą czynną aparatu z nieizolowaną końcówką długości 3 cm aparatu Cool-tip RF System (Radionics, Burlington Massachusetts). Koniec igły wychodził lekko poza zarys guza, aby można było objąć strefą martwicy całą zmianę. Po usytuowaniu igły rozpoczynano zabieg termoablacji. Wykonywano go pod kontrolą temperatury przy jednoczesnym monitorowaniu impedancji. Podczas zabiegu utrzymywano chłodzenie elektrody na poziomie 20–30°C w celu

zapobiegania zwęgleniu w bezpośrednim otoczeniu igły. Dwukrotnie też na moment wyłączano chłodzenie w celu sprawdzenia, czy faktyczna uzyskiwana temperatura przekracza 75°C. Czas każdego zabiegu przeprowadzanego na guzie o średnicy 3 cm ulegał niewielkim odchyleniom w zależności od indywidualnego przypadku. Po pierwsze większe guzy leczono nieco dłużej. Czasami także w trakcie zabiegu przemieszczano nieco igłę i kontynuowano termoablację w nowym miejscu, aby objąć cały obszar zmiany. W niektórych przypadkach, gdy zaobserwowano wzrost impedancji wskazujący na osłabienie przewodzenia prądu, przerwywano zabieg na około 30 sekund. Jeżeli kilkakrotnie nie dawało to rezultatu, nieznacznie przemieszczano igłę lub kończono procedurę. Ostatnim etapem termoablacji było usunięcie igły przy wyłączonym chłodzeniu w celu koagulacji drogi wkłucia. Podczas zabiegów „na otwarte” lub przy użyciu laparoskopii najpierw dokonywano odsłonięcia guza, a następnie pod kontrolą wzroku wkluwano w niego elektrodę i dokonywano termoablacji zgodnie z powyższym opisem.

3.2.3. Cytometryczna ocena żywotności komórek raka nerki po zabiegu termoablacji i chirurgicznym usunięciu guza

W związku z doniesieniami o wątpliwościach dotyczących oceny bezpośredniego wpływu termoablacji na lezoną tkankę guza nerki przy pomocy reakcji diaforazy NADH podjęto próbę wykorzystania innej reakcji enzymatycznej. Badanie rozpoczęto w 2005 r. i miało ono na celu zmierzenie odsetka komórek nieodwracalnie uszkodzonych termicznie w poszczególnych strefach guza poddanego termoablacji. W tym celu użyto reakcji z jodkiem propidyny. Badaniu poddano 4 chorych, którzy zostali poddani standardowej nefrektomii z powodu zaawansowanego raka nerki. Badanie uzyskało zgodę Komisji Etycznej AMG. Podczas operacji odsłaniano guz i dokonywano zabiegu termoablacji jego fragmentu według podanego powyżej trwającego 24 minuty protokołu. Następnie usuwano nerkę w sposób typowy. Po wycięciu pobierano z nerki niewielkie próbki tkanki z 5 miejsc: z centrum strefy termoablacji i z okolicy około 1,5 cm od tego centrum, z obrzeża makroskopowo widocznej strefy termoablacji, a także z tkanki nieleczonego guza i z tkanki nerki niezmienionej nowotworowo.

Fragmenty o wielkości około 0,5 cm³ po pobraniu umieszczano w zimnym, jałowym medium (o temperaturze 4°C) RPMI-1640 z dodatkiem antybiotyków i przekazywano do analizy w ciągu 1 godziny.

Komórki płukane były 3-krotnie zimnym medium RPMI-1640 i wirowane (7 minut z prędkością 1300 obr./min). Po ostatnim wirowaniu komórki były zawieszane w soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (PBS) i liczone, a następnie zawiesinę rozcieńczano do gęstości docelowej. Tak przygotowaną zawiesinę wykorzystywano do dalszych barwień cytometrycznych.

W pierwszym etapie materiał pobrany operacyjnie po homogenizacji barwiony był na obecność anhydrazy węglanowej IX w celu identyfikacji komórek raka nerki. Anhydaza węglanowa IX (CA-IX) to izoenzym anhydrazy węglanowej obecny w prawidłowych tkankach przewodu pokarmowego oraz w błonie komórkowej komórek licznych nowotworów, w tym raka jasnowkomórkowego nerki [39]. Używano poliklonalnych króliczych przeciwciał anty-CA-IX, a następnie przeciwciał drugorzędowych przeciwko immunoglobulinom króliczym sprzężonym z izotiocyanianem fluoresceiny (FITC). Wykonano też barwienia samym przeciwciałem drugorzędowym.

Opracowana metodyka miała na celu identyfikację komórek CA-IX pozytywnych, czyli będących komórkami raka nerki, w materiale pobranym operacyjnie.

Drugi etap polegał na ocenie żywotności komórek w różnych obszarach poddanej leczeniu nerki. W tym celu po pierwszym etapie mającym identyfikować komórki raka były one były płukane i wybarwiane za pomocą jodku propidyny (PI), barwnika fluorescencyjnego penetrującego do wnętrza komórki przy uszkodzonej błonie komórkowej używanego szeroko do identyfikacji żywych i martwych komórek w cytofluometrze przepływowym [190].

3.2.4. Ocena parametrów odpowiedzi immunologicznej po RFA

Rola RFA w wywoływaniu specyficznej odpowiedzi przeciwnowotworowej u pacjentów z guzami wątroby jest jeszcze słabo poznana, a jeżeli chodzi o odpowiedź immunologiczną u pacjentów po termoablacji raka nerki, to na ten temat nie ma żadnych publikacji. Dlatego podjęto próbę oceny parametrów tej odpowiedzi u pacjentów podanych termoablacji w badanej grupie.

Oceniano wpływ RFA na subpopulacje limfocytów we krwi obwodowej T CD3+, rodzaj limfocytów T zwany CD3+T-helpery (CD4+), T-cytotoksyczne (CD8+), T-aktywowane (CD3+HLA-DR+), NK (CD56+CD16+) u pacjentów z rakiem nerki w różnym okresie od momentu przeprowadzenia zabiegu (2, 4 oraz 8 tygodni). Grupę badawczą stanowiło 15 chorych, u których termoablacja była wykonana w 2008 i 2009 r. Biopsja guza przed zabiegiem wykazała utkanie raka jasnowkomórkowego u wszystkich pacjentów (w stopniu złośliwości histologicznej Fuhrman 1 u 11 pacjentów oraz Fuhrman 2 u 4). Subpopulacje limfocytów oznaczano metodą cytometrii przepływowej, używając świeżo pobranej krwi z zastosowaniem monoklonalnych przeciwciał mysich anty-CD4 sprzężonych z barwnikiem fluorescencyjnym fikoerytryną (PE) i anty-CD8 sprzężonych z barwnikiem PE i dodatkowo z cyjaniną 5 (PE-Cy5) oraz za pomocą odpowiednich kontrol izotypowych. Wykonano też barwienia przeciwciałem izotypowym oraz samym przeciwciałem drugorzędowym.

Wartości bezwzględne wyliczano na podstawie danych z morfologii krwi oznaczonej z tej samej próbki.

Również u 3 chorych, u których w odległym czasie po zabiegu RFA została wykonana nefrektomia z powodu progresji guza, oceniano w badaniu histologicznym wycinki z miejsca termoablacji na obecność komórek układu immunologicznego. Preparaty barwiono hematoksyliną i eozyną i następnie oceniano, badając w mikroskopie świetlnym.

3.2.5. *Ocena przydatności USG z dopplerem jako pomocniczej metody oceny efektu termoablacji*

Badaniami rutynowo stosowanymi do oceny efektu zabiegu przezskórnej termoablacji guzów nerek są dynamiczne badanie TK i dynamiczne badanie MR, oba kosztowne i wymagające podania środka kontrastowego. Badanie TK naraża też dodatkowo pacjenta na dużą dawkę promieniowania X.

Natomiast badanie USG dopplerowskie jest badaniem nieinwazyjnym, dostępnym oraz szybkim. W związku z tym podjęto próbę sprawdzenia jego przydatności w ocenie efektu zabiegu termoablacji guzów nerek.

Do grupy badanej zakwalifikowano 28 pacjentów, których poddano zabiegowi przezskórnej termoablacji guza nerki. Pacjenci byli badani 4-krotnie: przed zabiegiem, w 1–3 dni po zabiegu, po tygodniu i po 4–6 tygodniach od zabiegu. Ocenę przeprowadzano w ułożeniu na plecach i na boku. Badanie wykonywano głowicą konweksową o częstotliwości 3–5 MHz w czasie płytkiego oddechu pacjenta i na szczytce wdechu. W badaniu ultrasonograficznym w czasie rzeczywistym w prezentacji B oceniano wielkość guza, jego lokalizację i echogeniczność. Filtr do badania z kolorowym dopplerem ustawiano jako najniższy możliwy, a PRF (pulse repetition frequency) na zakres dla niskich przepływów. W badaniu z kolorowym dopplerem oceniano obecność unaczynienia na podstawie oceny obecności pikseli koloru w wybranym przekroju badanego guza. Jeżeli stwierdzano obecność przepływu, podejmowano próbę znalezienia spektrum przepływu przez nałożenie na kolorowy sygnał bramki dopplerowskiej o najmniejszej szerokości obejmującej jeszcze całe naczynie. W wypadku zarejestrowania czytelnego spektrum tętnicy określano wartość przepływu maksymalnego V_{max} oraz wskaźnika oporności RI i te same wartości rejestrowano w badaniach kontrolnych.

3.2.6. *Metodologia badań statystycznych*

Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica w wersji 8.0 oraz arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel. Posłużono się klasycznymi miarami położenia, jak średnia arytmetyczna, mediana, miarami zmienności, jak rozstęp i odchylenie standardowe. Normalność rozkładu zmien-

nych i równość wariancji badanej cechy w grupach badano odpowiednio testem W Shapiro i testem równości wariancji. Aby ocenić statystyczną istotność różnic danych nieparametrycznych jakościowych zastosowano test chi-kwadrat (w zależności od liczebności próbek oraz liczebności oczekiwanych zastosowano oryginalną metodę Persona lub dokładny test Fishera). Przy porównaniu dwóch grup danych ilościowych niepochodzących z rozkładu normalnego posłużyono się testem U Manna–Whitneya, a dla danych o rozkładzie normalnym testem t–Studenta. W celu ustalenia optymalnej wartości progu odcięcia cech ciągłych jako czynników decydujących o efekcie zastosowano analizę ROC (*receiver operating characteristic*). Ponadto w analizie czynników ryzyka wykorzystano modele regresji logistycznej, w których określano ilorazy szans OR (*odds ratio*) wraz z przedziałami ufności dla poszczególnych czynników. We wszystkich testach statystycznych za poziom statystycznej istotności przyjęto $p < 0,05$. Ze względu na zbliżony do normalnego rozkład danych w przedstawionym materiale użyto średnich arytmetycznych, ale do testów statystycznych wykorzystywano wartości mediany.

4. WYNIKI

4.1. Efekt miejscowy

Ocenę miejscowego efektu leczenia oparto na wynikach badań kontrolnych (TK lub NMR) wykonanych po zabiegu. Za kryterium niepowodzenia przyjęto, opierając się na doniesieniach z piśmiennictwa, obecność obszarów wzmacniania kontrastowego w obrębie guza poddanego RFA.

Po pierwszej termoablacji brak cech przetrwania nowotworu w czasie obserwacji stwierdzono w przypadku 45 guzów. Daje to skuteczność leczenia za pierwszym razem równą 45/69 (65,2%).

Poniżej przedstawiono przykłady kilku wyników badań obrazujących efekt leczenia:

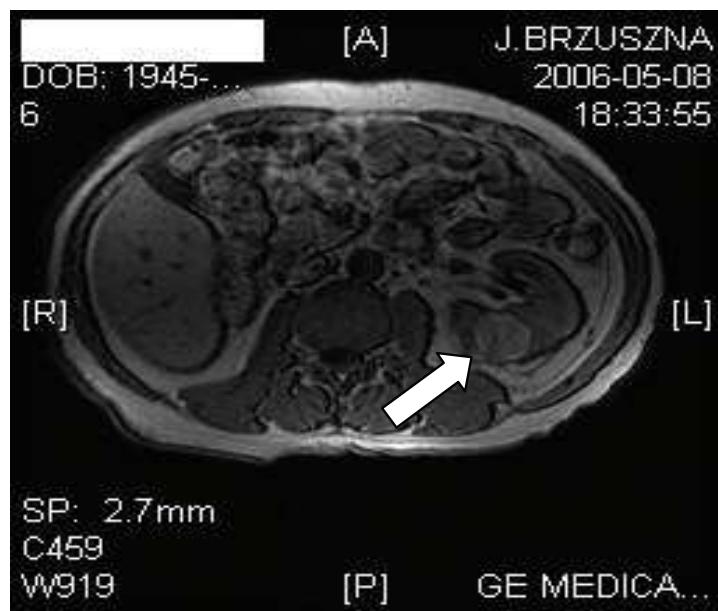


Ryc. 1. Badanie TK przed zabiegiem. Widoczny jest guz nerki lewej (strzałka)
Fig. 1. CT scan before RFA treatment. Tumor of the left kidney is visible (arrow)



Ryc. 2. Badanie TK tego samego chorego 3 miesiące po zabiegu. Brak wzmocnienia kontrastowego w obrębie nerki lewej wskazuje na dobry efekt leczenia (strzałka)

Fig. 2. CT scan of the same patient done 3 months after the RFA. No contrast enhancement in the tumor indicates good result of the treatment(arrow)



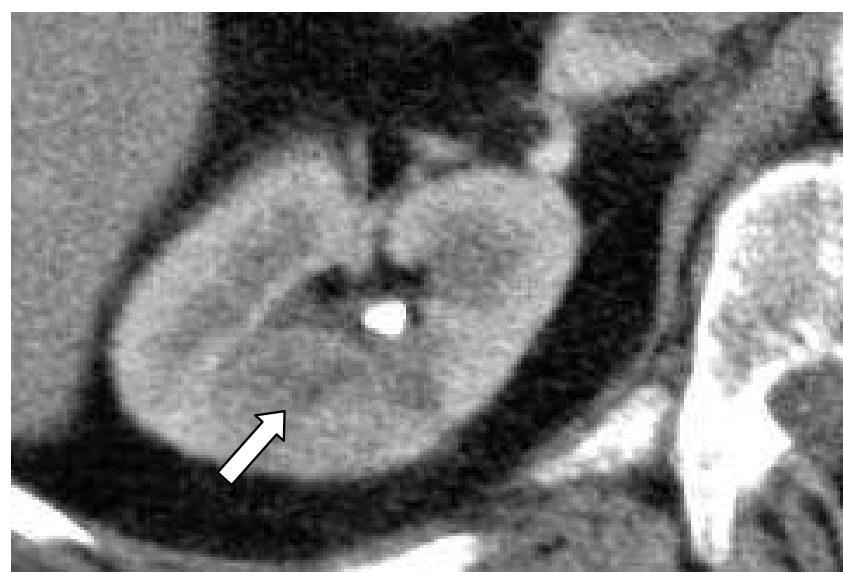
Ryc. 3. Badanie NMR przed zabiegiem Widoczny guz w jedynej nerce lewej (strzałka)

Fig. 3. NMR before the RFA. Tumor in the single left kidney is visible (arrow)



Ryc. 4. Badanie NMR u tego samego chorego 3 miesiące po zabiegu. Widoczny brak wzmocnienia w obrębie guza wskazuje na dobry efekt zabiegu (strzałka)

Fig. 4. NMR of the same patient done 3 months after the RFA. No enhancement visible in the tumor indicates good result of the treatment (arrow)



Ryc. 5. Badanie TK przed zabiegiem. Widoczny jest guz w nerce prawej (strzałka)

Fig. 5. CT scan before the RFA. Tumor in the right kidney is visible (arrow)



Ryc. 6. Badanie TK u tego samego chorego 3 miesiące po zabiegu. Widoczny brak wzmocnienia kontrastowego w obrębie guza wskazuje na dobry efekt zabiegu (strzałka)

Fig. 6. CT scan of the same patient done 3 months after the RFA. No contrast enhancement visible in the tumor indicates good result of the treatment (arrow)



Ryc. 7. Badanie TK u tego samego chorego po 6 miesiącach. Widoczna blizna w miejscu po termoablacji (strzałka)

Fig. 7. CT scan of the same patient done 6 months after the RFA. The scar is visible in the site of the RFA (arrow)

Wszystkie przypadki niepowodzenia poddano analizie pod kontem umiejscowienia przetrwałego fragmentu guza i stwierdzono, że zawsze wzmacnienie w badaniu lokalizowało się na obrzeżu leczonego guza (ryc. 8).

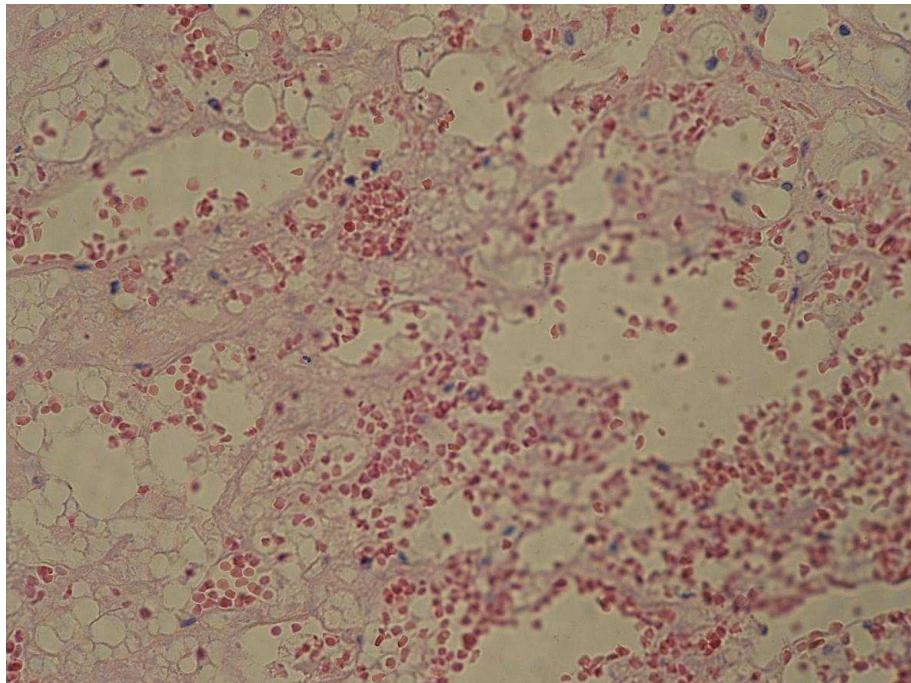


Ryc. 8. Badanie TK wykonane 3 miesiące po zabiegu. W zbliżeniu widoczny jest obszar wzmacnienia na obwodzie guza wskazujący na przetrwanie tkanki nowotworowej (strzałka)

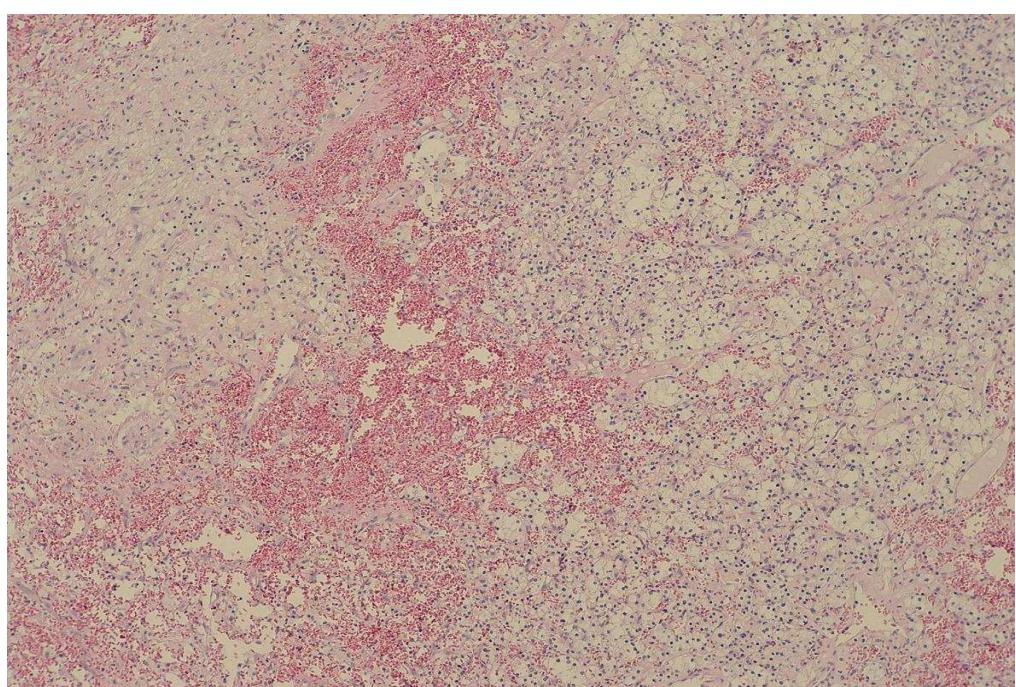
Fig. 8. CT scan done 3 months after the RFA. After zooming the area of contrast enhancement located at the rim of the tumor indicates preserved neoplastic tissue (arrow)

Pięciu chorych, u których wykryto szybką progresję zmiany i którzy mimo wysokiego ryzyka powikłań śródoperacyjnych wyrazili na to zgodę, poddano operacyjnemu usunięciu guza. We wszystkich przypadkach badanie histologiczne potwierdziło obecność żywych komórek nowotworowych. W żadnym z nich nie stwierdzono obszarów niejednorodności obszaru martwicy sugerujących wystąpienie tzw. „skipping effect”. Strefy przetrwania utkania nowotworowego znajdowały się na obrzeżach strefy martwicy (ryc. 9).

Obrazy mikroskopowe granicy obszaru poddanego skutecznemu leczeniu pokazują strefę włókniejącej martwicy skrzepowej sąsiadującą ze strefą przetrwałego utkania nowotworowego (ryc. 10).



Ryc. 9. Obraz pod mikroskopem fragmentu guza w trzy miesiące po zabiegu termoablacji. Widoczna jest centralna część guza z jednorodną martwicą skrzepową komórek nowotworu
Fig. 9. Microscopic picture of the tumor removed 3 months after RFA. Central area of the tumor with homogenous coagulative necrosis of tumor cells



Ryc. 10. Obraz pod mikroskopem guza usuniętego 3 miesiące po niedoszłym zabiegu termoablacji. Widoczna granica pomiędzy ulegającą włóknieniu strefą martwicy (prawa część zdjęcia) a zachowaną tkanką guza (część lewa)
Fig. 10. Microscopic picture of the tumor removed 3 months after non-radical RFA. The area between fibrotic necrosis zone (right site) and preserved tumor (left site) is visible

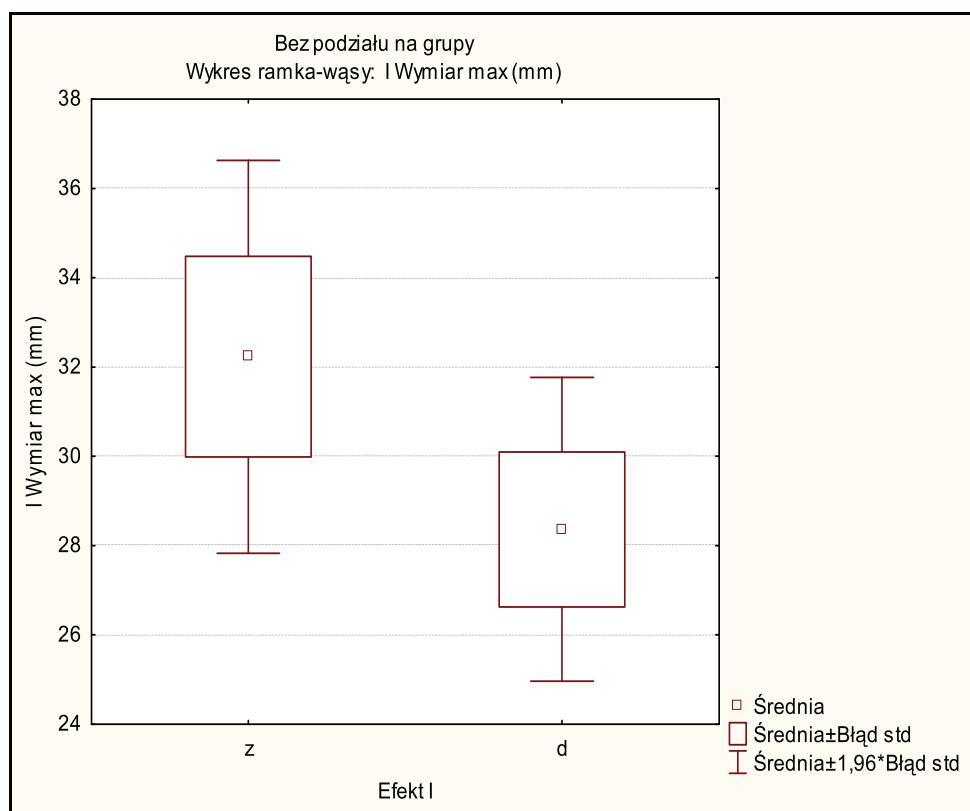
Dwóch chorych leczonych paliatywnie z powodu krwiomoczu po korzystnym wyniku, jakim było zatrzymanie nawracającego krwiomoczu, zostało skierowanych na obserwację. Jeden zmarł po 6 miesiącach. U drugiego z pacjentów podczas obserwacji trwającej aż 50 miesięcy stwierdzono brak powiększania się guza, jedynie powolną progresję zmian przerzutowych w płucach.

Efekt miejscowy uzyskany za pierwszym razem oceniono w zależności od kilku czynników:

- wielkości zmiany,
- lokalizacji,
- użytej techniki obrazowania,
- czasu zabiegu.

Ad 1. Wielkość guza

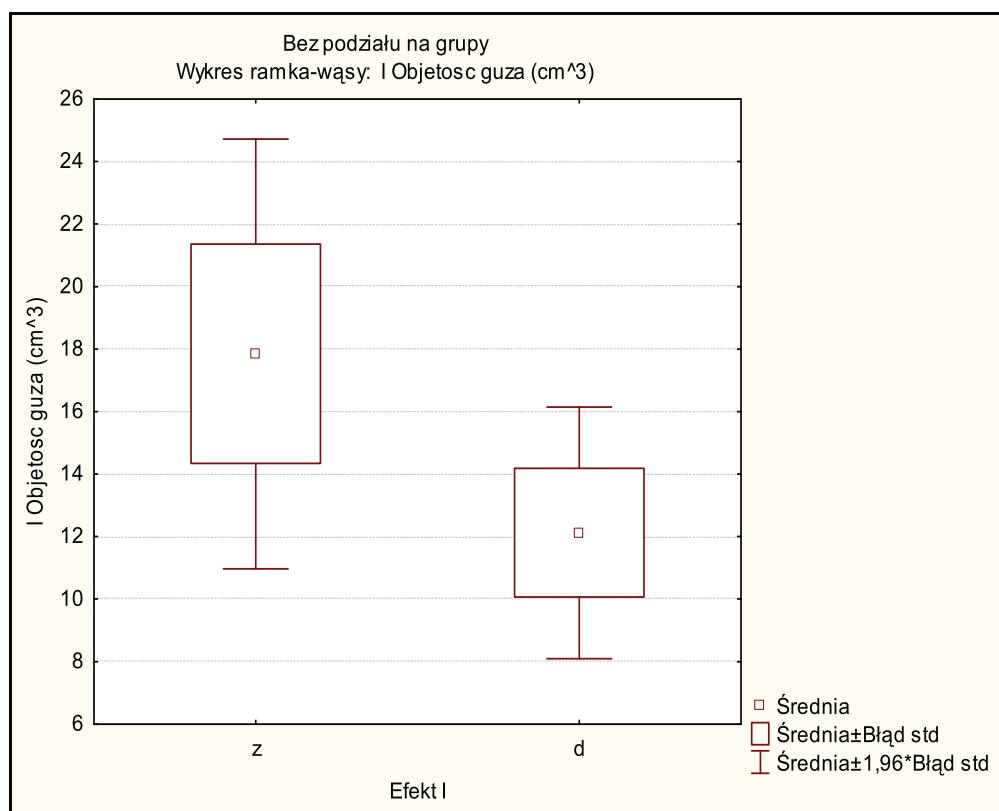
Aby ocenić zależność skuteczności zabiegu od wielkości guza, przyjęto za jej wykładnik maksymalną wielkość zmiany mierzoną w badaniu obrazowym. Podczas analizy efektu pierwszorzazowego zabiegu wykazano tendencję wskazującą na lepszy efekt leczenia mniejszych guzów. Zależność ta z wykorzystaniem dokładnego testu Fishera jednak nie osiągnęła znaczenia statystycznego przy $p = 0,2$ (ryc. 11).



Ryc. 11. Zależność efektu pierwszorzazowego zabiegu RFA od wielkości guza wyrażonej jego maksymalną średnicą. Poziom istotności $p = 0,2$
 z = zły efekt zabiegu, d = dobry efekt zabiegu

Fig. 11. Relation between the first-line effect of the RFA and tumor size defined as its maximal diameter. P-value = 0.2
 z = bad result, d = good result

Z powodu występujących czasami trudności w ocenie wielkości guza ze względu na jego kształt odbiegający od kuli w naszym opracowaniu zaproponowaliśmy, aby zwrócić uwagę na objętość guza – będącą dokładniejszym parametrem opisującym wielkość zmiany. W grupie badanej dokonano analizy wpływu objętości guza na efekt pierwszego zabiegu. Ponownie stwierdzono jedynie tendencję wskazującą, że im mniejsze guzy, tym większe jest prawdopodobieństwo wyleczenia przy $p = 0,16$ (ryc. 12).

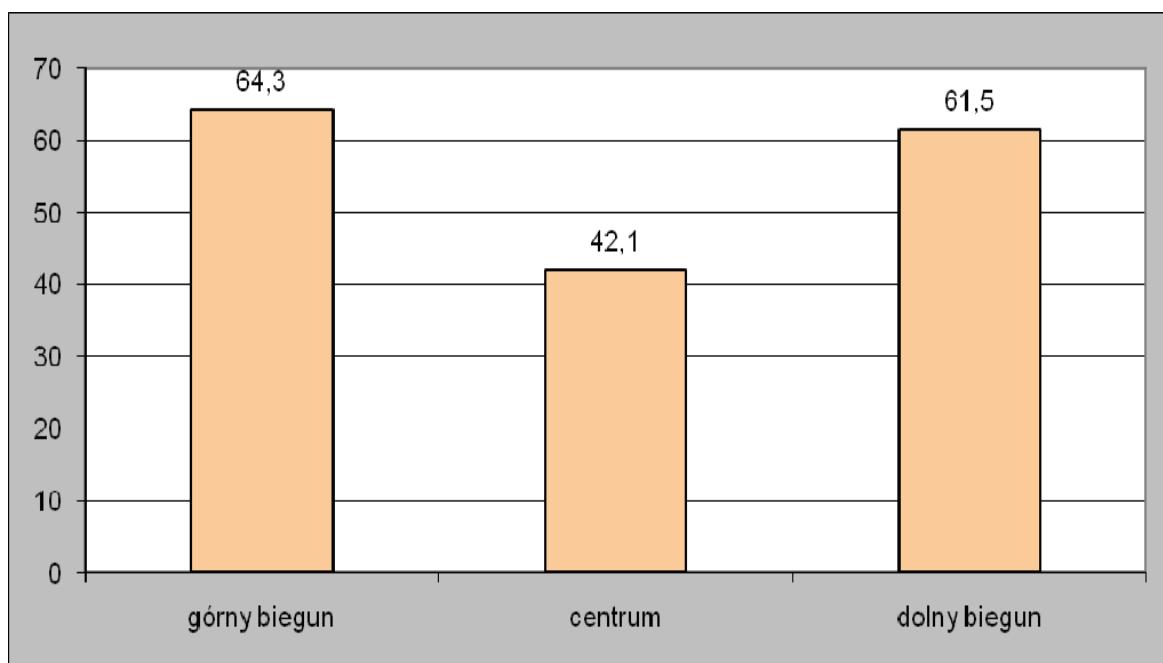


Ryc. 12. Zależność efektu pierwszorazowego zabiegu RFA od objętości guza, $p = 0,16$
 $z = \text{zły efekt zabiegu, } d = \text{dobry efekt zabiegu}$

Fig. 12. Relation between the first-line effect of the RFA and volume of the tumor, p-value = 0.16
 $z = \text{bad result, } d = \text{good result}$

Ad 2. Lokalizacja

Oceniano także wpływ umiejscowienia zmian w obrębie nerki na efekt zabiegu. Guzy były zlokalizowane w biegunie górnym, dolnym nerki i w części centralnej – tak określono położenie w odległości mniejszej niż 1 cm od granicy wnęki nerkowej. Wyleczenia guza po jednorazowym zabiegu osiągnięto w 64,3% przypadków zmian położonych w górnym biegunie, 61,5 % w dolnym i 42,1% w centrum. Jednak używając dokładnego testu Fishera, nie stwierdzono znamiennej statystycznej zależności efektu pierwszorazowego zabiegu od lokalizacji guza, przy $p = 0,3$ (ryc. 13).

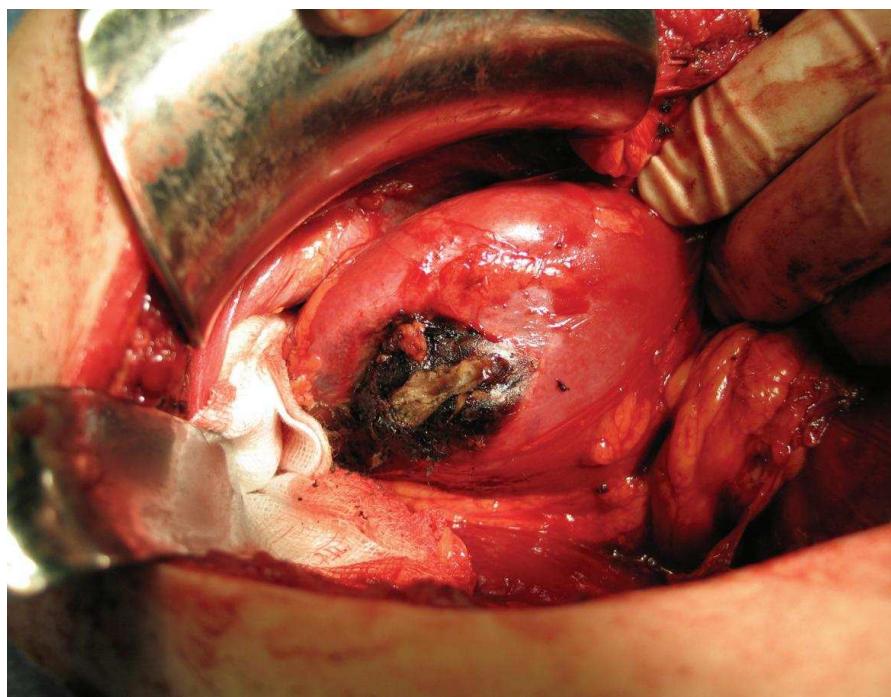


Ryc. 13. Zależność procentowa dobrego efektu leczenia po jednorazowym zabiegu termoablacji od lokalizacji guza w nerce (centrum, dolny biegum, górnny biegum)

Fig. 13. Prevalence of good result of first-line RFA in relation to localization of the tumor (centrum, dolny biegum = lower pole, górnny biegum = upper pole)

Ad 3. Technika obrazowania

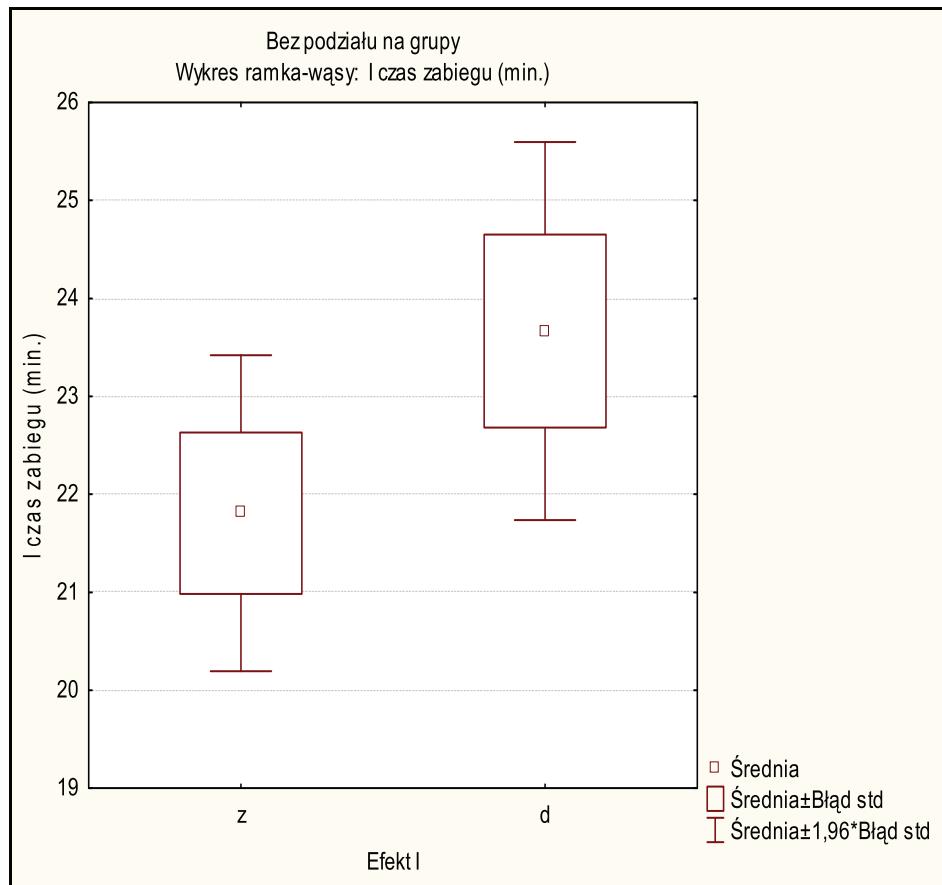
Podstawową metodą obrazowania stosowaną podczas RFA była ultrasonografia. Jednak w niektórych przypadkach wykorzystywano TK lub wykonywano termoablację podczas zabiegu operacyjnego przeprowadzonego „na otwarcie” lub laparoskopowo. Pozytywny efekt pierwszego zabiegu z wykorzystaniem innych niż USG metod lokalizacji guza uzyskano w 90% przypadków, z USG – tylko w 49%. Oceniono wpływ zastosowanej metody przeprowadzenia zabiegu na jego efekt i wykorzystując test chi-kwadrat, potwierdzono korzystny wpływ innych niż ultrasonografia technik obrazowania guza podczas zabiegu przy $p = 0,017$ (ryc. 14).



Ryc. 14. Makroskopowy efekt termoablacji wykonanej podczas operacji otwartej
Fig. 14. Macroscopic effect of the RFA during an open operation

Ad 4. Czas zabiegu

Kolejnym parametrem poddanym analizie był czas zabiegu. Stwierdzony wpływ czasu trwania zabiegu na jego efekt nie osiągnął co prawda znaczenia statystycznej, ale przy $p = 0,06$ można naszym zdaniem także mówić o wyraźnej tendencji wskazującej na lepszy efekt leczenia przy dłuższym czasie trwania zabiegu (ryc. 15).



Ryc. 15. Zależność efektu pierwszego zabiegu RFA od czasu jego trwania, $p = 0,06$
 $z = \text{zły efekt}, d = \text{dobry efekt}$

Fig. 15. Relation between the first-line effect of RFA and the time of the procedure, $p = 0.06$
 $z = \text{bad effect}, d = \text{good effect}$

Przedstawione dane dotyczą wyników po pierwszym etapie leczenia. Jak już wspomniano, do drugiego etapu termoablacji zakwalifikowano 14 chorych, u których w badaniach stwierdzono nieradykalny efekt pierwszego zabiegu. Brak wzmacnienia kontrastowego po drugim etapie stwierdzono u 11 z nich. W związku z tym po zakończeniu leczenia brak cech przetrwania nowotworu stwierdzono w obrębie 56 na 66 guzów u 58 pacjentów, co stanowiło 84,8% ocenianej grupy.

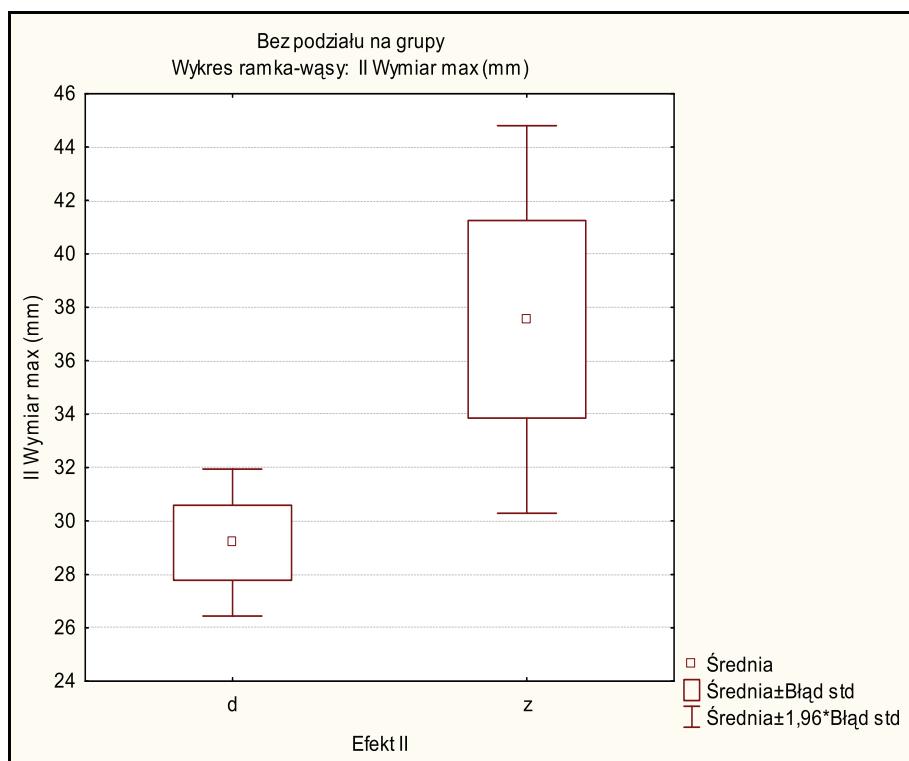
W analizie końcowej nie brano pod uwagę dwóch wspomnianych chorych leczonych z intencją paliatywną (B.A. i K.J.) i jednego chorego leczonego z powodu wznowy po nefrektomii (Z.A.).

Końcowy efekt leczenia także poddano analizie pod względem jego zależności od:

1. wielkości guza,
2. lokalizacji guza.

Ad 1. Wielkość guza

Używając dokładnego testu Fishera, stwierdzono znamienny statystycznie związek pomiędzy wielkością guza (wyrażoną jego maksymalną średnicą) przed zabiegiem a końcowym efektem leczenia, który wskazywał na uzyskanie lepszych efektów w leczeniu mniejszych guzów przy $p = 0,028$ (ryc. 16).

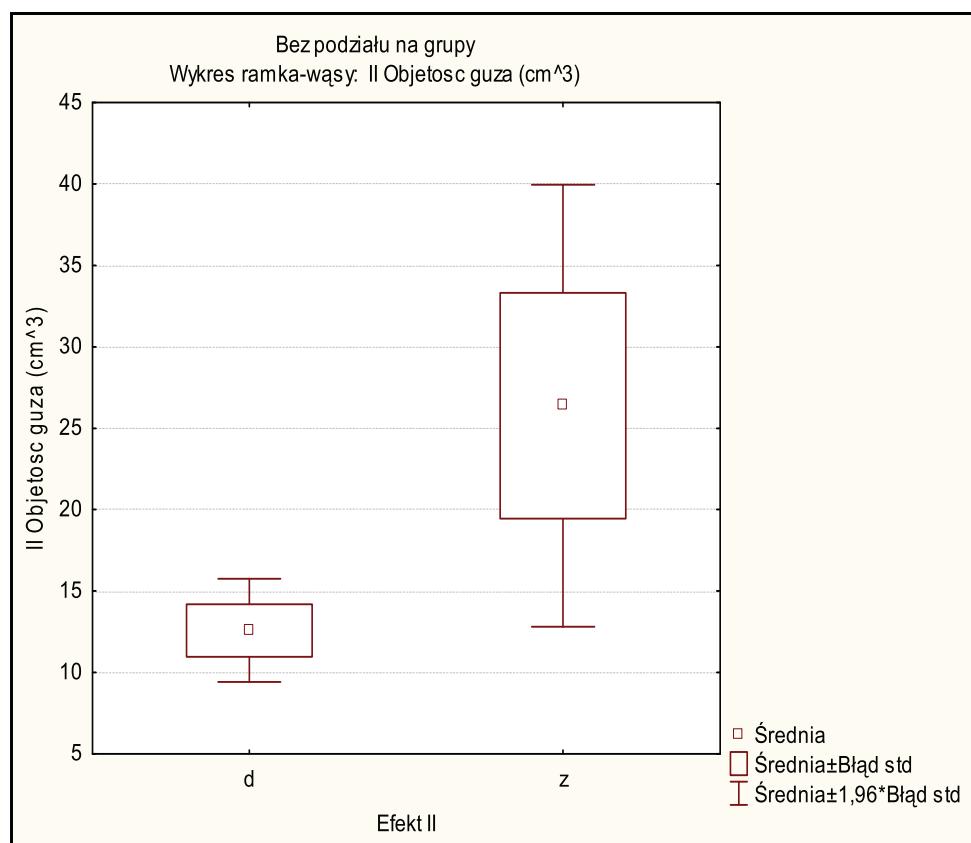


Ryc. 16. Zależność efektu końcowego leczenia RFA od wielkości guza wyrażonej jego maksymalną średnicą, $p = 0,028$

z = zły efekt leczenia, d = dobry efekt leczenia

Fig. 16. Relation between final effect of RFA and maximal tumor diameter, $p = 0.028$
 z = bad effect, d = good effect

Podobnie wykazano wyraźną znamienność statystyczną objętości leczonej zmiany na efekt końcowy przy $p = 0,018$ (ryc. 17).

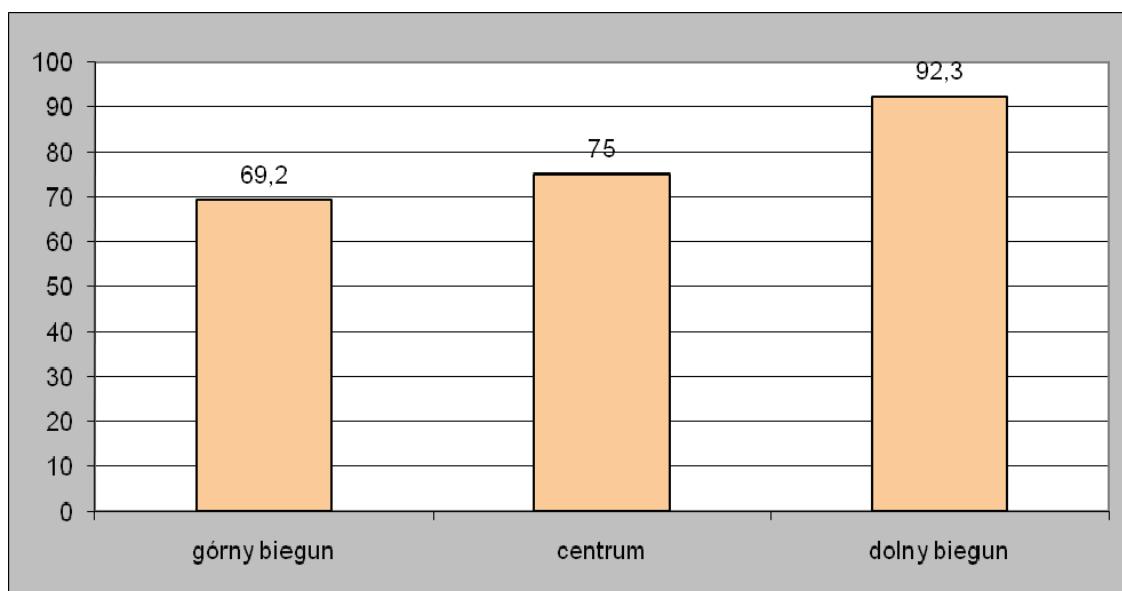


Ryc. 17. Zależność końcowego efektu leczenia RFA od objętości guza, $p = 0,018$
 $z = \text{zły efekt}, d = \text{dobry efekt}$

Fig. 17. Relation between final effect of RFA and volume of the tumor, $p = 0.018$
 $z = \text{bad effect}, d = \text{good effect}$

Ad 2. Lokalizacja guza

Analiza statystyczna wykonana za pomocą dokładnego testu Fishera wskazała na lepszy końcowy efekt termoablacji w leczeniu guzów położonych w dolnym biegunie nerki, gdzie wynosił 92,3%, w porównaniu z centrum (75,0%) i biegunem górnym (69,2%), ale zależność ta nie była znamienna statystycznie ($p = 0,12$) (ryc. 19).



Ryc. 19. Zależność procentowa dobrego efektu leczenia po drugim zabiegu termoablacji od lokalizacji guza (centrum, dolny biegun, górny biegun)

Fig. 19. Prevalence of good result of final line RFA in relation to localization of the tumor (centrum, dolny biegun = lower pole, górny biegun = upper pole)

Następnie na podstawie wykazanych zależności podjęto próbę oszacowania wartości odcięcia dla średnicy oraz objętości guza

Analiza ROC

W jej wyniku ustalono maksymalną wartość średnicy guza równą 33 mm jako wartość odcięcia przydatną do oszacowania rokowania w leczeniu za pomocą RFA.

W badanej grupie guzy o maksymalnym wymiarze poniżej tej wartości zostały wyleczone w 91,4% przypadków. Zależność uzyskanego wyniku leczenia od wymiaru guza poniżej tej wartości była znamienna statystycznie i przy dokładnym teście Fishera wartość p wyniosła 0,02.

Ponieważ naszym zdaniem objętość guza lepiej oddaje jego wielkość niż tylko średnica, zwłaszcza jeśli ma on nieco nieregularny kształt, to podobną analizę przeprowadzono właśnie dla objętości.

W analizie ROC ustalono wartość odcięcia objętości na 13 cm^3 . W 90,6% guzów poniżej tej wartości osiągnięto pozytywny efekt leczenia. Następnie używając dokładnego testu Fishera, potwierdzono znamienną zależność statystyczną pomiędzy tą wartością a efektem leczenia przy $p = 0,04$.

Analiza wieloczynnikowa

W kolejnym etapie poddano analizie wieloczynnikowej 3 parametry mogące mieć wpływ na efekt leczenia: wielkość guza, czas zabiegu i lokalizację zmiany. Uzyskano wyniki wskazujące, że wielkość guza miała wpływ na korzystny wynik leczenia przy ilorazie szans (*odds ratio*) na 1 mm równym 0,88 (poziom ufności 0,80–0,97) przy $p = 0,008$. Drugim czynnikiem tej analizy mającym wpływ na efekt leczenia był czas zabiegu. Iloraz szans na 1 minutę wyniósł 1,31 (poziom ufności 1,06–1,62) przy $p = 0,009$. Lokalizacja guza nie miała znaczenia statystycznego wpływu na efekt leczenia.

4.2. Powikłania

Powikłania w czasie zabiegu:

- zapaść z przyczyn kardiologicznych 1
- trudności w tolerowaniu bólu 3

Nie stwierdzono technicznych zaburzeń uniemożliwiających przeprowadzenie zabiegu.

Powikłania wczesne, czyli zaistniałe w 24 godziny po zabiegu termoablacji, to:

- podwyższona temperatura ciała 5
- bóle okolicy lędźwiowej 7
- poparzenie od elektrody biernej 2
- krwiak w okolicy leczonej 4

Nie wymagały one interwencji i minęły po leczeniu zachowawczym.

Powikłania późne to:

- masywny krwiomocz, leczony za pomocą embolizacji 1
- krwiak okołonerkowy utrzymujący się przez 4 tygodnie, leczony zachowawczo 1
- przetoka moczowa po operacji „na otwarcie”, leczona za pomocą złożenia cewnika D-J 1
- zwężenie moczowodu leczone za pomocą cewnika D-J i operacji rekonstrukcyjnej 1
- zwężenie moczowodu leczone za pomocą nefrotomii i operacji rekonstrukcyjnej 1

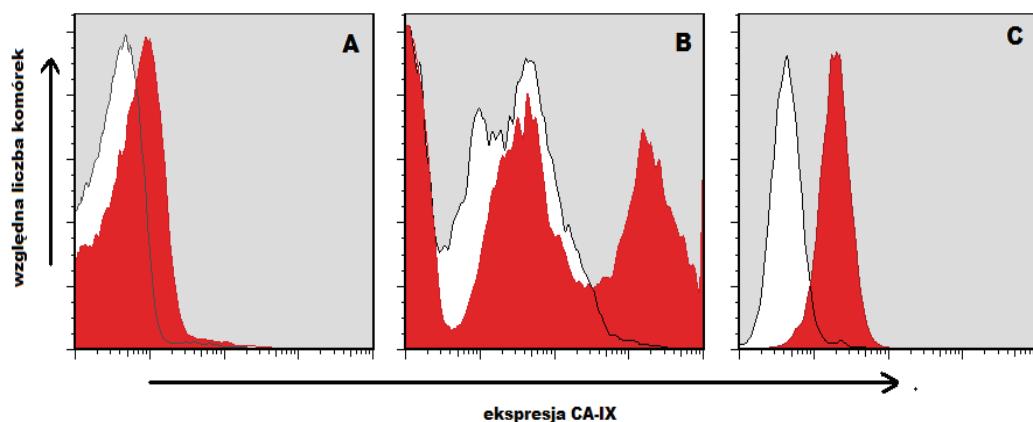
4.3. Wydolność nerek

W grupie pacjentów z obydwiema nerkami średnia wartość kreatyniny przed zabiegiem wynosiła 1,2 mg/dl (0,6–2,7 mg/dl), 2 tygodnie po termoablacji nieznacznie wzrosła do 1,4 mg/dl (0,6–2,9 mg/dl), a 3 miesiące później była równa 1,3 mg/dl (0,6–2,8 mg/dl).

W grupie osób z jedną nerką poziom kreatyniny przed zabiegiem wynosił średnio 1,7 mg/dl (0,9–3,1 mg/dl), po 2 tygodniach – 1,9 mg/dl (1,0–3,2 mg/dl), a po 3 miesiącach – 1,8 mg/dl (1,0–3,0 mg/dl). Zmiany poziomu kreatyniny nie były statystycznie znamienne.

4.4. Wyniki cytometrycznej oceny żywotności komórek

W pierwszym etapie eksperymentu dokonano opracowania metody identyfikacji komórek raka nerką za pomocą anhydryzy IX, aby w toku dalszych badań móc odróżnić komórki raka np. od komórek tkanki łącznej obecnych w guzie. Udało się ten cel uzyskać, a dodatkowo zaobserwowano obecność komórek raka we krwi obwodowej pobranej od pacjentów operowanych, co może być przedmiotem dalszych badań (ryc. 20).



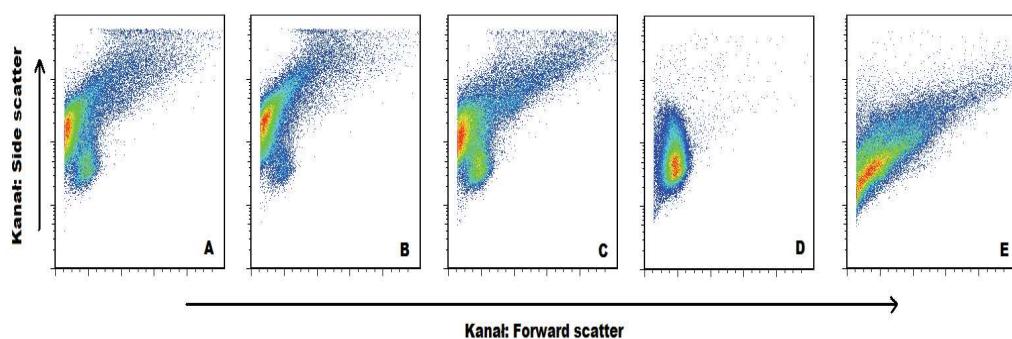
Ryc. 20. Ilość komórek CA-IX pozytywnych w analizie cytometrycznej w materiale pobranym od chorego – kolor czerwony. Komórki CA-IX negatywne – kolor biały
 A – centrum raka nerkii; B – obrzeże guza; C – krew obwodowa

*Fig. 20. Number of CA-IX positive cells in the cytometric analysis of material obtained from the patient – red color. CA-IX negative cells – white color
 A – centre of renal carcinoma; B – rim of the tumor; C – peripheral blood*

Drugi etap polegał na uzyskaniu zawiesiny komórek o zachowanej strukturze przydatnych do badań (ryc. 20), a następnie na ocenie, jaki odsetek z nich

uległ nieodwracalnemu uszkodzeniu w trakcie termoablacji (ryc. 21). Niestety, eksperyment nie doprowadził do uzyskania metody pozwalającej na dokonanie mapowania strefy termoablacji. Po pierwsze w strefach położonych blisko centrum termoablacji uzyskano zbyt małą ilość morfologicznie zachowanych komórek. Najprawdopodobniej długi czas termoablacji (24 minuty) spowodował, że w miejscach znajdujących się w jej makroskopowo widocznym obszarze doszło do całkowitego rozpadu większości komórek, co uniemożliwiało ich uwidocznienie metodą cytometrii przepływowej i tym samym poddania ich analizie przyjętą metodą enzymatyczną co do zachowania żywotności.

Innym zwracającym uwagę faktem był dość duży odsetek martwiczych komórek w tkance nieleczonego fragmentu guza i zdrowej nerki, co może świadczyć o tym, iż na żywotność komórek istotny niekorzystny wpływ miał czas, jaki upłynął od momentu pobierania próbek z nerki – po termoablacji guza – która uległa niedokrwieniu już w trakcie jej usuwania trwającego nawet kilkanaście minut, aż do momentu dostarczenia próbki do laboratorium w celu poddania jej analizie.

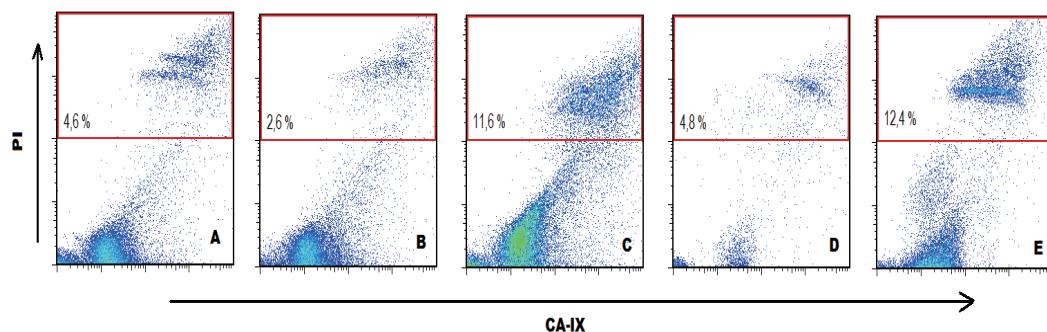


Ryc. 21. Obraz morfologii komórek wyizolowanych z bioptatów guza poddanego termoablacji u jednego z pacjentów w cytometrze

Kanał: Forward scatter – sygnał informujący o wielkości komórek; Kanał: Side scatter – sygnał informujący o budowie komórki; A – centrum guza poddanego termoablacji; B – obszar 1,0–1,5 cm od centrum termoablacji; C – makroskopowo widoczne obrzeże termoablacji; D – nieleczony guz; E – makroskopowo zdrowa nerka

Fig. 21. Morphology of cells isolated from the biopsy specimen obtained from the patient subjected to RFA in cytometry

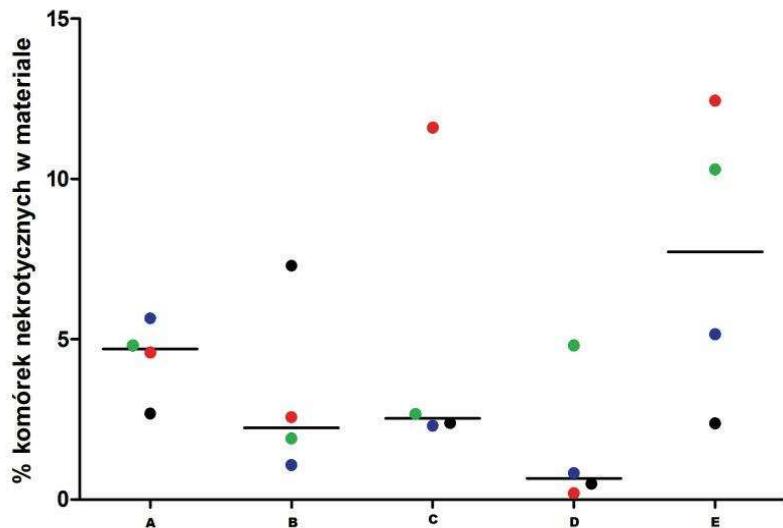
Forward scatter – signal informing about the size of the cells; Side scatter – signal informing about the structure of the cells; A – center of the ablated tumor; B – area 1,0–1,5 cm away from the center; C – macroscopically seen rim of the RFA; D – non-ablated tumor; E – macroscopically healthy kidney



Ryc. 22. Przykładowy obraz badania komórek zabarwionych na obecność CA-IX i jodkiem propidyny (PI) wykonanego w celu uwidocznienia komórek nowotworowych ulegających martwicy. Czerwone obramowanie obejmuje komórki PI pozytywne (martwicze); A – centrum guza poddaneego termoablacji; B – 1,0–1,5 cm od centrum termoablacji; C – obrzeże makroskopowo widocznej strefy termoablacji; D – nieleczony guz; E – makroskopowo zdrowa nerka

Fig. 22. Example of the analysis of cells dyed for presence of CA-IX and PI performed to demonstrate neoplastic cells undergoing necrosis. Red box encompasses PI positive (necrotic) cells; A – center of the ablated tumor; B – area 1,0–1,5 cm away from the center; C – macroscopically seen rim of the RFA; D – non-ablated tumor; E – macroscopically healthy kidney

Biorąc pod uwagę powyższe ustalenia, a także doniesienia literatury wykazujące brak danych na temat przeprowadzania wiarygodnych podobnych badań mapowania strefy martwicy, po 4 próbach zaniechano dalszych etapów eksperymentu, uznając, że uzyskane wyniki są w większym stopniu uzależnione od ograniczeń metody niż od rzeczywistych procesów zachodzących w komórkach. Poniższy wykres ilustruje rozrzuł wyników uzyskanych z próbek pobranych od 4 badanych chorych (ryc. 23).



Ryc. 23. Odsetki komórek nekrotycznych w badanym materiale

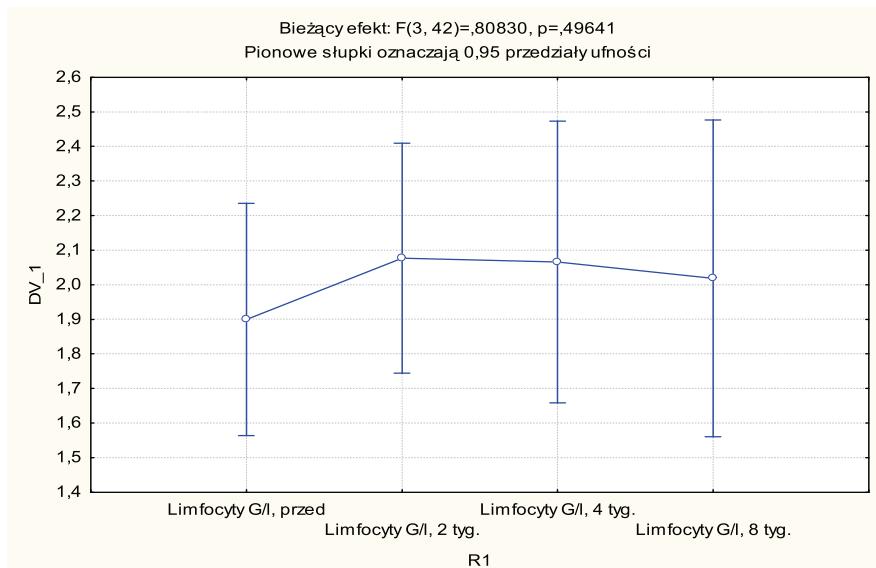
Dane poszczególnych pacjentów przedstawiono różnymi kolorami; medianę zaznaczono poziomą kreską; A – centrum guza poddanego termoablacji; B – obszar 1,0–1,5 cm od centrum termoablacji; C – obrzeże strefy termoablacji; D – nieleczony guz; E – makroskopowo zdrowa nerka

Fig. 23. Percentage of necrotic cells in the analysed group

Data from each patient are presented with different color; mediana is marked by the horizontal line; A – center of the tumor; B – area 1,0–1,5 cm away from the center; C – macroscopically seen rim of the RFA; D – non-ablated tumor; E – macroscopically healthy kidney

4.5. Wyniki oceny parametrów odpowiedzi immunologicznej

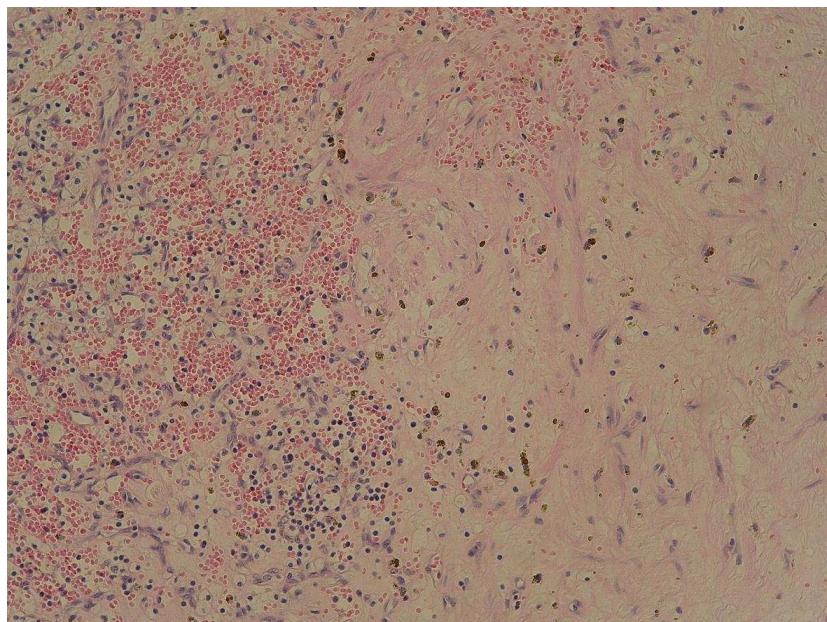
W 2 tygodnie po zabiegu RFA absolutny wzrost ilości limfocytów T we krwi w stosunku do stanu przed zabiegiem stwierdzono u 11 z 15 (73%) chorych (wzrost od $1,7 \pm 0,4$ G/l do $2,1 \pm 0,5$ G/l, $p < 0,005$), w 4 tygodnie po zabiegu był on wyraźny u 9 chorych (60%), a po 8 tygodniach u 7 chorych (47%). Zwiększoną ilość komórek CD4+ w 2 tygodnie po zabiegu RFA odnotowano u 8 (53%) chorych (wzrost od $0,61 \pm 0,25$ do $0,82 \pm 0,2$ G/l przy $p < 0,0005$), po 4 tygodniach u 9 chorych (60%) oraz po 8 tygodniach u 11 (73%). Z kolei wzrost subpopulacji limfocytów CD8+ w 2 tygodnie po zabiegu zaobserwowano u 6 (40%) chorych (wzrost od $0,61 \pm 0,28$ do $0,85 \pm 0,38$ G/l przy $p = 0,05$) oraz u 7 chorych (47%) w 4 i 8 tygodni po zabiegu. Limfocyty aktywowane 2 tygodnie po zabiegu wzrosły u 9 (60%) chorych (wzrost od $0,14 \pm 0,07$ do $0,35 \pm 0,02$ G/l przy $p < 0,05$), w 4 tygodnie po zabiegu – u 8 (53%) chorych oraz w 8 tygodni po zabiegu – u 7 (47%). Wzrost komórek NK w 2 tygodniu odnotowano u 5 (33%) chorych (wzrost od $0,33 \pm 0,08$ do $0,7 \pm 0,16$ G/l przy $p < 0,05$) oraz u 4 (27%) w 4 i 8 tygodniu (ryc. 24).



Ryc. 24. Przykład zmian średnich wielkości populacji limfocytów przed RFA i 2, 4 oraz 8 tygodni po zabiegu RFA

Fig. 24. Example of changes in the average size of lymphocytes population before RFA and 2, 4 and 8 week after RFA

U 2 z 3 chorych, u których w odległym czasie po termoablacji została wykonana nefrektomia z powodu progresji guza, w wycinkach stwierdziliśmy ogniskowe nacieki limfocytów T w bezpośrednim otoczeniu strefy martwicy. U jednego pacjenta również stwierdzono rozległe nacieki limfocytów B (ryc. 25).



Ryc. 25. Mikroskopowy obraz fragmentu guza 3 miesiące po niedoszczetnym zabiegu termoablacji. Widoczne są ogniskowe nacieki z limfocytów w części raka nerki (część lewa zdjęcia)

Fig. 25. Microscopic view of the tumor 3 months after non-radical RFA. Focal infiltrations of lymphocytes in the renal tumor are visible (left side of the photograph)

4.6. Wyniki oceny przydatności dopplera w badaniu guzów poddanych termoablacji

Spośród badanych 28 pacjentów tylko u 18 (64%) udało się uzyskać przydatny do interpretacji wynik obrazujący przepływ w naczyniach guza.

Spośród 6 pacjentów, u których w badaniu TK potwierdzono przetrwanie fragmentu guza, u 5 (83%) podczas badania dopplerowskiego stwierdzono, że obraz ultrasonograficzny guza i jego unaczynienia nie uległ zmianie w stosunku do obrazu sprzed zabiegu. Wskazuje to na korelację badania dopplerowskiego z niepowodzeniem leczenia RFA.

U pozostałych 12 pacjentów, u których w innych badaniach nie wykazano wzmacnienia kontrastowego po zabiegu, w badaniu z użyciem dopplera wykonanym po 1 tygodniu od zabiegu stwierdzono: obecność obszarów podwyższonej echogeniczności w guzie, ewentualnie obecność hiperechogenicznej obwodki w 3 przypadkach (25%), a wyraźne zmniejszenie ilości widocznych pikseli koloru nawet do całkowitego braku widocznego unaczynienia w 9 przypadkach (75%). W 4–6 tygodni po zabiegu obraz dopplerowski uległ stabilizacji i u 10 z 12 badanych przypadków (83,3%) nie wykazano żadnych cech przetrwałego unaczynienia w obrębie leczonych guzów.

Uzyskane wyniki wskazują, że o ile wyjściowo uda się uzyskać ewidentny obszar naczyń w obrębie guza to badanie dopplerowskie w dość dużym procentie przypadków prawidłowo ocenia efekt zabiegu termablacji. Należy jednak podkreślić, że było to możliwe dopiero w ostatnich badaniach kontrolnych (po 4–6 tygodniach), co nie pozwala traktować ultrasonografii dopplerowskiej jako szybkiej małoinwazyjnej metody oceny wczesnego efektu zabiegu. Jednak jako mało kosztowna i łatwo dostępna wydaje się przydatna jako dodatkowe narzędzie oceny pooperacyjnej.



Ryc. 26. Obraz USG dopplerowskiego przedstawiający niewielki guz nerki lewej przed leczeniem. Widoczne jest wyraźne naczynie tętnicze na obrzeżu zmiany (strzałka)

Fig. 26. USG doppler scan showing small tumor of the left kidney before treatment. Arterial vessel is visible in the rim of the lesion (arrow)

5. DYSKUSJA

5.1. Całościowa ocena wyników leczenia

5.1.1. *Znieczulenie*

Istotną zaletą termoablacji wyróżniającą ją spośród metod operacyjnych – a nawet niektórych metod IGTA, jak np. krioablacja – jest jej wyjątkowo mała inwazyjność. Może być metodą chirurgii „jednego dnia”, a także sposobem leczenia pacjentów znacznie obciążonych innymi chorobami. Jednak w związku z koniecznością utrzymania stałej, przymusowej pozycji chorego (nieruchomo, na brzuchu) przy dość długim czasie trwania zabiegu, oraz wytwarzaniem wysokiej temperatury w obrębie zmiany, zabieg wymaga znieczulenia chorego. Ma ono zapewnić lekarzowi odpowiednie warunki do przeprowadzenia zabiegu, a choremu komfort. Nie może jednak stanowić dla niego większego zagrożenia niż sama operacja. Zabiegi powinny odbywać się w sali wyposażonej w aparat do znieczulenia, ssak, zestawy do intubacji i udrażniania dróg oddechowych, aparaturę monitorującą i reanimacyjną.

W większości przypadków przezskórna termoablacja wykonywana pod kontrolą metod obrazowych nie wymaga znieczulenia ogólnego, które nie jest również wskazane u pacjentów obciążonych innymi, istotnymi klinicznie, chorobami.

Najczęściej, podobnie jak w badanej grupie, są stosowane 2 metody – sedoanalgezja lub znieczulenie podpajczynówkowe.

Allaf proponował zastosowanie sedoanalgezji za pomocą dożylnego podania fentanylu w dawce 50 µg i 1 mg midazolamu razem z miejscowym zastosowaniem lignokainy. Tylko u jednego z 15 chorych znieczulenie okazało się niewystarczające i zabieg trzeba było przerwać, aby powtórzyć go w innym czasie w znieczulaniu ogólnym [3]. Su, z dobrym efektem, wykonał 94% zabiegów u 29 chorych tylko w sedoanalgezji i 86% z nich przeprowadził jako zabieg ambulatoryjny [189].

Naszym zdaniem sedoanalgezja posiada jednak pewne wady, gdyż czasami ze względu na reakcję bólową istnieje konieczność pogłębiania sedacji w okresie podnoszenia się temperatury wokół igły, a co się z tym wiąże, pojawia się niebezpieczeństwo wystąpienia bezdechu, wymiotów, utrudnionego odsysania i utrudnionego utrzymania drożności dróg oddechowych. Natomiast przy zbyt płytkiej sedacji może być utrudniona współpraca z chorym wynikająca z jego niekontrolowanych ruchów w trakcie zabiegu [8].

Na podstawie prowadzonego leczenia badanej grupy wydaje się, że, najkorzystniejszą metodą znieczulenia jest znieczulenie podpajczynówkowe z zastosowaniem 1,5–2,5 ml marcainy oraz fentanylu w dawce 0,025–0,05 mg. Zastosowano je u większości leczonych pacjentów z dobrym efektem. Należy podkreślić, że przy lepszej kontroli bólu zapewnia ono dobrą współpracę z chorym i co

bardzo ważne – wyeliminowanie ruchów chorego podczas zabiegu. Podobne opinie wyraża większość autorów, podkreślając, że znieczulenie podpajęczynówkowe jest metodą najkorzystniejszą i bezpieczną, tak ze względu na chorego (minimalne zagrożenie, nieodczuwanie bólu), jak i na operatora (pełna współpraca, utrzymanie stabilnej, przymusowej pozycji pacjenta podczas zabiegu) [49, 83, 170]. Oczywiście, niektórzy podkreślają, że znieczulenie ogólne jeszcze bardziej pozwala opanować ruchomość oddechową nerki i zminimalizować ruchliwość pacjenta [175], jednak taki typ znieczulenia częściowo podważa sens metody jako minimalnie inwazyjnej i powinien być stosowany tylko w wybranych przypadkach.

5.1.2. *Badania obrazowe*

Sama istota małoinwazyjnych metod z grupy IGTA – takich jak termoablacja – sprawia, że niezwykle ważne jest właściwe zastosowanie metod diagnostycznych na etapie kwalifikacji do leczenia, monitorowania jego przebiegu i kontroli efektu. Zagadnienie badań obrazowych w termoablacji dotyczy tych właśnie trzech aspektów:

5.1.2.1. *Badania przed zabiegiem*

Właściwa interpretacja obrazu guza nerki w badaniu obrazowym ma kluczowe znaczenie dla kwalifikacji pacjenta do leczenia za pomocą termoablacji. W większości chorzy trafiają do leczenia na podstawie wstępnego rozpoznania guza nerki postawionego za pomocą badania USG. Należy je jednak traktować jako badanie wstępne, które często nie jest w stanie odpowiedzieć na wszystkie istotne pytania.

Pierwszym zadaniem dalszej diagnostyki jest rozpoznanie guzów niewymagających leczenia. Mogą to być torbiele, krwiaki, stare ropne lub też tylko odciękowe pogrubienie miąższa, jak np. tzw. garb nerki. W przypadku małych zmian rozróżnienie pomiędzy wymienionymi tworami a litymi guzami nowotworowymi może dosyć trudne, szczególnie w ultrasonografii.

Tomografia komputerowa ze wzmacnieniem kontrastowym jest zatem najbardziej dostępnym i uznawanym za najlepsze badaniem mogącym pomóc w zakwalifikowaniu guza do termoablacji.

Curry w szerokim omówieniu tego zagadnienia podkreśla, że badanie to musi być przeprowadzone w sposób standardowy, przez lekarza posiadającego doświadczenie w tego rodzaju diagnostyce. Znaczenie ma dobranie dawki kontrastu, a także szybkość i moment jego podania, co ma na celu dokładne uchwycenie wzmacnienia kontrastowego. Zwykle badanie powinno odbyć się w 60–120 sekund po podaniu 125 ml kontrastu przy zachowaniu odstępów pomiędzy

skanami co 0,5 cm, przy uznaniu za kryterium istotności wzmacnienia wartości co najmniej 10 jednostek Hounsfielda [32].

Według Bośniaka prawidłowo przeprowadzone badanie TK powinno doprowadzić do trafnego rozpoznania wszystkich litych unaczynionych zmian w nerce. Jeżeli chodzi o wzmacnienie się obrazu zmian po podaniu kontrastu, istotne jest również odróżnienie raka nerki od guza typu onkocytoma lub *angio-myolipoma* oraz od guzów pozornych będących wariantami ułożenia elementów anatomicznych nerki. Największym problemem diagnostycznym są skomplikowane zmiany torbielowe, do których oceny bardzo przydatna jest klasyfikacja Bośniaka, zakładająca jednak, że w niektórych przypadkach jedynym wyjściem może być obserwacja i ponowne badanie [17]. Czasami, szczególnie przy zmianach torbielowych i o charakterze AML, pomocne znaczenie może mieć również obraz guza w badaniu USG.

Zmiany o zdecydowanie niejasnym charakterze, których wśród guzów mniejszych niż 3 cm jest około 15%, nie powinny być kierowane od razu na leczenie. Takie guzy nie były też kwalifikowane do grupy badanej. Ze względu na powolny wzrost mogą być poddane obserwacji i ponownemu badaniu w celu ustalenia wiarygodnego rozpoznania [63].

Niektórzy autorzy w wypadku wątpliwości interpretacyjnych obrazu TK zalecają rutynowe wykonywanie biopsji. Przeważa jednak pogląd, że jest wskazana wyłącznie wówczas, gdy jej wynik w sposób znaczący mógłby wpływać na przebieg leczenia, co obecnie ma miejsce dość rzadko, zwłaszcza że przy małych zmianach wyniki tych biopsji są przez część autorów uznawane za trudne do interpretacji [35, 100, 127, 174].

Drugim ważnym aspektem w diagnostyce przed termoablacją obok samego rozpoznania jest rozpoznanie cech guza istotnych dla przeprowadzenia zabiegu, a zatem warunkujących powodzenie i uniknięcie powikłań. Są to: wielkość, ilość zmian, lokalizacja w nerce, stosunek do układu kielichowo-miedniczkowego i narządów sąsiednich, a przede wszystkim do naczyń wnęki nerkowej oraz unaczynienie samej zmiany. Jest to niezwykle ważne, gdyż p.. w guzy zlokalizowane zewnętrznie łatwiej precyjnie trafić igłą, chociaż ich leczenie może się wiązać z większym ryzykiem uszkodzenia narządów sąsiednich. Z kolei zmiany położone bliżej wnęki znajdują się jednocześnie bliżej dużych naczyń, a większe unaczynienie to niekorzystne dla skuteczności metody większe chłodzenie przez strumień krwi oraz większe niebezpieczeństwo poważnych powikłań, jak uszkodzenia naczyń lub układu kielichowo-miedniczkowego. Jeszcze jedną istotną sprawą podczas interpretacji badań przed zabiegiem jest sama struktura guza. Zmiany lite inaczej przewodzą prąd niż te z obszarami martwicy lub zmianami torbielowatymi, w których niejednorodne przewodnictwo elektryczne może zmieniać rozchodzenie się prądu i ciepła [63].

W celu dokładnego ustalenia powyższych cech guza przed leczeniem wszyscy chorzy w badanej grupie mieli wykonywane badanie USG i TK z kontra-

stem, którą czasami, głównie w przypadku niewydolności nerek, zastępowano NMR.

5.1.2.2. Badania w trakcie zabiegu termoablacji

Badanie USG jest uznawane jako wstępne z punktu widzenia szczegółowego rozpoznania cech guza, ale ze względu na swoją prostotę i dostępność jest najbardziej rozpowszechnioną metodą stosowaną do obrazowania podczas zabiegu termoablacji.

Dla uzyskania możliwie dobrego efektu leczenia ogromne znaczenie ma wykonanie tego badania przed zabiegiem w ułożeniu podobnym do tego, w jakim pacjent będzie znajdował się w trakcie termoablacji. Pozwala to ocenić możliwości dojścia elektrodą igłowej do zmiany i zaplanować przebieg zabiegu.

Gdy otyłość chorego, cień akustyczny od żebra lub lokalizacja guza nie zasubszają obrazu, to wprowadzenie igłowej elektrody pod kontrolą USG jest dosyć proste. Niestety, po rozpoczęciu zabiegu obraz USG zaczyna być znaczowo zamazany, szczególnie podczas powstawania pęcherzyków powietrza, gdy temperatura przekroczy 95°C. Tworzy się obszar hiperechogenny z następowym cieniem, który utrudnia precyzyjne monitorowanie strefy martwicy. Z drugiej jednak strony uzyskany obraz świadczy o tym, że udało się doprowadzić leczoną tkankę do pożądanej wysokiej temperatury, a zatem dochodzi do niszczenia guza podczas zabiegu.

Leyendecker opisał ciekawy eksperyment, w którym pacjentów z marskością wątroby poddano termoablacji tuż przed usunięciem wątroby i dokonaniem przeszczepu. Obszar poddany RFA był najpierw mierzony w USG podczas zabiegu, a następnie pod mikroskopem. Okazało się, że obszar hiperechogenny jest większy niż obszar faktycznej martwicy o 0,4–0,8 cm. Uwzględniając ten fakt, autor wskazuje na częściową przydatność USG jako narzędzia monitorowania przebiegu zabiegu, pod warunkiem że strefa hiperechogeniczności obejmie cały guz. Dodatkowo w trzech przypadkach, w których nie zaobserwowano pojawienia się obszaru hiperechogennego, w badaniu histologicznym potwierdzono wystąpienie strefy martwicy o mniejszej niż zaplanowana średnicy. Brak powstania strefy hyperechogenicznej wskazywał na nieosiągnięcie pożądanej temperatury i pozwalał przewidywać zły efekt termoablacji. Badanie Leyendeckera z punktu widzenia urologa miało wiele ograniczeń, bowiem dotyczyło nie nowotworowej tkanki nerki, a marskiej tkanki wątroby, ale wydaje się, że zaobserwowane prawidłowości mają odniesienie do RFA w guzach nerek i potwierdzają przydatność USG nie tylko do umiejscowienia igły, ale także do orientacyjnego monitorowania przebiegu zabiegi [108].

Mimo tego w naszej opinii przeprowadzenie zabiegu pod kontrolą USG nie daje całkowitej pewności, co do precyzyjnego objęcia strefą leczenia całego guza, a także co do uniknięcia uszkodzenia struktur sąsiednich. Ma to szczególny

ne znaczenie w sytuacji, gdy guz jest położony w okolicy wnęki lub gdy występuje kilka zmian jednocześnie. Wówczas wielu autorów w celu zwiększenia precyzji leczenia proponuje wykorzystanie innych metod monitorowania zabiegu, takich jak: tomografia komputerowa czy przeprowadzenie zabiegu RFA podczas operacji – laparoskopowej bądź otwartej. Wadami takiego rozwiązania są oczywiście:większy koszt, większe trudności organizacyjne, narażanie pacjenta na promieniowanie, a także zwiększenie inwazyjności leczenia [18, 155].

Zastosowanie przez nas innej techniki monitorowania zabiegu niż USG miało znamienne statystyczny wpływ na poprawę wyników leczenia i naszym zdaniem, szczególnie badanie TK, powinno być w przyszłości zawsze rozważane we wszystkich przypadkach guzów centralnych, a także położonych obwodowo, ale niedających się w sposób ewidentny zobrazować w USG.

Podobne zdanie wyraża wielu autorów, wskazując na badanie tomografii komputerowej jako podstawowe narzędzie wykorzystywane podczas zabiegów polegających na niszczeniu guzów przy pomocy metod z grupy IGTA [22, 50, 63, 132].

Crowley badał przydatność TK w monitorowaniu RFA u świń, którym usuwano nerki natychmiast po zabiegu i badano strefę martwicy. TK potwierdziła swoją przydatność w precyzyjnym umiejscowieniu igły, z możliwością poprawienia jej położenia w trakcie zabiegu. Dodatkowe podanie kontrastu bezpośrednio po zabiegu pozwalało, jego zdaniem, na ocenę strefy martwicy i ewentualnie przedłużenie czasu zabiegu [31]. Także Boss w opracowaniu dotyczącym RFA pod kontrolą TK zwraca uwagę na takie zalety TK, jak precyzja i możliwość przeprowadzenia kilku sesji termoablacji, jednej po drugiej, w celu kompletnego zniszczeniu większych zmian. Jednak Boss oraz Hoffmann podważają przydatność tej metody w natychmiastowej ocenie radykalności zabiegu. Ich zdaniem wykrywany przetrwały obszar wzmacnienia może być spowodowany nie tylko pozostałością guza, ale również odczynowym przekrwieniem wokół strefy termoablacji [18, 68].

Ciekawą metodę monitorowania zabiegu, będącą pewną komplikacją dwóch metod, zaproponował Ukimura. Wykonany wcześniej obraz TK wprowadzono do oprogramowania aparatu USG wykorzystywanego do RFA i podczas zabiegu można było kontrolować umiejscowienie igły termoablacyjnej w stosunku do elementów widocznych na TK. Autorzy podkreślają wysoką skuteczność takiego rozwiązania. Wymaga ono jednak odpowiedniego sprzętu [192].

Teoretycznie bardzo dobrą metodą monitorowania przebiegu termoablacji jest także NMR. Pozwala na bardzo precyzyjne umiejscowienie elektrody i monitorowanie zabiegu oraz jego efektu w czasie rzeczywistym. Lewin podał opis zmian widocznych w NMR wraz z analizą odpowiadających im zmian histologicznych. Obszar martwicy był natychmiast widoczny jako strefa utajonego sygnału w T2, co było wywołane utratą wody. Wokół tej martwicy pojawia się strefa podwyższzonego sygnału odpowiadająca wysiękowi zapalnemu. Ten obszar był w badaniu histologicznym miejscem, gdzie dochodziło do przeżywania

komórek guza, więc intencją leczącego powinno być raczej objęcie strefą utraty sygnału T2 całego guza [107]. Badanie NMR jest jednak kosztowne i trudniejsze do zorganizowania niż USG. Wydaje się więc, że obecnie uzasadnia swoje zastosowanie tylko w trudnych przypadkach guzów zlokalizowanych w centralnym obszarze jedynej nerki, kiedy niebezpieczeństwo powikłań jest największe [32, 91].

5.1.2.3. Badania kontrolne po zabiegu

Podstawową metodą oceny efektu RFA jest TK

Badanie strefy martwicy wywołanej przez termoablację i tym samym ocena radykalności zabiegu jest kluczowym przedmiotem badań wielu autorów zajmujących się tym zagadnieniem. Istotą rozpoznania zmian złośliwych w nerce jest wystąpienie wzmacnienia kontrastowego wynikającego z patologicznego unaaczynienia guza. Podstawowym efektem działania RFA jest uszkodzenie i bliżnowane zarośnięcie naczyń w obrębie guza, które powinno skutkować zanikiem strefy wzmacnienia kontrastowego. W piśmiennictwie istnieje dość dużo prac na ten temat. Podkreślają one, że istotne znaczenie ma przeprowadzanie wspomnianego wyżej badania w sposób standaryzowany, co umożliwia porównywanie wyników.

Kluczową sprawą jest odpowiedź na pytanie, czy wynik badań obrazowych koreluje z rzeczywistymi zmianami zachodzącymi w tkance po zabiegu. Limamond opisał zmiany w obrazie TK guzów wątroby po termoablacji. W 24 godziny po zabiegu badanie bez kontrastu pokazywało obszar o obwodowo obniżonej, centralnie zaś o podwyższonej echogeniczności, co odpowiada histologicznym strefom opisanym przez He [10, 4]. Podanie kontrastu ukazało brak wzmacnienia kontrastowego całej zmiany i obrączkowy pierścień wzmacnienia wokół niej, odpowiadający strefie obrzęku zapalnego. Taki obraz zwany „bawolim okiem” utrzymywał się przez kilka dni. W niektórych przypadkach w tym czasie pojawiał się dodatkowy element utrudniający interpretację wyników. Był to klinowaty obszar wzmacnienia przylegający do strefy martwicy odpowiadający występowaniu przepływu tętniczo-żylnego w krwiaku spowodowanym uszkodzeniem naczyń w przylegającym do guza obszarze [109, 66].

Wykonane po dłuższym czasie badanie tomografii komputerowej strefy po RFA pokazuje typowy obraz martwicy. Zwykle nie jest on jednak regularnie elipsoidalny. Spowodowane to jest: po pierwsze obecnością w pobliżu dużych naczyń działających ochładzająco, po drugie występowaniem w tym obszarze różnych rodzajów tkanek, co zaburza rozchodzenie się prądu i ciepła. Po trzecie uszkodzeniem podczas zabiegu naczyń zaopatrujących obszary spoza strefy termoablacji [31].

Obraz TK zmienia się z czasem, gdyż martwica ulega stopniowemu przekształceniu w bliznę. W związku z tym przyjmuje się, że efekt zabiegu można

ocenić dopiero po kilku tygodniach, kiedy dojdzie do obumarcia komórek, które doznały śmiertelnego urazu termicznego, i do ustabilizowania się procesów gojenia [107].

Matsumoto za kryterium wznowy przyjął pojawienie się lub przetrwanie jakiegokolwiek obszaru wzmacnienia kontrastowego przy braku powiększania się zmiany [127].

Pavlovich opisał ewolucję obrazu guzów nerek w TK w ciągu dwóch miesięcy po termoablacji. Oprócz zaniku wzmacnienia kontrastowego stwierdzono, że guzy uległy zmniejszeniu średnio o 0,9 cm [155].

Dromain pisze o dłuższym czasie przekształcania się obrazu guzów poddanych termoablacji w badaniach TK i NMR. W ciągu roku zmiany w większości pozostały nadal widoczne. Jedynie 2/3 z nich zmniejszyło swoje wymiary o średnio 35%. W związku z tym zmniejszanie się guza może być uznane jedynie za dodatkowy czynnik świadczący o sukcesie zabiegu [42].

Dane pochodzące z innych prac wyglądają podobnie. McDougal obserwował guzy nerek po RFA przez 4 lata, wykorzystując TK wykonywane po 1 miesiącu, po 3 miesiącach i potem co 6 miesięcy. Potwierdził, że wzmacnienia kontrastowe o więcej niż 10 jednostek Hounsfielda jest wystarczającym kryterium stwierdzenia wznowy guza. Ponadto zaobserwował, że TK wykonane zbyt wcześnie, np. po miesiącu, jest trudne do interpretacji, gdyż część zmian ulega wtedy nawet powiększeniu, najpewniej ze względu na reakcję zapalną. Dopiero w dalszej obserwacji zmiany uległy zmniejszeniu i po roku były mniejsze o 13–79%, a po 4 latach o 30–92% niż przed leczeniem. Co ciekawe, nie uległy one całkowitej resorpcji [130].

Matin na podstawie analizy danych uzyskanych z 7 ośrodków od 616 chorych leczonych z powodu raka nerki ustalił, że badanie TK wykonane po 3 miesiącach pozwala wiarygodnie określić efekt zabiegu RFA. Obserwacje prowadzono przez 24 miesiące. Wykryto cechy wzmacnienia kontrastowego w 14,4% zmian poddanych termoablacji. Autor zwrócił uwagę na niejasności w nazewnictwie wynikające z różnicy pomiędzy „pozostałością zmiany” a „wznową”, sugerując używanie jednego terminu: „miejscowej progresji guza”. Jego zdaniem, nawet jeżeli w pierwszym badaniu nie stwierdzono wzmacnienia kontrastowego w obrębie leczonej zmiany, a nastąpiło to dopiero w kolejnych badaniach, to najpewniej przetrwały fragment guza istniał już podczas pierwszego badania, tylko był zbyt mały, żeby móc go wykryć. Jest to o tyle prawdopodobne, że co prawda 69,8% wszystkich niepowodzeń leczenia wystąpiło w pierwszym badaniu po 3 miesiącach, jednak pozostałe pojawiły się dopiero później. W związku z tym podkreślił konieczność oparcia kontroli na wykonywaniu wielu badań kontrolnych TK w trakcie obserwacji, tym bardziej że odnotował także przypadki odwrotne, gdy zaobserwowano niejasny obszar wzmacnienia, który zniknął przy kolejnych badaniach. Przyczynę jego powstania najprawdopodobniej był obszar zapalny wokół strefy leczonej [120].

Wyniki uzyskane przez nas są podobne do podanych przez Matina. W grupie badanej podczas 34-miesięcznej obserwacji pierwsze TK po 3 miesiącach doprowadziło do wykrycia 72% wszystkich progresji. Uzasadnione także okazało się kontynuowanie badań, gdyż jeden z przypadków wznowy został wykryty dopiero po 18 miesiącach od zabiegu.

Raman potwierdził przydatność TK. W badaniu histologicznym materiału pobranego z biopsji w rok po termoablacji ze zmian u 19 chorych, które nie wykazywały cech wznowy, w żadnym nie stwierdzono żywych komórek [164].

Należy jednak podkreślić, że istnieją prace podważające doskonałe wyniki, jakie uzyskano podczas kontroli efektu termoablacji za pomocą tomografii komputerowej. Weight podał, że oprócz tego, iż w biopsji wykonywanej w 6 miesięcy po RFA w 100% przypadków z przetrwałym wzmacnieniem stwierdzono żywe komórki nowotworu, to również takie komórki uzyskano w 24% przypadków biopsji obszarów, w których wzmacnienia nie zaobserwowano [200]. Wskazuje to na konieczność kontynuowania regularnych badań TK przez dłuższy czas po zabiegu oraz na konieczność niezwykle ostrożnej interpretacji wyników. Na szczęście rozwój wznów wydaje się być bardzo powolny i przy starannej kontroli daje szanse na wykrycie istotnych klinicznie zmian wystarczająco wcześnie.

Drugą metodą oceny efektu RFA jest rezonans magnetyczny

Typowe wczesne zmiany w NMR są wysokosygnałowe przy T1 i niskosygnałowe przy T2, przy czym w T2 dość szybko dochodzi do pojawienia się obwodowego wzmacnienia sygnału wynikającego z tworzenia się nacieku zapalonego. Podobnie jak w TK bardzo pomocne jest użycie kontrastu, w tym wypadku gadolinowego. Brak wzmacnienia kontrastowego przyjmuje się jako znak skutecznej martwicy guza.

Davenport podaje, że obraz NMR szybciej ulega stabilizacji niż TK i nadaje się do interpretacji już po dwóch miesiącach. I po tym czasie, podobnie jak w TK, pojawienie się nieregularnego wzmacnienia, powiększanie się zmiany albo zaburzenie jednorodnej echogeniczności w T1 i T2 należy interpretować jako przetrwanie lub odrost guza [33, 202]. W badanej grupie rezonans magnetyczny okazał się szczególnie przydatny w przypadkach, gdy ewentualne nefrotoksyczne działanie kontrastu radiologicznego mogłoby mieć znaczenie kliniczne.

Przydatność badań USG do oceny efektu RFA

Zdecydowana większość autorów do oceny pooperacyjnej guzów nerek poddanych RFA zaleca stosowanie TK lub NMR, jednak dążenie do uproszczenia i zmniejszenia inwazyjności badań powoduje, że pojawiają się także prace oceniające przydatność prostszych metod, do jakich niewątpliwie należy USG z dopplerem lub USG z kontrastem.

Zagadnienie to poruszył Rendon, który dokonywał zabiegów termoablacji zdrowych nerek u świń, z igłą typu LeVeen. Zmiany w 7 dni po zabiegu ocenia-

no za pomocą USG i USG z dopplerem, a następnie usuwano nerkę i oceniano ją makroskopowo i mikroskopowo. Po 7 dniach obraz zwykłego USG pokazywał izoechogenny obszar z hiperechogennym obramowaniem. Niestety, stwierdzono dość słabą korelację pomiędzy wymiarami stwierdzonej martwicy w obrazie USG i mikroskopowo, co wskazuje, że zwykłe USG po zabiegu pozwala jedynie na ocenę obecności powikłań. Natomiast można było zaobserwować zanik przepływu w obrębie strefy po RFA widoczny w badaniu dopplerowskim, co autorzy uznali za przesłankę do wykorzystania tego badania jako potencjalnego narzędzia monitorowania skuteczności leczenia [167].

Cioni także badał przydatność USG z dopplerem w ocenie skuteczności termoablacji guzów wątroby u ludzi. Pewnym ograniczeniem był brak uchwytnego przepływu w 26% przypadków badanych przed zabiegiem. Jednak w grupie z widocznym sygnałem skuteczność dopplera w ocenie wyniku była bardzo dobra, co potwierdzono badaniem TK. Przy 100% zmian ocenionych w TK jako martwe nie wykazano przepływu w badaniu dopplerowskim, a w 90% zmian w TK ocenianych jako nieradykalnie leczone doppler wykazał przepływ krwi. Dodatkowym plusem oceny dopplerowskiej była możliwość nakierowania elektrody na fragment przetrwałyego guza podczas powtórnego zabiegu [27].

W badanej przez nas grupie, którą przed zabiegiem poddano ultrasonografii z dopplerem, trudności w uzyskaniu dobrego zapisu sygnału wystąpiły w 64,2%. Wśród 18 chorych, u których opisano przepływ przed zabiegiem, kontrola po leczeniu wykazała dość dobrą skuteczność w wykryciu przetrwałego obszaru guza. Podkreślenia jednak wymaga fakt, że ocena była możliwa dopiero po 4–6 tygodniach. Można zatem przyjąć, że badanie dopplerowskie jest przydatnym, prostym uzupełnieniem diagnostyki efektu działania RFA, pod warunkiem że przed zabiegiem uda się opisać, dostępne badaniu, unaczynienie zmiany.

Inną interesującą metodą obserwacji guzów może być USG z kontrastem. Johnson opisał eksperyment na świach, w którym za pomocą USG z kontrastem badano obraz zmian w nerce po termoablacji bezpośrednio po zabiegu i w siedem dni później. Badanie wykazało współzależność pomiędzy obrazem USG z kontrastem a wynikiem badania pod mikroskopem usuniętego guza [77]. Wstępne wyniki są obiecujące, ale konkretne wnioski będzie można wyciągnąć dopiero po ocenie tej metody w warunkach klinicznych.

Inną metodą jest zaproponowana przez Arimę arteriografia, która w opisany przez niego eksperymencie, przeprowadzonym w nerbach na modelu zwierzęcym, wykazała brak unaczynienia w strefie po termoablacji po 14 dniach. Jednak podstawowym zastrzeżeniem wobec zastosowania takiego rozwiązania w praktyce klinicznej jest dość duża inwazyjność badania, będąca w sprzeczności z całą ideą małoinwazyjnych metod IGTA [5].

Reasumując, na podstawie obecnego stanu wiedzy można uznać, że takie badania obrazowe, jak TK lub NMR są wystarczająco skuteczne do oceny miejscowej progresji guza. Inne metody znajdują się na razie w fazie badań.

Drugim celem przeprowadzania badań obrazowych jest wykrycie ewentualnego wystąpienia komplikacji, takich jak: krwiak, moczokrwiak, zwężenie moczowodu, uszkodzenie narządów sąsiednich. W tym wypadku najbardziej przydatnym wstępny badaniem jest USG, które powinno być wykonane u każdego chorego w 24 godziny po zabiegu i potem podczas każdej kontroli. Badania TK czy NMR powinny być wykonywane w drugim rzucie przy wystąpieniu odpowiednich objawów [202].

5.1.3. Efekt miejscowy

Najważniejszym kryterium oceny wartości termoablacji jest zniszczenie tkanki guza, a wykazanie niepowodzenia miejscowego leczenia polega na stwierdzeniu przetrwałego fragmentu nowotworu. W idealnej sytuacji powinno to być potwierdzone za pomocą badania pod mikroskopem. Niektórzy autorzy jednak kwestionują wartość biopsji wykonywanej po termoablacji i w związku z tym w ogromnej większości opracowań za realistyczne kryterium niepowodzenia miejscowego leczenia przyjmuje się przetrwanie wzmacnienia kontrastowego części guza widoczne w wykonanym badaniu obrazowym [1, 33, 130, 164, 202]. Podobne założenie przyjęto w omawianej pracy. Problem biopsji zostanie omówiony poniżej.

Analizując skuteczność leczenia, trzeba brać pod uwagę także długość trwania obserwacji. Obecnie w piśmiennictwie jest tylko kilka prac przedstawiających dane z obserwacji dłuższej niż 3 lata. Czas trwania oceny naszej grupy, który wynosił średnio 34 miesiące, nie odbiega więc od przedstawianych w innych opracowaniach [22].

W literaturze istnieje wiele prac na temat wyników leczenia guzów nerek za pomocą termoablacji. Odnajdujemy w nich wyniki gorsze, lepsze bądź podobne do tych uzyskiwanych w naszych badaniach. Analizując je, można stwierdzić, że efekt leczenia zawsze zależy od kilku istotnych czynników. Są to:

- precyzyja wykonania zabiegu,
- moc aparatu,
- czas zabiegu,
- rozmiar guza,
- położenie guza,
- doświadczenie zespołu,
- możliwość powtarzania zabiegu.

Precyzyjne umiejscowienie igłowej elektrody w guzie, tak aby powstająca strefa martwicy objęła cały przeznaczony do zniszczenia obszar, ma podstawowe znaczenie. Jak wspomniano, teoretyczny obszar działania RFA ma kształt elipsy o średnicy zależnej od wielkości czynnej końcówki elektrody, która w naszym wypadku miała zawsze 2,5 cm.

Wielkość ogniska można celowo zwiększyć, używając elektrod wieloigłowych lub takich, w których można wysuwać parasolowo wygięte elementy aktywne, jak w urządzeniu typu RITA. Ponadto, dokonując przemieszczenia igły w trakcie zabiegu, jesteśmy w stanie objąć leczeniem całą większą lub nieregularną w kształcie zmianę.

Należy także podkreślić wpływ jakości sprzętu, zwłaszcza aparatu USG, na jakość wykonania zabiegu, zwłaszcza przy leczeniu chorych otyłych i z trudnymi do lokalizacji zmianami.

Powysze czynniki przede wszystkim zależą od sytuacji klinicznej i umiejętności operatora, dlatego ze swej natury są trudne do zmierzenia. Również sam typ użytej metody obrazowania ma duży wpływ na precyzyję umieszczenia elektrody w guzie i tym samym na efekt zabiegu. Z analizy piśmiennictwa wynika, że skuteczność leczenia pod kontrolą USG jest gorsza niż z zastosowaniem TK, NMR czy podczas otwartej lub laparoskopowej operacji. USG nie zawsze pozwala na precyzyjne wprowadzenie elektrody w centrum guza i nie umożliwia przemieszczenia igły tak, aby objąć nią ewentualny większy lub nieregularny obszar zmiany. Mimo to w wielu ośrodkach podstawowym sposobem monitorowania przebiegu zabiegu jest właśnie ultrasonografia. Niewątpliwie jest to sposób zdecydowanie najtańszy, łatwo dostępny dla urologa i pozbawiony konieczności napromieniowania chorego [11, 49, 59, 132, 166, 191].

W naszych badaniach w 11 przypadkach (15%) przeprowadzono zabieg termoablacji pod kontrolą inną niż USG i w 90% z nich uzyskano dobry efekt już po pierwszym zabiegu, podczas gdy pod kontrolą USG wynosił tylko 49%.

Wyniki te wskazują na konieczność ograniczenia USG i stosowania tej metody tylko w najłatwiejszych przypadkach. Precyzyjne umiejscowienie igły – oprócz tego, że zapewnia większą skuteczność leczenia – pozwala także na uniknięcie powikłań związanych z uszkodzeniem struktur leżących obok guza i daje szansę na leczenie guzów umiejscowionych w trudniejszych miejscach [160]. Co prawda w grupie badanej 2 z 4 przypadków poważnych powikłań skutkujących zwężeniem moczowodu lub krwiakiem były związane z leczeniem guzów podczas operacji „na otwarto”, to jednak naszym zdaniem świadczy to o tym, że nawet stosowanie bardziej precyzyjnych metod lokalizacji elektrody nie redukuje ryzyka na tyle, aby można było kwalifikować do tego typu leczenia wszystkie zmiany, bez względu na ich niebezpieczne położenie.

Innym, często niedocenianym czynnikiem wpływającym na efekt leczenia, jest moc aparatu. Dokładniejsza analiza piśmiennictwa pokazuje, że w większości gorsze wyniki termoablacji uzyskiwano, wykorzystując podczas zabiegu aparaty o mocy pomiędzy 50 W a 110 W [49, 82]. Wynika to z faktu, że rozwój metody RFA i co za tym idzie konstruowanie potrzebnych urządzeń opierano na doświadczeniach z leczenia guzów wątroby. Jednak dobrze unaczyniona tkanka guza nerki wymaga dla osiągnięcia zaplanowanej wielkości martwicy większych moc.

Kolejnym czynnikiem mającym wpływ na wynik leczenia jest czas trwania zabiegu termoablacji. Początkowo autorzy prac dotyczących leczenia nerek stosowali schematy leczenia pochodzące z leczenia wątroby, gdzie nawet producent sprzętu do RFA zalecał, aby cykl termoablacji trwał 12 minut. W piśmiennictwie nie podaje się jednego ustalonego, uniwersalnego czasu termoablacji guzów nerek. Właściwie każdy autor stosuje swój protokół zabiegu. Stwierdzono jedynie, że czas ten powinien być dłuższy niż w leczeniu guzów wątroby. W ustaleniu czasu na przeprowadzenie zabiegu znaczenie ma, oprócz wspomniane ukrwienie guzów nerek, także ich indywidualny skład elektrolitowy, mogący zmieniać rozkład przepływu prądu [116, 138]. W przedstawianej pracy średni czas trwania termoablacji wynosił 22,5 minuty i jego długość miała korzystny wpływ na efekt zabiegu, chociaż ta zależność znajdowała się na granicy znamienności statystycznej przy $p = 0,06$.

Należy zwrócić także uwagę, że z czasem zabiegu wiąże się istotny zarzut podnoszony w stosunku do skuteczności termoablacji. Niektórzy autorzy sugerują, że obecność po zabiegu przetrwały fragmentów guza może wskazywać na zaburzenia przepływu prądu i tym samym na brak odpowiedniego rozchodzenia się ciepła do fragmentów guza [82, 120]. Dokładniejsza analiza prac podnoszących ten problem wskazuje jednak, że przyczyną uzyskania złych wyników może być krótki czas zabiegu wzorowany na leczeniu guzów wątroby. Wydaje się, że stosowanie dłuższego czasu pozwala na odpowiednie dotarcie energii cieplnej do całego obszaru poddanego leczeniu, nawet mimo ewentualnych zaburzeń przewodzenia.

Następnym ważnym czynnikiem, od którego zależy rezultat RFA, a podkreślonym przez wszystkich autorów, jest lokalizacja guza. Istnieje w literaturze bardzo dużo danych na ten temat.

Zmiany położone w dolnej części nerki są na ogół łatwo dostępne. Zmiany w części centralnej znajdują się w pobliżu dużych i tym samym chłodzących naczyń. Większa możliwość powikłań w tej okolicy wpływa też na przebieg zabiegu, jego czas i miejsce wkładania elektrody. Z kolei zmiany w górnej części mogą być trudne do nakłucia ze względu na obecność żeber czy też duże otłuszczenie chorego, zwłaszcza w wypadku użycia USG. Guzy egzofityczne, szczególnie wystające do przodu poza zarys nerki, mogą sąsiadować z jelitami, wątrobą, drogami żółciowymi i tym samym są także trudniejsze do leczenia.

W naszym materiale wykazano, że lokalizacja guza ma wpływ na efekt zabiegu. Najlepsze efekty osiągnięto przy leczeniu zmian położonych w dolnym biegunie nerki. Zależność ta nie osiągnęła znamienności statystycznej, być może ze względu na małą liczebność badanej grupy.

Kolejnym czynnikiem warunkującym powodzenie termoablacji jest wielkość guza. Wynika to z mechanizmu działania metody i zostało potwierdzone w licznych obserwacjach klinicznych. W naszym materiale wykazano, że zależność pomiędzy wielkością guza i skutecznością leczenia – przy uwzględnieniu przypadków, gdzie zabieg RFA powtórzono – wykazuje wyraźną znamienność

statystyczną (ryc. 18 i ryc. 19). Widać, że im mniejszy guz, tym lepsze rezultaty leczenia. Aby opisać tę zależność, wzięto pod uwagę dwa parametry określające wielkość guza – maksymalną średnicę i objętość. Ten drugi parametr wydaje się dokładniejszy, gdyż czasami zmiany są nieregularne (niekulistego kształtu) i objętość lepiej opisuje wielkość guza.

Podjęto także próbę ustalenia granicznej wartości wielkości guza, która pozwalałaby na przewidywanie korzystnego efektu zabiegu. Wyznaczono ją na 33 mm średnicy lub na 13 cm³ objętości. Gdyby w badanej grupie kwalifikowano zmiany tylko poniżej tych wartości, to uzyskano by korzystny końcowy efekt leczenia na poziomie odpowiednio 91,4% i 90,6%, w porównaniu z 84,8%, jaki stwierdzono przy kwalifikowaniu także większych guzów.

Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała także, że to właśnie wielkość guza jest obok czasu trwania zabiegu najważniejszym czynnikiem warunkującym jego efekt.

Dodatkową charakterystyczną cechą termoablacji wynikającą z jej minimalnej inwazyjności jest możliwość powtarzania zabiegu. Większość autorów podaje wyniki końcowe, uwzględniając wykonanie drugiego etapu zabiegu, w wypadku niepowodzenia leczenia za pierwszym razem. Według piśmiennictwa i danych uzyskanych na podstawie analizy losów naszych chorych powtórny zabieg jest bezpieczny i nie zwiększa ryzyka powstawania powikłań i przerzutów. Zwykle przy drugim zabiegu zmiana podlegająca leczeniu jest mała, co także ułatwia osiągniecie dobrego efektu. W naszych badaniach klinicznych skuteczność powtórnego zabiegu wyniosła 78,5% i pozwoliła znaczco poprawić końcowy wynik terapii.

W piśmiennictwie znajdują się liczne przykłady potwierdzające opisane przez nas zależności.

Zagoria podał wyniki leczenia 22 chorych z guzem nerki leczonych pod kontrolą TK z wykorzystaniem aparatu takiego samego, jaki był używany w naszych badaniach. Wskazaniem było istnienie pojedynczej nerki, niewydolność krążenia i płuc albo obecność innego nowotworu. Średnia wielkość guza wynosiła 3,5 cm. Zabieg trwał w zależności od wielkości guza średnio około 36 minut, czyli dosyć długo, gdyż w zależności od wielkości i kształtu zmiany przemieszczano igłę w trakcie zabiegu. Bezpośrednio po termoablacji wykonywano TK z kontrastem u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem dwóch cierpiących na niewydolność nerek. U 2 chorych (9%) wykryto przetrwałą strefę wzmacnienia w obrębie zmiany. Nie wystąpiły żadne istotne klinicznie komplikacje. Po średniej obserwacji trwającej 7 miesięcy, u kolejnych 2 (9%) chorych stwierdzono objawy wznowy. Wszystkie guzy o średnicy mniejszej niż 3 cm zostały zniszczone za pierwszym razem, przypadki niepowodzenia leczenia dotyczyły guzów o większej średnicy [213].

W następnej pracy ci sami autorzy przedstawili wyniki obserwacji po leczeniu 104 chorych (125 guzów) trwającej średnio 13,8 miesiąca. Średnia wielkość guza wahała się od 0,6 cm do nawet 8,8 cm. Po pierwszym zabiegu wyleczenie

oceniane jako: brak obecności wzmacniania kontrastowego w badaniu TK – uzyskano u 87,2% chorych. Potwierdzono znaczenie wielkości guza dla uzyskania dobrego efektu leczenia i zwiększone niebezpieczeństwo powikłań przy zmianach zlokalizowanych centralnie. Co ciekawe, prawie wszystkich chorych z miejscową progresją choroby kwalifikowano do powtórzenia zabiegu, podnosząc tym samym skuteczność leczenia do 93% [214].

Gervais opisał wyniki zastosowania RFA u 85 pacjentów, u których leczył 100 guzów o średniej wielkości 3,2 cm. Używał sprzętu głównie takiego typu jak nasz – o mocy 200 W pod kontrolą USG. Średni okres obserwacji trwał 2,3 roku. Zmiany większe niż 3,5 cm leczone były za pomocą potrójnej elektrody. W tej pracy także wykorzystywano dość długie czasy leczenia liczone w cyklach po 12 minut i średnio zastosowano 3,5 cyklu. na guz, co było spowodowane kwalifikowaniem dość dużych guzów o wielkości dochodzącej do 8,9 cm. Wszystkie zmiany mniejsze niż 4 cm i wszystkie położone obwodowo uległy zniszczeniu za pierwszym razem. Ogólnie uzyskano 75% zniszczenia guzów za pierwszym razem i 90% za drugim. Przy zmianach peryferyjnych procent wyleczeń sięgał 100%, a przy centralnych 78%. Zmiany większe niż 5 cm uległy zniszczeniu tylko w 25% [48, 49].

Park przedstawił wyniki leczenia 78 chorych (94 guzy) o średniej wielkości około 2,4 cm. Obserwację średnio prowadzono przez 25 miesięcy. Wszystkie zmiany mniejsze niż 37 mm zostały wyleczone [150].

Matsumoto podał rezultaty leczenia 109 guzów u 91 pacjentów – w tym 63 guzów pod kontrolą TK i 46, u których zabieg wykonano laparoskopowo – za pomocą aparatu o mocy 150 W. Średnia wielkość zmiany wynosiła 2,4 cm (0,8–4,7 cm). Przy średniej długości okresu obserwacji wynoszącej 19,4 miesiąca, pierwszy zabieg był skuteczny w 107 przypadkach (98%). Autor podkreślił, że jest to więcej niż wyniki podawane przez autorów wykorzystujących USG podczas wkluwania elektrody, co potwierdza też nasze obserwacje o znaczeniu użycia bardziej precyzyjnych metod obrazowania. Obydwa guzy niezniszczone za pierwszym razem poddane były powtornemu zabiegowi RFA, który zakończył się sukcesem. Czas zabiegu podany jest niedokładnie – jako nieprzekraczający 24 minuty [127].

Podobne wnioski co do zalet stosowania innych metod obrazowania niż USG wyciąga Ahrar, który lecząc 29 chorych z guzami o średnicy $3,5 \pm 0,24$ cm, wykonywał nachodzące na siebie ablacje pod kontrolą TK, średnio 2,6 cyklu na guz, każdy po 12 minut. Przy średnio 10-miesięcznej obserwacji stwierdzono dobry efekt zabiegu u 28 (96%) pacjentów, przy wystąpieniu komplikacji u 4 (12%) leczonych, w tym u 3 istotnych klinicznie krwawień [1].

McDougal przedstawił dłuższy okres obserwacji u 16 chorych trwający średnio 4,6 roku. Tylko u jednego chorego (6%) stwierdzono cechy wznowy. Co ciekawe, zauważano, że mierzona w TK wielkość zmiany ulegała stopniowej redukcji nawet w 4 roku po zabiegu [130].

Pavlovich przedstawił wyniki leczenia 24 guzów za pomocą aparatu małej mocy 50 W podczas zabiegów trwających w zależności od wielkości guza 12 minut, 24 minuty lub 36 minut, przy średniej wielkości zmiany wynoszącej 2,4 cm. Zmiany podzielono na: położone w górnej, środkowej i dolnej części nerki, a także w przedniej, środkowej i tylnej. Ogólny dobry efekt zabiegu podczas 2-miesięcznej obserwacji stwierdzono u 19 (79%) chorych. Wyniki okazały się gorsze dla zmian centralnych i położonych w przedniej części nerki. Dodatkowo autor podaje, że podczas zabiegu u 5 na 24 chorych wystąpiły problemy techniczne z utrzymaniem temperatury 70°C przez cały czas zabiegu [155].

Hwang używał takiego samego urządzenia, jakie stosowaliśmy podczas naszej pracy – o mocy 200 W. Leczył zmiany o niewielkiej średniej wielkości równej 2,26 cm. Czas zabiegu wynosił nawet do 48 minut. Podczas 12-miesięcznej obserwacji 24 chorych, tylko u jednego pacjenta (4%) stwierdzono wzmacnienie kontrastowe jako objaw wznowy. Autor wskazuje na dużą różnicę efektów leczenia w zależności od mocy użytego aparatu. Podkreśla, że większość prac opisujących znaczący procent niepowodzeń RFA mówi o wykorzystywaniu aparatu o mocy do 110 W i o czasie zabiegu wzorowanym na czasie leczenia guzów w wątrobie, wynoszącym około 12 minut [72].

Varkarakis zwrócił uwagę na znaczenie lokalizacji guza w obrębie nerki. Ocenił wyniki leczenia 56 guzów u 46 chorych. W 3 przypadkach wykryto przetrwały obszar wzmacnienia po zabiegu i u 3 kolejnych w trakcie obserwacji trwającej średnio 27,5 miesiąca. Uzyskano 100% (42 guzy) skuteczności leczenia – definiowanej jako brak wzmacnienia w TK – w zmianach mniejszych niż 3 cm i 78,5% (11 guzów na 14) w zmianach większych. W przypadku zmian położonych obwodowo odsetek skuteczności wyniósł 100% (39 guzów), przy położonych centralnie – 82% (14 guzów na 17) [208].

Lui w swojej analizie wyników podaje, że efekt RFA zależy od składu tkanek, ilości podanej energii, czasu zabiegu, wielkości guza i jego lokalizacji. Guzy dolnego bieguna są najbardziej dostępne i w ich wypadku efekt jest najlepszy. W przypadkach zmian w części centralnej wyniki mogą być gorsze ze względu na chłodzenie przez duże naczynia. Przyczyną trudności w przeprowadzeniu zabiegu w części górnej może być problem w precyzyjnym umiejscowieniu igły ze względu na kolizję z żebrami czy gorsze jej uwidocznienie w USG ze względu na otyłość pacjenta. Szczególnie podkreśla przydatność RFA w zmianach wielu, zwłaszcza gdy wcześniej wykonywane już były zabiegi usunięcia guza w leczonej nerce [115].

Ciekawe dane przytacza Matin. Przedstawia wyniki średnio 2-letniej obserwacji grupy 410 chorych poddanych RFA, u których w 13,4% przypadków (55 chorych) stwierdzono wznowę nowotworu, a którą następnie poddano leczeniu bądź za pomocą powtórnej termoablacji, bądź w 6 przypadkach nefrektomii. Fakt wykrycia tej wznowy nie miał wpływu na specyficzne dla choroby przeżycie pacjentów, głównie ze względu na to, że wszyscy leczeni RFA byli poddani

ścisłej kontroli i niepowodzenie terapii wychwytywano bardzo wcześnie i tym samym szybko wprowadzano odpowiednie leczenie [120].

Najdłuższy, bo wynoszący 61,6 miesiąca, okres obserwacji po RFA podaje Levinson. Badał wyniki leczenia guzów w jedynej nerce u 31 chorych. Podczas tej pracy możliwe było ocenienie długości przeżycia. Niezależne od choroby 5-letnie przeżycie wyniosło 71% (22 pacjentów), wolne od wznowy przeżycie – 90,3% (28 pacjentów). W tej pracy też szczególnie dobrze widać, że RFA przynosi wyraźną korzyść w zachowaniu funkcji nerek [106].

Wyniki w badanej przez nas grupie, podobnie jak w większości opracowań, podawane są w oparciu o wyniki badań obrazowych. Niektórzy autorzy starają się jednak uzyskać mikroskopowe potwierdzenie skuteczności metody.

Rendon podał wyniki leczenia 10 chorych, z których u 4 wykonano nefrektomię zaraz po RFA, a u 6 po 7 dniach od zabiegu. Zabieg termoablacji wykonywano przy pomocy aparatu typu LeVeen o mocy 100 W. Średni czas leczenia wynosił co prawda 17 minut 15 sekund, ale w 5 przypadkach był krótszy niż 9 minut. W grupie operowanej zaraz po termoablacji w badaniu próbek guza pod mikroskopem za pomocą rutynowego barwienia eozyną i hematoksyliną nie można było ocenić, czy zmiany w komórkach są rzeczywiście śmiertelne. W grupie 6 chorych z odroczoną operacją powtórzono badanie TK z kontrastem tuż przed nefrektomią. W jednym przypadku stwierdzono przetrwały fragment znajdujący się tuż obok żyły nerkowej i dający wzmacnienie kontrastowe. W tym przypadku, jak i w dwóch innych, u których nie stwierdzono wzmacnienia kontrastowego, patolog opisał przetrwanie 5–10% żywej tkani guza w peryferyjnej strefie martwicy koagulacyjnej [167]. Grupa badana przedstawiona w tej pracy była mała, ale uzyskany zły wynik leczenia jest często przytaczany przez przeciwników stosowania termoablacji.

W innej pracy Michaelis opisuje przebieg zabiegu termoablacji u 16 chorych z guzami nerek o średnicy od 1,5 cm do 3,5 cm, z użyciem aparatu o mocy 110 W. Średni czas zabiegu wynosił 9,1 minuty. Tuż po zakończeniu sesji RFA nerki były usuwane i badane. W 4 przypadkach w barwieniu za pomocą diaforezy NADH wykryto pozytywne barwienie, które uznano za dowód niepowodzenia leczenia [137].

Także Matлага opisał wyniki leczenia dodatkowo weryfikowane za pomocą badania mikroskopowego. Wśród 10 chorych poddanych RFA, a następnie nefrektomii zły efekt uzyskano u 2. Jeden miał guz o średnicy 8 cm, a u drugiego podczas zabiegu nie udało się uzyskać odpowiedniej temperatury z powodów technicznych. Czas zabiegu RFA wynosił tylko 12 minut, a moc aparatu – 200 W [119].

Natomiast Park we wspomnianej już wcześniej pracy podał wyniki biopsji uzyskane w rok po zabiegu u chorych, u których nie stwierdzono objawów progresji choroby w TK i w żadnym z 19 przypadków nie stwierdził komórek nowotworowych, co jego zdaniem wskazuje na skuteczność metody i wiarygodność badań obrazowych w kontroli efektów leczenia [151].

Naszym zdaniem brak w 100% histologicznie potwierdzonej pewności co do radykalności wykonanego zabiegu jest niewątpliwie istotną wadą metod typu termoablacja – w porównaniu z chirurgią. W związku z tym szczególnie doniesienia o wykazaniu obecności komórek nowotworu w materiale pobranym z guza po zabiegu, gdy badanie TK nie wykazywało wznowy, należy traktować bardzo poważnie.

Jednak mimo istnienia pewnych wątpliwości wydaje się, że badania obrazowe są z konieczności najlepszym wyjściem, gdyż opierając kontrolę na biopsji, należy brać pod uwagę, oprócz jej znanych trudności interpretacyjnych, konieczność trafienia często w mały fragment guza w celu potwierdzenia obecności wznowy, co jest ogromnym problemem, zwłaszcza w przypadkach braku ewidentnych cech progresji choroby w TK. Problem oceny skuteczności powoduje, że według większości autorów najważniejsze jest przestrzeganie częstych i regularnych kontroli chorych po zabiegu. Umożliwia to wykrycie ewentualnej wznowy wystarczająco wcześnie, aby uzupełnić leczenie, szczególnie że dane z piśmiennictwa potwierdzają bardzo małe niebezpieczeństwo wystąpienia przerzutów odległych.

Innym niezwykle ważnym zagadnieniem jest, naszym zdaniem, określenie miejsca, w którym stwierdza się ewentualną wznowę. Pojawienie się doniesień o obecności żywych komórek nowotworu z centrum strefy poddanej termoablacji, czyli istnienie wspomnianego już tzw. „skipping effect”, powoduje, że metodę RFA nadal uważa się za wymagającą jeszcze wnikliwych badań przed zastosowaniem na szerszą skalę, np. w populacji chorych w dobrym stanie, u których stwierdzono niewielki guz w jednej z dwóch nerek. Klingler, twórca terminu „skipping effect”, oparł się na badaniu 17 chorych, u których wykonano termoablacje podczas operacji laparoskopowych. Leczono guzy o średnicy mniejszej niż 4 cm za pomocą aparatu RITA o mocy 150 W. Średni czas zabiegu termoablacji wynosił 39 minut. Wszystkie guzy po RFA zostały następnie laparoskopowo usunięte i poddane analizie histologicznej. Średni okres od zakończenia termoablacji do usunięcia guza wynosił 25 minut. Analizę oparto na barwieniu preparatów eozyną i hematoksyliną oraz opisywaną wcześniej metodą z użyciem diaforazy NADH, która jest przez wielu badaczy uważana jako niedostatecznie wiarygodna. U 4 chorych stwierdzono obszary, które określono jako przetrwałe fragmenty guza. W 2 przypadkach guzy były bardzo mocno unaczynione, a w 2 charakteryzowały się bardzo niejednorodną strukturą z licznymi przegrodami, co autor przyjął za możliwą przyczynę złego efektu zabiegu. Jednak najistotniejszą informacją uzyskaną z tej pracy jest to, że wspomniane obszary barwiące się jak żywa tkanka nie były zlokalizowane przy brzegu zmiany, ale były rozrzucone wśród obszarów martwicy guza. Wytlumaczeniem takiej sytuacji może być wada metody, podczas której w niektórych sytuacjach przepływ prądu i tym samym rozchodzenie się ciepła może być na tyle zaburzone, że prowadzi do pozostawiania przetrwałych skupisk żywych komórek nowotworowych [82].

Ta niedoskonałość RFA jest podnoszona przez krytyków termoablacji i musi być brana pod uwagę w dalszych badaniach nad tą metodą. W naszym materiale w celu odniesienia się do tego problemu dokonano dwóch analiz.

Po pierwsze wszystkie wyniki TK, w których stwierdzono przetrwanie obszaru wzmocnienia kontrastowego, zostały przeanalizowane pod kontem lokalizacji tego obszaru. U wszystkich wznowa była zlokalizowana przy brzegu guza.

Drugi etap polegał na badaniu mikroskopowym 4 guzów usuniętych po nieudanym zabiegu RFA. Badanie wykonano po 4 miesiącach od zabiegu, czyli miało ono pewną przewagę nad badaniem Klingera, w którym oceniano zmiany za pomocą testu diaforazy i do tego w bardzo krótkim czasie po leczeniu, kiedy to efekt termicznego uszkodzenia tkanki mógł być jeszcze niezakończony. We wszystkich przypadkach zbadanych przez nas pod mikroskopem stwierdzono jednorodny obszar zachowanego nowotworu, znajdujący się na brzegu leczonego guza, co można wytlumaczyć np. niedostateczną precyzją wkłucia igły.

5.1.4. Powikłania

Mała inwazyjność termoablacji polega przede wszystkim na występowaniu niewielkiej ilości powikłań wynoszącej około 2% komplikacji istotnych klinicznie i około 8% wszystkich zarejestrowanych [48].

Rhim przedstawił drobiazgowy podział powikłań, a mianowicie wyróżnił powikłania:

1. Związane z nakluciem nerki, jak: krwawienie, infekcje, rozsiew guza, pneumothorax.
2. Specyficzne dla termoablacji, jak: uszkodzenie ciepłem struktur nerki obok guza lub innych narządów przylegających do nerki (w tym nerwów), oparzenia skóry od elektrod biernych.
3. Niepowodzenia leczenia nowotworu, które trudno nazwać powikłaniami i które zostaną omówione w wynikach leczenia [170].

5.1.4.1. Powikłania związane z wkłuciem elektrody

Powikłania związane z wkłuciem igłowej elektrody do nerki są w zasadzie podobne do powikłań po biopsji nerki, gdzie ból w okolicy wkłucia wymaga podawania leków u 4% chorych, a krwawienie mające swoje odbicie w wynikach badań występuje w około 1% przypadków. Najpoważniejszym i najczęstszym powikłaniem mogącym wystąpić już bezpośrednio po zabiegu jest krwawienie z naczynia, które zostało uszkodzone podczas termoablacji albo przez naklucie, albo w wyniku uszkodzenia termicznego. Co prawda sama natura zabiegu polegająca na koagulacji i tym samym zamknięciu naczyń wokół igły zapewnia przed wystąpieniem tego powikłania, ale czasami naczynie może nie

ulec całkowitemu zamknięciu ze względu za swoją średnicę lub położenie na skraju leczonej strefy. Dlatego wszystkich chorych poddanych termoablacji należy po zabiegu przez 24 godziny monitorować, wykonując morfologię krwi i USG. W wypadku stwierdzenia obniżenia parametrów krwi po zabiegu, wystąpienia klinicznych objawów utraty krwi lub utrzymywania się krwiomocz po wyżej 12 godzin, należy wykonać badanie TK. Niektórzy badacze donoszą w swych pracach, że wykonywali TK dopiero w kilka dni po zabiegu i w niektórych przypadkach uwidaczniało ono drobne krwiaki bez znaczenia klinicznego. Jednak czasami może dojść do powstania krwiaka dużego rozmiaru lub – przy jednoczesnym uszkodzeniu układu kielichowo-moczowodowego – do moczo-krwiaka lub krwiomocz. Powikłania te wymagają interwencji chirurgicznej, wybiórczej embolizacji krwawiącego naczynia, drenażu dróg moczowych lub przynajmniej pozostawienia chorego na dłuższy czas w szpitalu i poddania ich bacznej obserwacji. Tego rodzaju przypadki najczęściej mają miejsce przy leczeniu zmian położonych blisko wnęki nerki [20, 152, 208].

W naszym materiale badawczym w 2 przypadkach doszło do krwawienia leczonego guza znajdującego się w części centralnej nerki. W jednym – w pierwszej dobie po zabiegu stwierdzono masywny krwiomocz, który przebiegał z obniżeniem parametrów krwi i pogorszeniem stanu ogólnego. Chorą poddano w trybie ostrym embolizacji gałęzi tętnicy nerkowej, co pozwoliło na opanowanie krwawienia i poprawę stanu ogólnego. W drugim przypadku, podczas wykonywanego w pierwszej dobie po zabiegu kontrolnego badania USG, stwierdzono wystąpienie dużego krwiaka o wymiarach 5 na 4 cm zlokalizowanego wokół nerki. Nie odbiło się to ani na stanie ogólnym chorego, ani na parametrach krwi, więc został jedynie poddany obserwacji. Krwiak uległ resorpcji po około 6 tygodniach. W 4 innych przypadkach stwierdzono niewielkie krwiaki o średnicy poniżej 2 cm nie wymagające leczenia.

W celu zapobiegania wystąpieniu podobnych powikłań krwotocznych konieczne jest wcześniejsze badanie stanu krzepliwości oraz dokładne określenie przed i podczas zabiegu położenia guza w stosunku do dużych naczyń. Dlatego zaleca się przeprowadzanie trudniejszych zabiegów RFA pod kontrolą TK lub w trakcie operacji [191]. Pomocne może też być badanie USG z przystawką dopplerowską, co pozwala na lokalizację większych naczyń znajdujących się w pobliżu guza i modyfikowanie przebiegu zabiegu [192].

Kolejnym rodzajem powikłań związanym z wkłuciem elektrody do nerki mogą być stany infekcyjne. Sterylna technika nakłucia zmniejsza prawdopodobieństwo wprowadzenia bakterii z zewnątrz. Z obserwacji wynika, że największe ryzyko zakażenia związane jest z obecnością bakterii w leczonej nerce. Dlatego szczególnej ostrożności wymaga leczenie zmian pozapalnych w nerkach i przy obecności zastoju w układzie kielichowo-miedniczkowym (UKM). Większe prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji istnieje u chorych z obniżoną odpornością, do których należą osoby starsze i obciążone np. cukrzycą [163]. Dlatego szczególnie w tej grupie ważne jest profilaktyczne podawanie antybio-

tyku. Z naszej obserwacji wynika jednak, że powikłania infekcyjne występują po termoablacji stosunkowo rzadko, a podwyższenie temperatury po zabiegu jest najczęściej reakcją organizmu na sam zabieg. Carafiello podaje nawet, że u niektórych pacjentów po RFA mogą występować objawy – tzw. „post-RFA syndrome” – przypominające objawy po embolizacji tętnicy nerkowej, najpewniej spowodowane właśnie martwicą tkanek guza. Na ogół nie wymagają interwencji i wydaje się, że są dużo mniej nasilone niż w wypadku leczenia zmian w wątrobie [21].

Trzecim typem komplikacji związanym z nakłuciem nerki jest możliwość rozsiania się nowotworu poprzez kanał wkłucia igły. W tym wypadku znaczenie ma technika wykonywanego zabiegu pozwalająca na precyzyjne wkłucie igły przy pierwszej próbie. Istnieje też pewien problem związany z pobraniem materiału do badania. Należy dążyć, aby kanał biopsjny pokrywał się z kanałem wprowadzenia elektrody leczącej. Jednakże można stwierdzić, że częstość rozsiewu nowotworu tą drogą jest bardzo niska [196]. Podstawowym sposobem zapobiegania jego wystąpieniu jest usuwanie igły po zabiegu przy zachowanej wysokiej temperaturze w celu koagulacji kanału wkłucia. Należy jednak uważać, aby nie koagulować tkanki podskórnej i skóry, gdyż prowadzi to do powstawania bólów i blizn.

W celu ograniczenia ryzyka rozsiewu nowotworu podczas RFA de Baere zaproponował bardzo ciekawą technikę polegającą na wprowadzeniu do guza grubszej igły i wykorzystaniu jej do pobrania biopsji, a następnie do wprowadzenia przez nią igły RFA. Daje to możliwość precyzyjnego skoagulowania kanału wkłucia pod koniec zabiegu [34]. W wypadku stosowania zabiegu termoablacji podczas operacji otwartej lub laparoskopowej zachodzi również niebezpieczeństwo rozsiania nowotworu poza nerkę np. do otrzewnej z kroplą krwi. Krambeck opisuje taki pojedynczy przypadek, jaki wystąpił po wielokrotnych nakłuciach podczas zabiegu usuwania mnogich guzów nerki [87].

Wydaje się, że kluczowe znaczenia ma także ścisłe przestrzeganie przez pacjenta terminów wizyt i badań kontrolnych, gdyż pozwala to na wczesne wykrycie ewentualnego wszczepienia się komórek nowotworowych w okolice kanału wkłucia, a co za tym idzie skuteczne leczenie chorego. Mayo-Smith opisał przypadek wystąpienia przerzutu raka w miejscu wkłucia igły po RFA. Wykryta wcześnie zmiana miała tylko 5 mm średnicy i została skutecznie chirurgicznie wycięta. Autor podkreślił, że zaburzenia przepływu prądu podczas zabiegu mogą zwiększać ryzyko wszczepienia nowotworu w linii wkłucia [120].

Czwartym rzadko wspominanym w piśmiennictwie powikłaniem związanym z przezskórny wprowadzaniem elektrody może być wystąpienia odmy opłucnowej. Należy zwracać uwagę na taką możliwość, zwłaszcza podczas leczenia zmian w górnym biegunie nerki [170].

5.1.4.2. Powikłania spowodowane uszkodzeniem cieplnym

Istotnym zagrożeniem związanym z mechanizmem działania termoablacji jest możliwość termicznego uszkodzenia struktur znajdujących się w pobliżu elektrody czynnej. Ma to niewątpliwie związek z ograniczoną kontrolą nad zasięgiem działania metody, zwłaszcza przy użyciu USG do monitorowania przebiegu zabiegu. Uszkodzenie może dotyczyć nerwów podżebrowych lub położonych na powierzchni mięśnia lędźwiowo-biodrowego, co zwłaszcza przy leczeniu zmian w biegunie dolnym grozi wystąpieniem długotrwałych dolegliwości bólowych i zaburzeń podczas zginania stawu biodrowego [48]. Poważniejszym powikłaniem jest uszkodzenie układu kielichowo-moczowodowego i zaciek moczu. Odległą konsekwencją takiego oparzenia może być zwężenie moczowodu. Oczywiście ryzyko powikłania zależy od umiejscowienia leczonej zmiany. W związku z tym najważniejsze jest przewidywanie przed zabiegiem możliwości wystąpienia tego rodzaju powikłania, odpowiednie korygowanie miejsca wkładu i czasu trwania RFA – w zależności od sytuacji i indywidualnego leczonego przypadku [213].

W naszym materiale powikłania związane z uszkodzeniem układu kielichowo-moczowodowego miały miejsce w trzech przypadkach. Wszystkie wystąpiły podczas leczenia guzów położonych centralnie i wymagały dalszego leczenia polegającego na odprowadzeniu moczu z nerki. W dwóch z nich konieczne było operacyjne leczenie powstałego zwężenia moczowodu, co stanowiło dodatkowe utrudnienie, ponieważ dotyczyło jedynej nerki.

Metodą ograniczenia niekorzystnych skutków działania ciepła przy termoablacji zmian położonych we wnęce nerki jest zaproponowane przez Parka tzw. powolne grzanie (*slow boil*). Opisał on przypadek 27-letniego chorego z zespołem VHL i stwierdzonym guzem nowotworowym w nerce. Obydwie nerki były już wcześniej częściowo usunięte z powodu nowotworu. Zmiana miała 2 cm średnicy i znajdowała się w bezpośrednim sąsiedztwie wnęki. Aby zapobiec powikłaniom, zabieg wykonano pod kontrolą TK, obserwując powstawanie strefy martwicy, oraz starano się nie przekraczać temperatury 80°C. Uzyskano zniszczenie guza potwierdzone po 6 miesiącach w badaniu TK. Oczywiście, zmniejszenie temperatury może zwiększać prawdopodobieństwo braku radykalności zabiegu i wówczas chorzy będą wymagali szczególnej dokładnej kontroli, ale spotyka się coraz więcej doniesień na temat możliwości powtórzenia zabiegu po pewnym czasie – w razie stwierdzonego braku radykalności – również przy zachowaniu zasady *slow boil* [149]. Wydaje się, że ma ona szczególne zastosowanie w sytuacji leczenia guza w jedynej nerce, kiedy to uszkodzenie narządów wnęki nerki może mieć konsekwencje w postaci znaczącego upośledzenia jej pracy [74, 114, 213]. Skutecznym sposobem zapobiegania uszkodzeniu struktur wnęki jest, przy centralnie położonym guzie, podawanie do międniczki poprzez cewnik moczowodowy płynu chłodzącego nieprzewodzącego prądu, np. dextrozy [117, 195]. Możliwym rozwiązaniem w tak położonych guzach jest także

wykonywanie zabiegów „na otwarte” lub laparoskopowo, co umożliwia odpreparowanie moczowodu od zmiany, a następnie kontrolowanie miejsca wkłucia. Termoablacje wykonywane w ten sposób wiążą się jednak w wystąpieniem powikłań związanych z samym zabiegiem operacyjnym i zwiększą inwazyjność leczenia [156]. W naszym materiale zalecano je przede wszystkim przy zmianach mnogich lub występujących w jedynej nerce.

W trakcie RFA uszkodzeniu mogą ulec także narządy sąsiednie, szczególnie w przypadku zmian rosnących egzofitycznie. Przypadkowe objęcie termoablacją wątroby czy śledziony nie ma na ogół znaczenia. Opisano jednak przypadki poważnego uszkodzenia jelit, dróg żółciowych i to nawet przy wprowadzaniu igły pod kontrolą TK [213]. Okazało się, że torebka tłuszczowa nerki jest podczas zabiegu RFA naturalnym zabezpieczeniem chroniącym sąsiednie narządy. W związku z tym, aby u szczupłych chorych zredukować ilość powikłań, można – jak podaje kilku autorów – pod kontrolą USG zaaplikować płyn nieelektrolitowy w okolice nerki (tzw. „blanket”), co umożliwia odsunięcie i ochronę sąsiadujących organów. Chen proponuje użycie roztworu wodnego dextrozy, a Farrell – samej wody [25, 43].

Innym specyficzny powikłaniem związany z użyciem energii cieplnej przy termoablacji są poparzenia skóry. Ze względu na dość długi czas trwania zabiegu, a więc i przepływu prądu o dużym natężeniu istnieje niebezpieczeństwo oparzeń w miejscu przyklejenia biernej elektrody. Sumaryczna ilość ciepła wydzielanego przy małej elektrodzie czynnej jest podobna do wydzielanego w okolicy dużej elektrody biernej. Dlatego w celu zmniejszenia nagrzewania się skóry używa się potrójnych elektrod o bardzo dużej powierzchni. Największe ryzyko oparzenia istnieje pod elektrodą położoną najbliżej miejsca operowanego, z tego względu powinna ona być szczególnie starannie przylepiona, a wszystkie najlepszym rozwiązaniem jest umieszczenie wszystkich elektrod w takiej samej odległości od leczonej nerki, np. na obu kończynach [170]. W naszej pracy badawczej poparzenia wystąpiły u 2 chorych i wymagały tylko leczenia zachowawczego, ale zawsze należy pamiętać, że tego rodzaju powikłania mogą świadczyć o zaburzeniach przepływu prądu podczas zabiegu i tym samym wskazują na konieczność dodatkowej kontroli skuteczności zabiegu.

Stwierdzona w naszym materiale ilość powikłań nie odbiega w sposób znaczący od danych z literatury.

Johnson, analizując powikłania po RFA u 133 chorych leczonych w 4 ośrodkach, podaje, że poważne powikłania związane z metodą wystąpiły u 2 chorych (1,5%) i był to zaciek moczu oraz zwężenie moczowodu. Najczęściej chorzy zgłaszały niewielkie problemy, głównie ból w okolicy wkłucia, co miało miejsce w 3,0% przypadków [78]. Gervais, lecząc 85 chorych, stwierdził powikłania u 9%. Były to: krwiak, ropień, ból w okolicy lędźwiowej, uszkodzenie moczowodu, oparzenie skóry. Według autora wszystkie mogły być leczone zachowawczo [48]. W innych pracach dane na temat ilości powikłań kształtuje się podobnie, na poziomie około 10–15%, przy czym powikłania istotne klinicznie

stanowią około jednej piątej tej ilości [1, 22, 59, 127]. Jedynie Weizer opisał doświadczenia z leczenia 24 chorych, z których u 5 doszło do poważnych powikłań, co stanowi 20,8% przypadków i jest wyjątkowo dużą liczbą. U jednego doszło do zwężenia moczowodu, u jednego do krwawienia z tętnicy międzyżebrowej, co wymagało embolizacji, u jednego do powstania krwiaka leczonego zachowawczo i u dwóch z guzami na przedniej powierzchni do wytworzenia się przetok jelitowo-nerkowej i jelitowo-moczowodowej leczonych odpowiednio kolostomią i za pomocą nefrotomii. Autor nie analizuje przyczyn tak wysokiego odsetka powikłań [201].

Wszyscy autorzy podkreślają znaczenie krzywej uczenia w zapobieganiu powikłaniom. Poon przedstawił porównanie wyników pierwszych 50 i kolejnych zabiegów RFA w leczeniu guzów wątroby. Wykazał, że jeżeli chodzi o ilość powikłań i efekt leczenia, to mimo stosunkowo prostej techniki zabiegu, wyniki są znacznie lepsze w miarę zdobywania doświadczenia przez zespół leczący [160].

5.1.5. *Przeżycie i przerzuty*

Jak już wspomniano, w piśmiennictwie istnieje tylko jedna praca przedstawiająca wyniki obserwacji trwającej dłużej niż 5 lat po leczeniu guzów nerek metodą RFA. Czytamy w niej, że specyficzne dla choroby 5-letnie przeżycie wynosiło w grupie badanej liczącej 31 osób 100%, przy ogólnym 5-letnim przeżyciu równym 71% (22 pacjentów). Inne wspomniane już prace, opisujące co prawda wyniki podczas krótszego okresu badania, podają tylko pojedyncze przypadki śmierci z powodu raka nerki [130, 150].

W naszym materiale podczas obserwacji 34-miesięcznej zmarło 7 chorych (11%), z czego tylko jeden z powodu nowotworu nerki. Należy jednak zwrócić uwagę, że był to chory leczony paliatywnie z powodu krwiomoczu i obecnych przerzutów. Dane o przeżyciu i niewielkim zagrożeniu rozsiewem choroby po termoablacji są niewątpliwie argumentem przemawiającym na korzyść metody. Bardzo ważny jest fakt, że przynajmniej na razie kwalifikuje się do leczenia chorych obciążonych, dla których ewentualne uniknięcie inwazyjnego leczenia operacyjnego ma duże znaczenie. Także większa liczba chorych, którzy w okresie obserwacji umierają z innych powodów niż rak nerki, wskazuje na dobry efekt leczenia. Co prawda dobre wyniki mogą częściowo wynikać z dość dobrego rokowania w większości przypadków, zwłaszcza u chorych z mniejszymi nowotworami, ale trzeba pamiętać, że przy braku czynników rokowniczych większość z pacjentów, gdyby nie metody typu termoablacji, byłaby obecnie jednak poddawana operacjom.

5.1.6. Wydolność nerek

Bardzo ważnym aspektem oceny przydatności termoablacji jest jej wpływ na funkcję nerek. Jako metoda oszczędzająca miąższ nerkowy jest często rozwierdzana w przypadku zagrażającej niewydolności nerek lub istnienia guza w jednej nerce. W grupie badanej przeprowadzenie zabiegu RFA nie miało znaczącego wpływu na wydolność nerek. O podobnych wynikach czytamy u wielu innych autorów. Raman porównywał retrospektynie ryzyko wystąpienia niewydolności nerek u chorych poddanych termoablacji oraz częściowej i radykalnej nefrektomii z powodu raka nerki w stadium T1a. Funkcja nerek przed zabiegiem była porównywalna we wszystkich trzech grupach chorych. Podczas obserwacji trwającej 40 miesięcy stwierdzono, że liczba chorych, u których pojawiła się niewydolność nerek, była podobnie niska w grupie leczonych za pomocą RFA i częściowej nefrektomii, natomiast była znacznie wyższa wśród leczonych za pomocą całkowitej nefrektomii [165].

Jacobsohn także oceniał ten aspekt podczas leczenia pojedynczej nerki i stwierdził, że zabieg RFA powoduje bardzo niewielkie obniżenie jej wydolności, które wynosi tylko 9,1% filtracji kłębokowej po 15,3 miesiąca obserwacji [74].

5.1.7. Postępowanie w przypadku wznowy po RFA

Jak wynika z licznych prac dotyczących termoablacji guzów nerek, w pewnym procencie przypadków nie udaje się uzyskać doszczętnego zniszczenia tkanki patologicznej. Większość autorów proponuje więc powtórzenie zabiegu, co przynosi poprawę wyniku. Chorzy, u których mimo tego nie udaje się zniszczyć nowotworu, stają wobec dylematu.

Z jednej strony można u nich rozważyć obserwację, licząc na to, że częściowe skoagulowanie nowotworu spowolni rozwój choroby, w czym pewne znaczenie może mieć pobudzenie układu immunologicznego. Za takim podejściem przemawia także wykonywane po zabiegu regularne badania TK, pozwalające na wczesne i precyzyjne rozpoznanie pojawienia się cech niebezpiecznej progresji nowotworu. Dodatkowo dotyczy to na ogół chorych, u których istnieją istotne przeciwwskazania do leczenia operacyjnego.

Jednak w pewnej części przypadków przebieg kliniczny powoduje, że podjęcie ryzyka chirurgicznego usunięcia guza po nieudanej termoablacji wydaje się uzasadnione. Niektórzy autorzy wskazują, że obecność okołonerkowego zbliżnowacenia po RFA w znaczący sposób utrudnia wykonanie operacji, zwłaszcza polegającej na usunięciu samego guza drogą laparoskopową [86, 143, 193]. W opisanych przez nas 5 przypadkach operacji „na otwarcie” stwierdzono co prawda obecność zwłóknienia wokół nerki, ale nie było ono istotne przy usunięciu całej nerki. Należy także podkreślić, że krótkoterminowe onkologiczne wyniki

leczenia chirurgicznego są dobre, gdyż w większości dotyczą zmian mało zaawansowanych [106].

5.2. Specyficzne zastosowanie RFA

5.2.1. *Leczenie guzów w jedynej nerce*

Obecność guza nerki w jedynej nerce stanowi złożony problem terapeutyczny dla pacjenta i lekarza. Dotyczy to dwóch typów chorych. Jeden to pacjenci z jedną nerką, u których druga albo się nie wykształciła, albo została usunięta z różnych nienowotworowych przyczyn. Druga grupa to pacjenci po nefrektomii z powodu raka nerki. W tym drugim przypadku pacjenci są na ogół ścisłe kontrolowani po pierwszej operacji i z tego względu ewentualne wykrycie zmiany w jedynej pozostałej nerce następuje we wczesnym stadium choroby. W związku z tym duża część tych chorych kwalifikuje się do leczenia nerkooszczędzającego. Niestety, w części przypadków operacyjne wycięcie guza nerki niesie ze sobą zagrożenie powikłaniami, z których jednym z najpoważniejszych jest znaczące upośledzenie wydolności jedynej nerki. Ilość komplikacji związanych z otwartą częściową nefrektomią przy jedynej nerce jest dosyć wysoka i sięgać może nawet 23,4%. Podczas dłuższej obserwacji niewydolność nerek rozwija się w takim przypadku nawet u 27% chorych [52]. W leczeniu laparoskopowym, kiedy dochodzi problem utrzymywania przez dość długi czas niedokrwienia niezbędnego do zabezpieczenia hemostazy, częstość powikłań może być nawet wyższa i osiągnąć 45,5% [54].

Pojawiająca się u niektórych chorych po leczeniu guza jedynej nerki konieczność wdrożenia dializoterapii w znaczący sposób obniża jakość życia i może doprowadzić do wcześniejszej śmierci. Dodatkowo u niektórych pacjentów w starszym wieku współistnieją inne choroby, jak cukrzyca czy nadciśnienie, które także uszkadzają nerki. Powodują one, że rezerwa wydolności nerek jest zmniejszona [52]. W takiej sytuacji niewielkie guzy w jedynej nerce wydają się być jednym z najlepszych wskazań do zastosowania leczenia typu IGTA, jak np. termoablacja [169].

Dodatkowym czynnikiem skłaniającym do podjęcia leczenia jest fakt, że chorzy, którzy w przeszłości stracili pierwszą nerkę z powodu nowotworu, często nie chcą ograniczać swojego leczenia tylko do bacznej obserwacji.

W 2000 r. Hall jako pierwszy w jednej ze swoich prac skoncentrował się na leczeniu za pomocą RFA guza w jedynej nerce. Leczenie było poprzedzone selektywną embolizacją, co oczywiście zwiększało ryzyko dla nerki. Biopsja wykonana 3 miesiące później, jak i badania TK nie wykryły przetrwałych elementów guza [62].

Zagadnienie RFA w jedynej nerce omówił obszernie również Hoffman. W jego opinii leczenie posiada kilka zalet. Zabieg jest technicznie stosunkowo pro-

sty, niebezpieczeństwo powikłań jest akceptowalne, cechuje go skuteczność, którą można zwiększyć przez powtarzanie zabiegu. Autor zaleca po zabiegu ścisłą kontrolę pracy nerki za pomocą klirensu kreatyniny i USG, podkreślając, że ze względu na to, iż zabieg dotyczy jedynej nerki i ewentualne komplikacje, jak moczokrwiak, krwawienie do UKM, czy uszkodzenie moczowodu, mają ogromne znaczenie dla chorego, to może on wymagać szybkiej interwencji, np. dla zapewnienia diurezy. Dodatkowym problemem może być utrudniona kontrola efektu leczenia spowodowana koniecznością obciążania nerki kontrastem podczas badania TK [68].

Jacobsohn przedstawił wyniki leczenia za pomocą termoablacji 100 pacjentów z rakiem nerki w tym 16 z guzem w jedynej nerce. Podaje, że 2 najważniejsze czynniki warunkujące powodzenie zabiegu to wielkość zmiany i jej lokalizacja. Podobnie jak w innych wypadkach najlepsze wyniki uzyskano w leczeniu zmian położonych obwodowo i mających mniej niż 3 cm średnicy [74]. W innym badaniu Raman omówił wyniki leczenia zmian o średnicy 2,6 cm u 16 chorych z jedną nerką. W 2 przypadkach kontrolne TK wykazało zmiany resztkowe. W jednym przypadku leczono ją przez powtórne RFA, w drugim wykonano nefrektomię. Dalsze obserwacje trwały średnio 30,7 miesiąca i nie wykazały więcej wznow [165].

Dane uzyskane w badanej przez nas grupie potwierdzają wnioski płynące z piśmiennictwa. W grupie z jedną nerką uzyskano wyleczenie końcowe w 85% przypadków (22 na 27 guzów), bez istotnego upośledzenia wydolności narządu. Wydaje się, że obecność guza o małych rozmiarach w jedynej nerce już teraz jest jednym z głównych, branych w praktyce pod uwagę, wskazań do kwalifikowania chorych do termoablacji.

5.2.2. *Leczeniu guzów typu AML*

Angiomyolipoma (AML) jest łagodnym guzem z rodzaju *hamartoma*, zbudowanym z dojrzałej tkanki tłuszczowej, naczyń krwionośnych i mięśniówka gładkiej. Stanowi około 3% guzów nerek. Wprowadzenie USG i TK do diagnostyki pozwala, że względu na charakterystyczny obraz tkanki tłuszczowej, na rozpoznanie tego guza w większości przypadków (97,5%) bez użycia biopsji. W związku z tym w wypadku istnienia wątpliwości, czy zmiana ma rzeczywiście charakter AML, powinna być traktowana jak rak i usuwana [17]. Większość guzów typu AML przebiega bezobjawowo i może być obserwowana. Leczenie operacyjne zaleca się tylko w przypadkach wystąpienia utrzymujących się dolegliwości bólowych lub krwiomoczu, który czasami może być dosyć gwałtowny i prowadzić do konieczności usunięcia nerki. Czynnikiem prognostycznym jest wielkość guza. W 1986 r. Oesterling przedstawił analizę 602 przypadków AML z literatury i 13 z własnego materiału badawczego. Ustalił, że większość, bo 90% zmian dających objawy, miało powyżej 4 cm średnicy. Guzy mniejsze niż

4 cm tylko w 23% dawały jakiekolwiek objawy [144]. Ewentualne leczenie zmian objawowych powinno spełniać warunek maksymalnie ograniczonej inwazyjności. Zalecana dawniej częściowa nefrektomia wydaje się w wielu przypadkach nieuzasadniona. Obecnie najczęściej zalecanym postępowaniem jest wybiórcza embolizacja gałęzi tętnicy nerkowej, która nie jest jednak pozbawiona ryzyka występowania powikłań i nie zawsze okazuje się skuteczna [84].

Biorąc powyższe fakty pod uwagę, niektórzy autorzy podjęli próbę oceny możliwości leczenia objawowych AML za pomocą przeskórnej termoablacji. Brak powikłań i bardzo dobry efekt miejscowy pozwala wnioskować, że umożliwienie choremu leczenia tak mało inwazyjną metodą ułatwia mu decyzję o poddaniu się zabiegowi. Przyczynić się więc do zmniejszenia liczby pacjentów cierpiących na dolegliwości związane z chorobą oraz narażonych na powiększanie się guza i związane z tym niebezpieczne krwotoki. Poza tym celem leczenia AML za pomocą termoablacji jest skoagulowanie naczyń w guzie, a nie jak w przypadku leczenia raka uzyskanie sterylności onkologicznej, co dla urologa jest znacznym ułatwieniem [123, 161].

W badanej grupie podjęto próbę leczenia pięciu przypadków z bardzo dobrym efektem. Co prawda wskazania do leczenia można uznać za względne u trzech z tych chorych, ale we wszystkich przypadkach udało się osiągnąć pełny sukces bez powikłań. Wydaje się więc, że natura termoablacji polegająca na koagulacji tkanki i zawartych w niej naczyń doskonale współgra z głównym celem leczenia, jakim jest zapobieganiem krwawieniom. Wyniki pozwalają na wyciągnięcie wniosku, że o ile wystąpią wskazania do leczenia tego typu guzów, to termoablacja jest możliwą alternatywą dotychczasowych metod terapii.

5.2.3. *Leczenie paliatywne*

Wydaje się, że dobry efekt uzyskany przez nas w dwóch przypadkach chorych z rozsianą chorobą nowotworową, którzy zgłosili się z powodu nawracającego i istotnego klinicznie krwiomoczu, przemawia za tym, żeby czasami zastosować RFA jako leczenie paliatywne w przypadku większego guza nerki, nie dającego dużych szans na jego kompletne zniszczenie. Metoda wydaje się przydatna po pierwsze ze względu na małą inwazyjność, nawet w porównaniu z embolizacją, oraz na mechanizm działania, w którym koagulacja tkanki doprowadza do zamknięcia naczyń i powstrzymania krwawienia. Poza tym hipotetyczne pobudzenie odpowiedzi immunologicznej organizmu wywołane przez RFA może mieć wpływ na dalszy przebieg choroby. Takie leczenie po raz pierwszy zastosował z pozytywnym skutkiem Wood w 2001 r. u 71-letniego chorego z krwawiącym guzem w jedynej nerce [206]. Jeden z leczonych przez nas w ten sposób przypadków także został opisany w osobnym doniesieniu [124].

5.2.4. *Leczenie wznowy po nefrektomii*

Wznowa w loży po nefrektomii wykonanej z powodu raka nerki występuje w 0,8–3% przypadków. Według piśmiennictwa zalecaną metodą leczenia jest chirurgiczne wycięcie zmiany, co daje 5-letnie przeżycie w 51% przypadków. Niestety, operacja ze względu na zwłóknienia po pierwszym zabiegu i trudności w lokalizacji warstw anatomicznych może być technicznie trudna i wiązać się z istotnym niebezpieczeństwem powikłań [178].

Mając to na względzie, McLaughin zaproponował zastosowanie termoablacji pod kontrolą TK do zniszczenia zmiany, która wystąpiła u 61-letniego mężczyzny w 52 miesiącu po nefrektomii z powodu raka. Zabieg przebiegł bez powikłań i kontrolne badania wykonane w 16 miesięcy potem wykazały brak wzmacnienia kontrastowego guza, co uznano za dowód wyleczenia [134]. Podobny przypadek leczono w naszej grupie. Pacjent Z.A. w wieku 81 lat zgłosił się z powodu wznowy o średnicy 35 mm w loży po nefrektomii wykonanej 53 miesiące wcześniej z powodu raka nerki. Pół roku przed zgłoszeniem się przeszedł próbę chirurgicznego usunięcia zmiany, która okazała się nieradykalna. Ze względu na pogorszenie się stanu zdrowia chorego, nie został on zakwalifikowany do kolejnej próby leczenia operacyjnego. Termoablację wykonano pod kontrolą USG. Zabieg trwał 30 minut. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, w obserwacji 18-miesięcznej nie stwierdzono cech wzmacnienia w leczonej okolicy. Uzyskany wynik wymaga potwierdzenia w innych pracach, ale prostota i mała inwazyjność zabiegu są niezaprzeczalnymi argumentami na rzecz rozważenia RFA jako alternatywy chirurgii w trudnych przypadkach miejscowej wznowy guza nerki po nefrektomii.

5.2.5. *Zastosowanie RFA w dostępie „na otwarcie” i laparoskopowo*

Idealnym sposobem zastosowania technik niszczenia guza w rodzaju termoablacji jest przezskórne umieszczenie elektrody w guzie z użyciem metod obrazowania. W większości przypadków wykorzystuje się do tego USG lub TK. Jednak wydaje się, że w niektórych sytuacjach zabieg RFA korzystniej jest wykonać po uwidoczeniu guza podczas operacji „na otwarcie” lub podczas zabiegu laparoskopowego. Zabieg traci swą główną zaletę – minimalną inwazyjność – ale według dość licznych opracowań ma uzasadnienie w przypadkach zmian mnogich, w których wykonanie jednej termoablacji może zaburzyć obraz potrzebny do wykonania kolejnych wkłuć elektrody oraz w trudnych przypadkach guzów zlokalizowanych blisko wnęki lub narządów sąsiednich [31, 138, 149].

W tych sytuacjach metoda nadal pozwala zniszczyć zmiany nowotworowe przy zachowaniu nerki i dobrej hemostazy.

Carraway przedstawił analizę obecnego stanu wiedzy na temat termoablacji i zaleca przeprowadzanie zabiegu w guzach zlokalizowanych przy wnęce i z

przodu nerki podczas zabiegu laparoskopowego, a w zmianach mnogich na otwartej [22].

W innej pracy Matsumoto skoncentrował się na analizie laparoskopowego wykorzystania RFA. Przedstawia wyniki leczenia 109 pacjentów, uzyskując podczas obserwacji trwającej przez 19,4 miesiąca tylko 1,7% wznowy choroby. Autor podkreśla jednak, że czasami napotyka się na trudności w precyzyjnej lokalizacji zmian, zwłaszcza w przypadku guzów niezmieniających znacząco zarysów nerki i że wtedy pomocne jest wykorzystanie laparoskopowego USG, co rodzi pytanie, czy w swojej istocie zabieg ten różni się znacząco od przeprowadzonego pod kontrolą USG bez otwarcia powłok. Natomiast należy przyznać, że jedną z zalet użycia RFA podczas operacji jest możliwość odsunięcia sąsiednich narządów i tym samym zmniejszenia ryzyka powikłań [127].

Bird, wykonując 36 termoablacji laparoskopowo przy średnim wymiarze guza wynoszącym 31 mm, potwierdził możliwość zniszczenia zmiany przy minimalnym krwawieniu także u chorych bardzo obciążonych [16].

Ciekawe rozwinięcie metody zastosowania RFA „na otwarte” podał Pavlovich. Zaproponował metodę mieszaną. Wykorzystywał RFA jako metodę uzupełniającą przy leczeniu mnogich guzów. Zmiany, które w ocenie operatora znajdowały się w trudnej do resekcji lokalizacji, były po termoablacji pozostawiane, a inne po zniszczeniu usuwane. Osiągnięto bardzo dobre wyniki. Średnia utrata krwi nie przekraczała 100 ml. Autor podkreślił, że często dopiero śródoperacyjnie można precyzyjnie ocenić umiejscowienie guza i podjąć decyzję co do techniki zabiegu. Bardzo korzystna w takim momencie jest możliwość wykorzystania RFA. Dodatkowo podaje, że technika laparoskopowa zapewniała dość dobrą kontrolę miejsca wkładania igły i ewentualne odsunięcie jelit oraz kontrolę kontaktu z dużymi naczyniami, co znacząco pomagało wykonać zabieg [155].

Podobne doświadczenia opisują inni autorzy, którzy przytaczają dobre wyniki wykorzystywania termoablacji podczas zabiegów mnogich guzów, „na otwarte” lub laparoskopowo, w dwojakim sposób: albo jako zasadniczej metody leczniczej, albo pomocniczej służącej tylko do uzyskania hemostazy [9, 75, 215].

Na podstawie naszych obserwacji możemy potwierdzić, że przeprowadzenie zabiegu RFA przy otwarciu jamy brzusznej pacjenta pozwala dokonać zabiegu w trudnych przypadkach, w których precyzyjne wprowadzenie igły byłoby inaczej niemożliwe [126].

5.2.6. Embolizacja i termoablacja

Większość autorów przyznaje, że czynnikiem ograniczającym skuteczność RFA w leczeniu guzów nerek jest ich bogate unaczynienie utrudniające uzyskanie odpowiedniej temperatury ze względu na chłodzenie krwią, która ma temperaturę około 37°C, co jest określone jako *heat sink* lub *cooling effect*. W związku z tym powstał zamysł, żeby zmniejszyć przepływ krwi przez nerkę podczas zabiegu termoablacji za pomocą przejściowego zamknięcia tętnicy i tym samym zwiększyć obszar objęty martwicą. Wcześniej podobna koncepcja była przedmiotem zainteresowania naukowców badających skuteczność RFA w guzach wątroby [62]. Patterson wykazał na wątrobach świńskich, że przy zaklemowaniu tętnicy wątrobowej (manewr Pringle'a) strefa martwicy po RFA jest większa, zwłaszcza przy zabiegach trwających krótko, tj. mniej niż 5 minut [154]. Pojawiły się także prace z dziedziny urologii, które opisują zabieg RFA wykonywany pod kontrolą USG czy TK poprzedzony selektywną embolizacją tętnicy nerowej, lub wykonywany podczas zabiegu „na otwarcie” albo laparoskopowo z wcześniejszym czasowym zamknięciem tętnicy nerowej. Chang wykazał, że przy zamknięciu tętnicy nerowej w nerce świń obszar martwicy po RFA był znacznie większy [24]. Podobne wyniki uzyskał Marcovich [116]. Jednak z drugiej strony Corwin wykonywał laparoskopowe RFA w obu nerkach u 11 świń, przeprowadzając zabieg po jednej stronie przy zaklemowanej tętnicy nerowej, a po drugiej – bez jej zamknięcia. Skuteczność zamknięcia tętnic oceniał za pomocą USG z dopplerem. Zabieg RFA trwał dość długo, średnio 22,6 minut i został wykonany za mocą aparatu o mocy równej 90 W. Okazało się, że zamknięcie tętnicy nie wpłynęło znamiennie na zwiększenie się wymiarów strefy martwicy. Wniosek z tej pracy był następujący: zamknięcie dopływu krwi, czyli zniesienie jej chłodzącego działania, ma wyraźne znaczenie w sytuacjach, gdy krótki czas leczenia, niewielka moc aparatu lub jakieś inne czynniki powodują słabe rozchodzenie się ciepła w strefie termoablacji. W przypadkach dostarczenia wystarczającej ilości ciepła do tkanek wyeliminowanie dopływu krwi ma mniejsze znaczenie, ograniczone głównie do sąsiedztwa dużych naczyń [30].

Wykorzystując te doświadczenia, Hoffman opisał metodę leczenia guzów mniejszych niż 3 cm w pojedynczej nerce, polegającą na tym, że dzień wcześniej przed zabiegiem wykonał superselektywną embolizacją gałęzi tętnicy nerowej za pomocą jodynowanego oleju (widocznego w TK), a dopiero później dokonywał zabiegu RFA pod kontrolą TK [68]. Pewne wątpliwości budzi w tym wypadku fakt, że sama embolizacja może powodować uszkodzenie nerki, więc stosowanie jej zwłaszcza w pojedynczych nerkach znacznie zwiększa inwazyjność metody. W naszej grupie zabieg RFA poprzedzono embolizacją u jednego chorego, który zgłosił się z powodu krwiomoczku i zmianami przerzutowymi w płucach z guzem o średnicy $60 \times 57 \times 54$ mm przy zdrowej nerce po drugiej stronie. Pacjent nie został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego z powodu niewydolności krażenia i poważnej niewydolności oddechowej. Wykonana naj-

pierw embolizacja tętnicy nerkowej nie doprowadziła do zatrzymania klinicznie istotnego krwiomoczu. W związku z tym chorego zakwalifikowano do RFA w znieczulieniu podpajęczynówkowym. Zabieg trwał 36 minut przy kilkukrotnym przemieszczaniu elektrody. Leczenie spowodowało zatrzymanie krwiomoczu w pierwszej dobie po zabiegu. Chory został wypisany w stanie dość dobrym. Badanie TK wykonane po trzech miesiącach wykazało przetrwanie obszarów wzmacnienia na obrzeżach guza. Chorego skierowano do opieki paliatywnej. Obserwacja trwająca 50 miesięcy dosyć zaskakująco nie wykazała powiększania się guza, a jedynie powolny postęp zmian przerzutowych w płucach.

Embolizacja jest również wykorzystywana w leczeniu za pomocą termoablacji do zaopatrzywania masywnego krwawienia spowodowanego uszkodzeniem naczyń nerkowych podczas wprowadzania elektrody lub podczas samego grzania. Zabieg polega na wykonaniu arteriografii i po zlokalizowaniu miejsca uszkodzenia na zamknięciu go za pomocą odpowiedniego materiału (zawiesina kawałków hemostatycznej gąbki żelatynowej – Spongostan, klej cyjanoakrylowy, spirala metalowa). Jest to technika znana w urologii od wielu lat i najczęściej znajdująca zastosowanie w przypadku dużych krwawiących guzów nerek lub krwawień po przeskórnym leczeniu kamicy nerkowej. Jej skuteczność ocenia się według Kotharyego na około 70%. Najczęstszym powikłaniem jest tzw. zespół poembolizacyjny występujący u 74% chorych i charakteryzujący się bólem i objawami pseudogrypowymi [84, 180]. W leczonym przez nas przypadku embolizacja doprowadziła do natychmiastowego zatrzymania krwawienia po termoablacji i ustabilizowania się stanu chorej.

5.3. Badania eksperymentalne

5.3.1. *Eksperiment dotyczący oceny żywotności komórek po termoablacji*

Planując badania, spodziewaliśmy się, że w materiale pochodząącym z obszaru guza poddanego termoablacji zostanie wyizolowana populacja komórek raka nerki o zachowanej morfologii, ale z niewidocznym w mikroskopie, nieodwracalnym uszkodzeniem, które będzie można wykryć za pomocą reakcji enzymatycznych. Spodziewano się, że odsetek uszkodzonych komórek będzie się zmniejszał w miarę oddalania się od centrum termoablacji. Planowano w ten sposób w późniejszym okresie dokonać „mapowania” zasięgu działania RFA w guzach w zależności od różnych czynników, jak czas zabiegu, czy ewentualne zamknięcie światła tętnicy nerkowej.

Nie opisano dotąd żadnej pracy badawczej, która by zrealizowała takie założenie i nie mamy jak dotąd wiarygodnych wskazówek, co do przewidywania, jakiej wielkości guzy nerek możemy leczyć przy danym typie elektrody, morfo-

logii zmiany i czasu oraz przebiegu leczenia. W związku z tym nie istnieje standardowy schemat przeprowadzenia termoablacji i nie umiemy powiedzieć, czy ewentualne niepowodzenie jest zależne od wady samej metody, czy tylko od niespełnienia koniecznych warunków przy wykonywaniu zabiegu. Brak wiedzy empirycznej na temat efektów zabiegu RFA w tkance guzów nerek u ludzi powoduje też trudności w porównywaniu efektów leczenia uzyskiwanych przez różnych badaczy. Zaplanowane przez nas „mapowanie” obszaru guza poddane- go termoablacji jest możliwe tylko w wypadku przeprowadzenia RFA podczas zabiegu usuwania nerki wraz z guzem. Guz jest wtedy pobierany w kilkudziesiąt minut po termoablacji i jego komórki mogą być badane, czy zostały nieodwra- calnie uszkodzone, czy nie. Niestety, na podstawie naszych badań i wyników uzyskanych z piśmiennictwa wydaje się, że procesy następujące po uszkadzają- cym komórki zadziałaniu bodźca cieplnego przebiegają powoli, podobnie jak to ma miejsce przy oparzeniach skóry. Pobrane tuż po termoablacji komórki są albo kompletnie spalone, albo – jeżeli znajdują się trochę dalej od źródła ciepła – nie można ustalić, czy w warunkach normalnych uległyby powolnej martwicy, czy przetrwałyby. Enzymatyczne metody oceny ich żywotności, czy to test diaforazy NADH, czy jodku propidyny, nie pozwalają na wiarygodne przewidywanie zasięgu powstania martwicy. Jedynym teoretycznym wyjściem byłoby usuwanie nerki kilka dni po RFA, ale wymagałoby to narażenia chorego na dwa zabiegi i jest niemożliwe z powodów etycznych. W związku z powyż- szym zarówno w termoablacji, jak i w innych metodach typu IGTA jesteśmy skazani na opracowywanie schematów leczenia na podstawie obserwacji kli- nicznych z wykorzystaniem badań obrazowych, ewentualnie przy pomocniczym wykorzystaniu biopsji [4, 92, 139].

5.3.2. Wpływ termoablacji na układ immunologiczny

W literaturze dotyczącej RFA pojawiły się doniesienia, że termoablacja u pacjentów z guzami wątroby oprócz miejscowej martwicy komórek nowotwo- rowych powoduje również pobudzenie specyficznej odpowiedzi zapalnej i im- munologicznej. Postawiono hipotezę, że podczas miejscowej destrukcji komórek nowotworowych uwalnia się znaczna ilość抗原ów nowotworowych, które mogą być wychwytywane przez komórki układu odpornościowego (komórki dendrytyczne, makrofagi), a dalsza prezentacja tych抗原ów może prowadzić do indukcji specyficznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Komórki dendrytyczne miałyby prezentować przetworzone抗原y nowotworowe limfocytom pomocniczym T (T-helper), a te z kolei, za pomocą produkowanych cytokin – IFN- γ (interferon- γ) oraz IL-2 interleukin-2) – aktywować odpowiednie komórki efektorowe – cytotoksyczne komórki T (T-cytotoxic cells), komórki NK (*natu- ral killer cells*) oraz makrofagi, które mają bezpośrednie działanie przeciwnowo- tworowe [13, 64, 173].

Wissniowski w 2003 r. wykazał, że wykonanie termoablacji guzów wątroby u królików powoduje miejscową infiltrację neutrofili oraz komórek limfoplazmatycznych wokół strefy martwicy. Naciek ten zwiększał się proporcjonalnie do upływającego czasu po dokonanym zabiegu. Trzy tygodnie od termoablacji autor stwierdził obecność limfocytów CD3+ nie tylko na granicy normalnej tkanki i tkanki guza, ale i bezpośrednio pomiędzy uszkodzonymi komórkami nowotworowymi. Co ciekawe, u zwierząt z chorobą rozsianą, po termoablacji guza pierwotnego w wątrobie ogniska przerzutowe w otrzewnej i płucach uległy w 50% martwicy z silną reakcją zapalną. Ten sam autor badał proliferację *in vitro* limfocytów T wyizolowanych z krwi obwodowej zwierząt po termoablacji i stwierdził ich zwiększoną odpowiedź na lizaty z komórek guza pierwotnego w porównaniu z limfocytami wyizolowanymi przed zabiegiem, co może świadczyć o rozwinięciu się nowotworowo specyficznej odpowiedzi immunologicznej [204].

Zerbini, badając efekt po RFA nieoperacyjnych guzów wątroby u ludzi, stwierdził zwiększoną aktywację limfocytów T krwi obwodowej za pomocą lizatów z autologicznych komórek guza (przed zabiegiem u 7 z 20 pacjentów i w 4 tygodnie po termoablacji – u 16 z 20 pacjentów). Oprócz tego wykazał, że odpowiedź immunologiczna jest związana głównie z aktywacją limfocytów CD4+, a tylko u niektórych chorych z aktywacją limfocytów CD8+. Z drugiej jednak strony immunofenotypizacja krwi obwodowej wykazała statystycznie znamienne wzrost komórek NK, podczas gdy inne subpopulacje limfocytów pozostawały na niezmienionym poziomie. Także Zebrini opisał doświadczenie, w którym monocyty (monocyte-derived dendritic cells) pobrane od chorych na raka wątroby poddał aktywizującemu działaniu GM-CSF i IL-4, a następnie inkubował z niezmienionymi komórkami wątroby, komórkami raka wątroby poddanego RFA lub komórkami raka niepoddanego RFA. Stwierdzono, że lizat z komórek poddanych RFA ma znamienne większą zdolność do wywołania dojrzewania aktywowanych monocytów i komórek dendrytycznych. W drugim etapie badano zdolność tego lizatu do aktywowania odpowiedzi specyficznych limfocytów T. I tutaj także stwierdzono znamienne większą zdolność do stymulacji limfocytów T przez komórki raka wcześniej poddanego RFA. Ciekawe było także, że ten efekt utrzymywał się długo, gdyż jak wykazał kolejny etap eksperymentu, limfocyty T po stymulacji lizatem komórek po RFA wykazywały większą aktywność przeciwko komórkom raka wątroby jeszcze po 30 dniach. We wnioskach zasugerował, że możliwy efekt przeciwnowotworowy po RFA polega na tym, że zniszczone komórki nowotworu po RFA uwalniają liczne抗原, co dalej powoduje, że duża ilość komórek dendrytycznych jest przyciągana w to miejsce przez reakcję zapalną, a następnie może mieć z nimi kontakt i tym samym może być aktywowana [216].

Hansler przedstawił podobną pracę, z tym że oprócz chorych z pierwotnym rakiem wątroby do badania zostali włączeni również chorzy z guzami przerzutowymi. Badacze obserwowali 5-krotny wzrost aktywności zarówno limfocytów

CD4+, jak i CD8+ we krwi obwodowej po termoablacji u pacjentów z obu grup. Prócz tego cytotoxiczność limfocytów T krwi obwodowej mierzona wobec allogenicznych komórek nowotworowych była w 4. i 8. tygodniu po zabiegu 300-krotnie większa [65].

Ali przebadał pięciu pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby leczonych metodą RFA. Stwierdził zwiększoną aktywację mieloidalnych komórek dendrytycznych wyizolowanych z krwi obwodowej. Przy dalszej inkubacji komórek dendrytycznych z wyizolowanymi od zdrowego dawcy limfocytami (AMLR – allogenic mixed lymphocyte reaction) stwierdził zwiększoną aktywację tych limfocytów w 7. dobie po zabiegu. Co ciekawe, u pacjentów z rakiem poziom interleukin TNF- α oraz IL-1 β we krwi obwodowej był również podwyższony, co zdaniem autora może świadczyć o aktywacji komórek dendrytycznych we krwi obwodowej przed następną migracją do węzłów chłonnych [2].

Neapolitano przedstawił wyniki badania przeprowadzone u 13 pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby poddanymi RFA. Stwierdzono nacieki limfocytów CD4 w tkankach i ich zwiększoną reakcję przeciwko antygenom nowotworu, co także sugeruje, że RFA stymuluje ich aktywację i przejście do tkanek [141].

Kolejnym ciekawym doniesieniem jest praca den Broka, który rozszerzył analizę o próbę modyfikowania odpowiedzi immunologicznej wywołanej działaniem termoablacji. Na modelu zwierzęcym, używając komórek czerniaka, wykazał, że antygeny uwolnione z uszkodzonych przez RFA komórek nowotworu stymulują odpowiedź immunologiczną. Efekt tej stymulacji był jednak wyraźny, czyli prowadził do uodpornienia na późniejsze wzmocnienie nowotworu, tylko u 20% myszy poddanych RFA. W związku z tym w drugim etapie badań autorzy w celu pobudzenia reakcji immunologicznej zastosowali dodatkowo przeciwciała przeciwko CTLA-4 (cytotoxic-T-lymphocyte antigen-4), co bardzo wzmościło reakcję tak, że była wyraźna u 75% myszy. Stwierdzono statystycznie znamienny wzrost populacji aktywowanych limfocytów CD8, CD4 i stężenie TNF- γ . Reakcja ta była długotrwała i utrzymywała się podczas badania po 70 dniach. We wnioskach autorzy podali, że kombinacja ujawnienia antygenów guza po RFA ze stymulacją obrony immunologicznej może być istotnym czynnikiem wzmożenia obrony organizmu [37, 38].

W naszym badaniu wykazaliśmy, jako pierwsi, zmiany w subpopulacjach limfocytów krwi obwodowej pacjentów po termoablacji raka nerki. We wszystkich przypadkach najbardziej wyraźne zmiany były odnotowane po dwóch tygodniach od zabiegu. Zmiany w subpopulacjach limfocytów CD4+ oraz CD8+ przemawiają bardziej za odpowiedzią typu komórkowego. U połowy chorych ilość komórek aktywowanych była zwiększena w ciągu całego okresu obserwacji [125].

Oczywiście na razie posiadamy tylko wstępne dane i trudno wyciągać z nich wnioski praktyczne co do ewentualnego dodatkowego efektu leczniczego termoablacji na nowotwór o charakterze immunoterapii. Wydaje się jednak, że można

uzasadnić stwierdzenie, iż zabieg RFA wpływa na odpowiedź immunologiczną organizmu. Dalsze prace muszą wyjaśnić, czy ten wpływ jest na tyle istotny, że może mieć znaczenie kliniczne. Zapewne zależy on od wielu czynników, co wymaga dalszych badań. Jednym z nich może być moment, w którym zastosowano leczenie termoablacją. Czy było to w fazie zaawansowanej choroby nowotworowej, jak to ma miejsce w leczenia przerzutów raka do wątroby, czy wcześniej – jak w raku nerki, kiedy RFA stosuje się najczęściej w początkowym okresie choroby, w którym system odpornościowy organizmu funkcjonuje jeszcze sprawnie. Być może ewentualny efekt pomocniczy RFA będzie miał wtedy większe znaczenie w zapobieganiu wznowie i pojawianiu się przerzutów. Poznanie tego zjawiska wymaga dłuższej obserwacji leczonych pacjentów. Kliniczną ilustracją zjawiska pobudzenia odpowiedzi immunologicznej po RFA jest być może przypadek chorej z jedną nerką z potwierdzonym przerzutem do płuc opisany przez Sanchez-Ortiza, w którym doszło do cofnięcia się przerzutu z płuca. W 10 miesięcy po RFA stwierdzono nie tylko brak wzmacniania kontrastowego w badaniu TK w guzie nerki, ale także całkowite zniknięcie dwóch przerzutów do płuc. Analizując dane, wykryto także wzrost procentowy i bezwzględny ilości monocytów we krwi po zabiegu [177].

W piśmiennictwie pojawiają się także prace opisujące nasilenie reakcji humoralnej po zastosowaniu RFA i tak Ng badał wczesną odpowiedź immunologiczną po RFA na modelu zwierzęcym, wykazując, że odpowiedź mierzona za pomocą poziomu TNF-alfa i interleukiny 1-beta w raku wątroby poddanym RFA była znacznie większa niż w kontroli nie poddanej takiemu leczeniu [142].

W obrazie wpływu RFA na układ immunologiczny znaczenie może mieć również wydzielanie białek szoku termicznego (HSP – *heat shock proteins*). Mają one ochronne działanie na komórki i są wydzielane przy wystąpieniu szkodliwego bodźca, jak np. wzrostu temperatury podczas termoablacji. Jak dotąd wiemy między innymi na podstawie pracy Schuelera i Yanga, że RFA stymuluje produkcję HSP. Wykazali oni wzrost obecności HSP 70 i HSP 90 na powierzchni komórek raka wątroby poddanych termoablacji RFA [179, 212]. Z drugiej strony opisanym efektem wzmożonej obecności HSP jest stymulowanie odpowiedzi immunologicznej, czego pośrednim dowodem jest fakt, że w raku nerki mniejsza aktywność HSP 70 na powierzchni komórek nowotworowych koreluje z gorszą prognozą [99].

Pojawiły się natomiast prace opisujące pobudzenie układu immunologicznego w raku nerki po krioablacji, czyli po zabiegu o podobnym cechach jak RFA polegającym na termicznym zniszczeniu guza z pozostawieniem go w tkance i możliwym uwolnieniu抗原ów nowotworowych z rozpadłych komórek nowotworu. Matin wykazał na modelu zwierzęcym, że poddanie krioablacji wszczepionego myszom raka nerki prowadzi do pojawienia się nacieków złożonych z makrofagów, neutrofili i limfocytów CD4 i CD8 wokół martwiczych komórek guza, co zdaniem autorów jest dowodem na pobudzenie odpowiedzi immunologicznej przez krioablację guza [122].

5.4. Porównanie termoablacji z innymi metodami leczenia małych guzów nerek

Jak wspomniano we wstępie, termoablacja jest tylko jedną z kilku metod IGTA – wykorzystujących zniszczenie guza za pomocą energii dostarczonej do niego z zewnątrz pod kontrolą badań obrazowych. Idea ich działania jest podobna, wykazują jednak pewne różnice, które być może doprowadzą do wyselekcjonowania jednej z nich jako najbardziej wartościowej. W związku z tym niezwykle interesujące są prace starające się porównać te techniki między sobą.

Wcześniej należy jednak przypomnieć, że obecnie przyjętym standardem w leczeniu małych guzów nerek jest ich chirurgiczne wycięcie. Wyniki leczenia za pomocą chirurgii są bardzo dobre i pozwalają osiągnąć pięcioletnie specyficzne dla choroby przeżycie na poziomie 90–95%. Przyczyną poszukiwania nowych metod nie jest więc brak skuteczności terapii, ale dążenie do redukcji jej inwazyjności, zwłaszcza w kontekście danych o niewielkim stopniu agresywności dużej części z małych guzów. W związku z tym rezultaty każdej z nowych metod powinny być oceniane w stosunku do leczenia operacyjnego. Najważniejszym parametrem w tym porównaniu jest oczywiście długość ogólnego i specyficznego dla nowotworu wieloletniego przeżycia leczonych chorych, szczególnie ze względu na liczne choroby współistniejące występujące u obecnie kwalifikowanych do IGTA pacjentów. Niestety, na razie nie ma randomizowanych prospektywnych prac z podanym okresem obserwacji trwającej dłużej niż 5 lat. Dodatkowym aspektem oceny wartości metod IGTA jest porównanie ich skuteczności z baczną obserwacją, która jest także nowym obiecującym sposobem postępowania z małymi guzami u chorych starszych i mocno obciążonych innymi chorobami. Większość istniejących prac opiera się, tak jak w naszym przypadku, na ocenie efektu miejscowego jednej z metod. Istnieje jednak kilka prac porównujących IGTA z leczeniem operacyjnym i baczną obserwacją [135].

Nakada w badaniu eksperymentalnym na szczurach potwierdził brak różnicy pomiędzy wynikami termoablacji, krioterapii i nefrektomii w doraźnych wynikach leczenia guzów nerek. Jedynym czynnikiem istotnym w uzyskaniu dobrego wyniku była wielkość guza [140].

Stern dokonał porównania pomiędzy wynikami leczenia 37 chorych po nefrektomii i 40 po RFA przy podobnych wymiarach guza. Podczas obserwacji 3-letniej prawdopodobieństwo braku wznowy raka nerki wyniosło po RFA 93,4 %, a po nefrektomii 95,8% i nie było statystycznie istotnie różne. Autor przyznaje, że do wyciągnięcia ostatecznych wniosków potrzebny jest dłuższy czas obserwacji, ale zauważa, że wyniki obu metod są bardzo dobre, a co więcej, przy prowadzeniu skrupulatnej kontroli w obu grupach wszystkie przypadki wznowy mogły być skutecznie leczone i nie doszło do rozsiewu choroby do innych narządów [188].

Kunkle poddał metaanalizie 84 prace oceniające wyniki leczenia małych guzów nerek T1a (średni wymiar 3,26 cm) za pomocą różnych metod: częściowej resekcji, termoablacji, krioterapii i bacznej obserwacji. Badaniami objęło ponad 8000 przypadków. W wyniku obserwacji każdej z metod, która trwała odpowiednio przez 53, 18, 16 i 33 miesiące, okazało się, że jeżeli chodzi o powstanie przerzutów nie było między nimi znaczącej różnicy. Natomiast jeśli chodzi o wznowę miejscową, to w 3 metodach zabiegowych osiągnięto podobne wyniki [88].

Kutikow w 2009 r. przedstawił podobną analizę obecnie dostępnych metod leczenia, czyli częściowej nefrektomii traktowanej jako obecny złoty standard, metod niszczenia guza pod kontrolą badań obrazowych – IGTA, oraz bacznej obserwacji. Autor starał się odpowiedzieć na pytanie, czy doskonałe wyniki leczenia odnotowywane przynajmniej w krótkiej i średniołudziej obserwacji, są wynikiem skuteczności leczenia, czy też małej agresywności małych guzów. Autor przeprowadził analizę 99 prac opisujących ponad 6 tys. guzów nerek leczonych operacyjnie, za pomocą RFA i obserwowanych. W wynikach okazało się, że RFA i obserwacja wykazały wyższe znamiennie niebezpieczeństwo wznowy, co zdaniem autora powoduje, że na razie te techniki nie powinny być zalecane u zdrowych pacjentów z guzem nerki i zdrową drugą nerką, a jedynie u chorych z czynnikami obniżającymi prognozowaną długość przeżycia lub mających guza w jedynej nerce [91].

Drugim aspektem oceny wyników IGTA jest porównywanie tych metod pomiędzy sobą. Obecnie dysponujemy danymi pozwalającymi porównywać tylko efekty krioablacji i termoablacji.

Goel porównał krioablację wykonaną laparoskopowo i RFA przezskórnie. Podczas obserwacji 3-letniej przeżycie specyficzne dla choroby było w obu metodach równe 98%. Autorzy podają, że częstość wznowy miejscowej po krioablacji wynosiła 4,6%, a po RFA 11,7%, natomiast częstość przerzutów odpowiednio 1,2% i 2,3%. Powyższe wyniki w grupie RFA uległy poprawie przy powtarzaniu zabiegu, co nastąpiło u 8,8% chorych [56].

Kunkle w innej pracy poddał metaanalizie 47 prac przedstawiających wyniki RFA i krioterapii i ustalił, że: przy powtórzeniu zabiegu termoablacji w 8,5%, a krioablacji w 1% progresja miejscowa nastąpiła odpowiednio w 12,9% i 4,5% przypadków, a przerzuły w 1% i 2,5% chorych. Wyniki przeżycia w czasie obserwacji były dla obu metod takie same. Autorzy przyznają, że na gorszy wynik RFA mógł mieć wpływ fakt, że 63% krioterapii było wykonanych za pomocą laparoskopii, a 94% termoablacji przezskórnie [89].

Hegarty porównał RFA i krioablację, uzyskując podobne 3-letnie przeżycie po RFA równe 100% i po krioterapii wynoszące 98%. Dodatkowo po RFA w 11,1% przypadków stwierdzono wznowę, którą najczęściej leczono powtórzeniem zabiegu. Krioterapia nie przyniosła sukcesu w 1,8% i w tym wypadku drugim etapem była nefrektomia [67].

Cadeddu skomentował prace, w których porównywano obie metody i lepsze wyniki efektu miejscowego uzyskano za pomocą krioterapii. Podkreślił, że RFA jest w nich najczęściej wykonywane pod kontrolą USG, a krioterapia pod kontrolą TK lub śródoperacyjnie, czyli z natury rzeczy bardziej precyzyjnie. Podaje, że wyniki RFA pod kontrolą laparoskopową lub TK już za pierwszym razem są lepsze i tak wykonywane zabiegi powinny być brane pod uwagę w badaniach porównawczych [20]. Zwrócił jednak uwagę na istotną zaletę zastosowania RFA pod kontrolą USG, jaką jest prostota i mała inwazyjność tego typu leczenie, która powoduje, że przy dobrej tolerancji powtórzonych zabiegów użycie kontroli USG jest uzasadnione, nawet jeżeli jest związane z mniejszą pierwszorazową skutecznością. Podkreślił także, że wykonywanie krioterapii głównie podczas operacji laparoskopowej, nawet jeżeli jest skuteczne, to nie stanowi rzeczywistego postępu w leczeniu, ponieważ nie redukuje w sposób oczekiwany inwazyjności terapii. Stwierdził również, że ostateczne porównanie tych dwóch metod będzie możliwe dopiero po uzyskaniu danych z randomizowanych, prospektywnych prac o dłuższym okresie obserwacji [22].

Johnson porównał powikłania występujące po zabiegach wykonanych obu metodami, analizując 139 przypadków krioterapii i 133 RFA. Częstość wszystkich, w tym drobnych komplikacji była w obu technikach podobna – wynosiła w każdej 11,2%. Poważniejsze powikłania to obfite krwawienie w krioablacji i dwa uszkodzenia UKM w RFA [78].

W innej pracy Brashears wykazał na modelu zwierzęcym, że RFA niesie ze sobą większe niebezpieczeństwo uszkodzenia układu kielichowo-miedniczkowego niż krioterapia [19].

Analizując omówienia w przedstawionych pracach, uwagę zwraca kluczowy problem – a mianowicie próby wytlumaczenia przyczyn większej ilości progresji miejscowych po termoablacji w stosunku do krioablacji. Badacze opisują, że są dwie sytuacje. Wznowa na brzegu guza i przetrwanie nowotworu w centralnej części zmiany. Odrost nowotworu na obrzeżach zmiany budzi mniejsze obawy, gdyż występuje zarówno po RFA, jak i po krioterapii. Może być spowodowany wieloma czynnikami, jak p. złą kwalifikacją, gdy zmiana jest zbyt duża, niekorzystnym położeniem w pobliżu dużych naczyń lub też nieprawidłowym przebiegiem zabiegu, kiedy trwał zbyt krótko albo igła nie została dostatecznie precyzyjnie wprowadzona. Są to przyczyny, które można wyeliminować i w związku z tym ten typ wznowy nie dyskwalifikuje metody.

Sprawa wygląda nieco inaczej w wypadku stwierdzenia przetrwałej tkanki nowotworu wewnętrz guza, wśród obszarów zniszczonych przez działanie metody. Ten wspomniany powyżej tzw. „skipping effect” może sugerować, że istnieją procesy, które zaburzają przepływ prądu przy RFA i tym samym powstanie wysokich temperatur, a nie występują w metodach wykorzystujących inny mechanizm niszczenia tkanki nowotworowej. Prawdopodobnie może to być zmiana przewodnictwa elektrycznego spowodowana obecnością obszarów torbielowych, martwicy, blizny czy przegród łącznotkankowych.

W niniejszej pracy zwróciliśmy uwagę na wyniki badań obrazowych i mikroskopowych u chorych, u których doszło do zachowania się części guza po zabiegu i na podstawie naszych obserwacji oraz po wnikliwej analizie piśmennictwa wydaje się, że przypadki przetrwania fragmentów guza w środku zmiany po termoablacji można wyeliminować za pomocą dłuższego trwania zabiegu i większej mocy aparatu.

Podsumowując, jak na razie metody typu IGTA, w tym termoablacja, są zalecane raczej pacjentom z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego, z zastrzeżeniem, że chirurgiczne leczenie jest złotym standardem. Nie stwierdzono także ostatecznie, która metod IGTA jest najbardziej wartościowa, chociaż w kilku pracach wskazuje się na pewną przewagę krioterapii [61, 145].

Jednak mimo przedstawionych w literaturze dość ostrożnych zaleceń co do stosowania terapii typu IGTA do leczenia guzów nerek obserwuje się na świecie szybko zwiększającą się liczbę chorych leczonych w ten sposób. Jest to niewątpliwie spowodowane realną potrzebą stworzenia skutecznej metody pozwalającej wyeliminować ten dobrze widoczny w badaniach obrazowych nowotwór bez wykonywania tradycyjnej operacji. Nie bez znaczenia jest też związane z zastosowaniem RFA obniżenie kosztów leczenia [15].

Bardzo ciekawą pracą obrazującą tendencje w podejściu do leczenia guzów nerek jest opracowanie przedstawiające zmiany w sposobie leczenia, jakie już zaszły w jednym z najlepszych ośrodków urologicznych na świecie, w Klinice Urologii w Cleveland w USA. Porównano metody leczenia pacjentów z guzami nerek o średniej wielkości mniejszej niż 4 cm między latami 1994–1996 a 2004–2006. Opracowanie przynosi kilka bardzo interesujących informacji. Po pierwsze liczba przypadków małych guzów nerek leczonych w ciągu jednego roku wzrosła pomiędzy 1994 r. a 2006 r. ponad czterokrotnie. W 2000 r. liczba laparoskopowych nefrektomii przekroczyła liczbę otwartych nefrektomii. W 2005 r. liczba laparoskopowych częściowych nefrektomii przekroczyła liczbę otwartych częściowych nefrektomii. Natomiast, co najważniejsze z punktu widzenia tej pracy, w 2004 r. liczba zabiegów IGTA przekroczyła liczbę otwartych nefrektomii. Analiza zmian zachodzących w metodach leczenia wskazuje na stały wzrost liczby laparoskopowych częściowych nefrektomii i IGTA, a na spadek otwartych radykalnych nefrektomii w tej grupie chorych. Dodatkowo opisano postępujący podział przypadków. Guzy trudniejsze ze zmianami w części centralnej były raczej leczone operacyjnie, natomiast te teoretycznie łatwiejsze kierowano do termoablacji. Informacją bardzo istotną jest, iż zmiany w sposobie leczenia nie zwiększały ilości komplikacji i nie pogorszyły wyników leczenia [199].

W innej pracy Bandi podaje, że leczenie typu IGTA jest obecnie oferowane chorym w 93% akademickich ośrodków urologicznych w USA [19]. Wydaje się więc bardzo prawdopodobne, że w niedalekiej przyszłości tego rodzaju leczenie będzie się upowszechniało i w miarę opracowywania udoskonaleń technicznych będzie znajdowało coraz szersze zastosowanie w nowoczesnej urologii [187].

6. WNIOSKI

1. Dane epidemiologiczne wskazują na potrzebę opracowania nowych mało inwazyjnych metod leczenia małych guzów nerek za pomocą ich przezskórnego niszczenia pod kontrolą badań obrazowych. Jedną z grupy takich możliwych do zastosowania technik jest termoablacja.
2. Termoablacja jest metodą bezpieczną, obarczoną niewielkim niebezpieczeństwem powikłań. Zasadniczym zagadnieniem związanym z jej zastosowaniem jest kontrolowanie zasięgu strefy podlegającej terapii w leczonych tkankach. Potwierdzono, że ilość powikłań nie ulega zwiększeniu przy powtarzaniu zabiegu.
3. Najlepsze wyniki leczenia guzów nerek metodą termoablacji, porównywalne z leczeniem operacyjnym, można uzyskać, kwalifikując do zabiegu guzy zlokalizowane w dolnym biegunie nerki o średnicy mniejszej niż 33 mm lub objętości nie przekraczającej 13 cm^3 . Zabieg przeprowadzony pod kontrolą USG jest najprostszy, ale inne metody monitorowania umieszczenia elektrody w guzie są bardziej precyzyjne. Wydłużenie czasu trwania termoablacji wpływa korzystnie na efekt zabiegu.
4. Ze względu na brak wiarygodnej metody mikroskopowej oceny efektu zabiegu kluczowe znaczenie ma długotrwała kontrola chorych z zastosowaniem badań obrazowych, takich jak TK lub NMR.
5. Badanie USG z dopplerem może być wykorzystywane do kontroli pacjentów po zabiegu jako metoda uzupełniająca.
6. Pobudzenie odporności immunologicznej związane z uwolnieniem抗原ów nowotworowych po zabiegu termoablacji powinno być przedmiotem dalszych badań.
7. Biorąc pod uwagę zarówno dane z piśmiennictwa, jak i zgromadzone własne dane, wydaje się, że termoablacja jest bardzo wartościową metodą leczenia niektórych przypadków guzów nerek, ale wymaga jeszcze dalszej wnikliwej obserwacji, zanim mogłaby być szeroko zalecana w leczeniu chorych z guzem w jednej z dwóch działających nerek, u których nie ma przeciwwskazań do leczenia operacyjnego.

7. STRESZCZENIE

Rak nerki stanowi około 2–3% wszystkich nowotworów u ludzi i stanowi dość istotny problem w urologii onkologicznej. W przeszłości jedyną skuteczną metodą leczenia tego nowotworu było chirurgiczne usunięcie całej nerki wraz z guzem. Rozpowszechnienie się technik diagnostycznych zwiększyło ilość wykrywanych zmian w nerce we wczesnych fazach ich rozwoju i spowodowało dynamiczny rozwój metod leczenia ukierunkowanych na zachowanie jak największej ilości zdrowego miąższa nerki.

Dzięki temu obecnie częściowa nefrektomia stała się uznany sposobem postępowania w przypadku małych guzów nerek. Nie jest to jednak technika pozbawiona komplikacji i w związku z tym nadal trwają badania nad nowymi metodami mogącymi zapewnić redukcję inwazyjności, przy zachowaniu skuteczności leczenia małych guzów nerek.

Pewne nadzieje wiąże się z technikami leczenia, które wykorzystują niszczenie guzów pod kontrolą badań obrazowych bez wykonywania tradycyjnej lub laparoskopowej operacji. Jedną z nich jest termoablacja prądem o częstotliwości radiowej. Polega ona na zniszczeniu guza ciepłem powstały w wyniku przepływy prądu wokół igłowej elektrody wprowadzonej do guza pod kontrolą badań obrazowych. Dane z piśmiennictwa wskazują na dobry krótkoterminowy efekt leczenia, co wydaje się też uzasadniać potrzebę prowadzenie dalszych badań tej metody.

Celem pracy jest kompleksowa ocena zastosowania termoablacji w leczeniu guzów nerek, ze szczególnym uwzględnieniem guzów w stadium T1a i próba określenia czynników wpływających na efekt zabiegu.

Badaniu poddano 61 chorych, u których w Klinice Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2003–2009 leczono ogółem 69 guzów nerek za pomocą termoablacji. U wszystkich chorych występowały istotne klinicznie przeciwwskazania do tradycyjnego zabiegu operacyjnego.

W ocenie klinicznej analizowano następujące aspekty leczenia:

- powikłania,
- efekt miejscowy leczenia,
- zastosowanie badań obrazowych,
- wynik odległy leczenia.

W części eksperymentalnej podjęto próbę oceny:

- żywotności komórek guza w strefie termoablacji z wykorzystaniem cytometrii przepływowej,
- parametrów odpowiedzi immunologicznej organizmu na działanie termoablacji,
- przydatności ultrasonografii z przystawką dopplerowską do oceny efektu termoablacji.

Badanie odbywało się po uzyskaniu zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

Uzyskane wyniki wskazują na dobrą tolerancję leczenia. Istotne klinicznie powikłania wymagające interwencji wystąpiły u 3 chorych (4,8%).

Uzyskano także dość dobry miejscowy wynik leczenia, który w grupie obejmującej także guzy o średnicy większej niż 4 cm, wynosił 65,2%. Dodatkowo ulegał on poprawie przy powtórzeniu zabiegu do 84,8%. Zidentyfikowano kilka czynników mających wpływ na efekt leczenia. Były to: wielkość guza, lokalizacja zmiany w nerce, czas trwania zabiegu i metoda monitorowania położenia elektrody.

W związku z tym podjęto próbę matematycznego określenia wielkości granicznej guza, która gwarantuje możliwie dobry efekt leczenia. Ustalono, że najlepsze wyniki można osiągnąć, lecząc guzy o maksymalnej średnicy 33 mm lub objętości 13 cm³. Podczas leczenia guzów o wymiarach mniejszych od powyższych uzyskano dobre efekty leczenia na poziomie 91%.

Wykonano także analizę wieloczynnikową wpływu wielkości guza, jego lokalizacji i czasu trwania zabiegu na efekt leczenia. Wykazała ona znaczący wpływ wielkości guza i czasu trwania zabiegu na efekt leczenia.

Potwierdzono kluczowe znaczenie stosowania badań obrazowych (tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego) jako najlepszych metod używanych do przeprowadzenia zabiegu i prowadzenia kontroli po leczeniu.

Wyniki odległe potwierdziły wartość termoablacji jako minimalnie inwazyjnej metody pozwalającej na leczenie guzów nerek u chorych z licznymi schorzeniami współistniejącymi, umożliwiającej zachowanie funkcji nerek.

W części eksperymentalnej podjęto próbę oceny żywotności komórek w różnych strefach obszaru nerki z guzem poddanym termoablacji. Stworzono w tym celu model badawczy wykorzystujący barwienie anhydryzy węglanowej IX i jodku propidyny oraz analizę cytofluorymetryczną do identyfikacji komórek guza, które nie uległy rozpadowi, ale doznały śmiertelnego uszkodzenia podczas leczenia. Niestety, zgodnie z niektórymi danymi z literatury okazało się, że proces powolnego obumierania komórek po zadziałaniu termoablacji jest na tyle powolny i zależny od tak wielu czynników, że nie udaje się go precyzyjnie zmierzyć w możliwym do zorganizowania badaniu klinicznym.

Kolejnym etapem badania aspektem była ocena parametrów odpowiedzi immunologicznej wywołanej destrukcją guza przez termoablację i pozostawieniem go jako źródła抗原ów w ciele chorego. U części chorych stwierdzono istotny wzrost aktywności limfocytów odpowiedzialnych za reakcję immunologiczną po zabiegu. Specyficzność tej reakcji i jej znaczenie kliniczne powinno być przedmiotem dalszych badań.

Jeszcze jednym aspektem była próba oceny przydatności dopplera w procesie leczenia guzów nerek. Wykazano, że badania USG z przystawką dopplerowską mogą być dodatkowym sposobem monitorowania efektu leczenia termoablacją.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wypracowano następujące wnioski:

1. Dane epidemiologiczne wskazują na potrzebę opracowania nowych mało inwazyjnych metod leczenia małych guzów nerek za pomocą ich przezskórnego niszczenia pod kontrolą badań obrazowych. Jedną z grupy takich możliwych do zastosowania technik jest termoablacja.
2. Termoablacja jest metodą bezpieczną, obarczoną niewielkim niebezpieczeństwem powikłań. Zasadniczym zagadnieniem związanym z jej zastosowaniem jest kontrolowanie zasięgu strefy podlegającej terapii w leczonych tkankach. Potwierdzono, że ilość powikłań nie ulega zwiększeniu przy powtarzaniu zabiegu.
3. Najlepsze wyniki leczenia guzów nerek metodą przezskórnej termoablacji, porównywalne z leczeniem operacyjnym, można uzyskać, kwalifikując do zabiegu guzy zlokalizowane w dolnym biegunie nerki o średnicy mniejszej niż 33 mm lub objętości nie przekraczającej 13 cm^3 . Zabieg przeprowadzony pod kontrolą USG jest najprostszy, ale inne metody monitorowania umieszczenia elektrody w guzie są bardziej precyzyjne. Wydłużenie czasu trwania termoablacji wpływa korzystnie na efekt zabiegu.
4. Ze względu na brak wiarygodnej metody mikroskopowej oceny efektu zabiegu kluczowe znaczenie ma długotrwała kontrola chorych z zastosowaniem badań obrazowych, takich jak TK lub NMR.
5. Badanie USG z dopplerem może być wykorzystywane do kontroli pacjentów po zabiegu jako metoda uzupełniająca.
6. Pobudzenie odporności immunologicznej związane z uwolnieniem抗原ów nowotworowych po zabiegu termoablacji powinno być przedmiotem dalszych badań.
7. Biorąc pod uwagę zarówno dane z piśmiennictwa, jak i zgromadzone własne dane, wydaje się, że termoablacja jest bardzo wartościową metodą leczenia niektórych przypadków guzów nerek, ale wymaga jeszcze dalszej wnikliwej obserwacji, zanim mogłyby być szeroko zalecana w leczeniu chorych z guzem w jednej z dwóch działających nerek, u których nie ma przeciwwskazań do leczenia operacyjnego.

8. SUMMARY

Renal cell carcinoma (RCC) constitutes about 2–3% of all malignant tumors in humans and because of that, it is a significant problem for the urological oncology.

In the past a surgical removal of the kidney was the only effective method of its treatment. Recently, the development of diagnostic technologies has increased the number of renal tumors being discovered in early stages and subsequently led to the dynamic progress in nephron-sparing treatments.

Thanks to this, partial nephrectomy has been established as a reliable method in the management of small renal tumors. However, currently used nephron-sparing techniques are not complication-free and further explorations of the new methods are undertaken in order to reduce the invasiveness of treatment without impairing its efficacy. Hopes are bound to the group of methods using imaging guided tumor ablation (IGTA) technologies. One of them is radio-frequency ablation (RFA). It is based on tumor destruction with heat generated by electric current circulating around needle probe inserted inside the tumor under imaging guidance. Literature data shows good short-term results justifying a need of organizing more long-term studies.

The aim of this study was to evaluate the use of radiofrequency ablation in the treatment of renal tumors with particular emphasis on stage T1a lesions with an attempt to define factors that influence a success of the procedure.

The subject of the analysis were 61 patients with 69 renal tumors treated with RFA in the Department of Urology in Medical University in Gdańsk between 2003 and 2009. All patients have significant contraindication for traditional surgical treatment.

Clinical evaluation was based on the analysis of following aspects:

- local effect of the treatment
- complications
- imaging methods used
- long-term results

In the experimental part following issues was evaluated:

- viability of tumor cells in the RFA zone using cytoflowmetry
- parameters of immunological response to RFA
- usefulness of ultrasound with doppler in the follow-up of the effect of RFA

The study was conducted according to the consent of the Independent Bioethical Committee at Medical University in Gdańsk.

Results of the study have showed a good tolerance of the treatment. Clinically significant complications related to the method, that required intervention occurred in 4 patients (6.4%).

As far as efficacy is concerned a moderately good first-line local success rate was achieved. In the group including also tumors bigger than 4 cm, it has reached 65.2%, which was further improved by repeated RFA to final 84.4%.

Several factors influencing the results were identified. They were: a size of the tumor, its localization within the kidney, duration of the procedure, and the imaging method used to introduce the probe and to monitor the treatment.

In the next step an attempt to mathematically estimate the borderline size of the tumor which may help to predict a possibly good outcome of the treatment was made. It was calculated as 33 mm of the maximum diameter of the lesion or 13 cm³ of the volume.

In the treatment of the lesions smaller than this size the final success rate was about 91%.

Multi-factor analysis was also performed evaluating the impact of the size, location of the tumor, and duration of the procedure on the success rate. It proved that the size and the duration have significant influence on the result of the treatment.

Subsequently, CT and NMR as the best methods in monitoring of the RFA procedure and in conducting the follow-up were confirmed.

Follow-up that lasted 34 month proved the value of the RFA as a minimally invasive method enabling the treatment of renal tumors in patients with numerous comorbidities as well as making preservation of renal function possible.

In the experimental part of the study, the trial to evaluate a cell viability of tumor cells subjected to RFA was undertaken. The scientific model was created using reactions of anhydrase IX and propidium iodine as well as cytoflowmetry. The aim was to identify tumor cells that did not disintegrate, but have been lethally injured during the treatment. The mapping of these cells was to be used to estimate the area of RFA-induced necrosis. Unfortunately, similarly to some data from literature, the process of death of cell after RFA proved to be slow and dependant of so many factors that it was impossible measure it in the clinical trial, precisely.

The next aspect of the study was the evaluation of immunological response to tumor destruction caused by RFA. In some patients significant increase of lymphocyte activity responsible for immunologic reaction to antigens released by RFA was detected. Specificity of this reaction and its clinical relevance should be the subject of further studies.

One more aspect that was analyzed was a usefulness of ultrasound with doppler in the follow-up of patient treated with RFA. It was proven that this imaging technique may be an additional method to monitor the result of the procedure.

Conclusion:

1. Epidemiological data indicate that there is a need to develop new minimally invasive methods of treatment for small renal tumors. One of such techniques may be a radiofrequency ablation using percutaneous tumor destruction under imaging control.
2. RFA is a safe method and the complications rate is low. In order to avoid side-effects a perfect control over tissue zone subjected to treatment is essential. What is important, the complication rate is not increased by repeated procedures.
3. Best results of RFA that are comparable to surgical treatment may be achieved by qualifying tumors less than 33 cm in diameter, or 13 cm³ in volume, localized in the lower pole of the kidney. Prolonging the duration of the treatment improves its efficacy. Positioning of the RFA electrode into the tumor under ultrasoung control is the easiest, but other methods are more precise.
4. Due to the lack of reliable and effective methods of microscopic evaluation of the treatment success, it is crucial to conduct regular follow-up of patients with CT or NMR.
5. USG with doppler may be used as additional imaging technique in the follow-up.
6. Activation of the immunological response bound with releasing neoplasmonic antigens after RFA should be the subject of further studies.
7. Analyzing data from the literature and obtained from this study, it seems that RFA is a very valuable method in the treatment of some kidney tumors, but still requires further scrutiny before it can be widely recommended to the management of patients with renal tumor and normal contralateral kidney that have no contraindication to surgical treatment.

9. PIŚMIENIĘCTWO

1. Ahrar K., Matin S., Wood C.G., Wallace M.J., Gupta S., Madoff D.C., Rao S., Tannir N.M., Jonasch E., Pisters L.L., Rozner M.A., Kennamer D.L., Hicks M.E.: Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, complications, and outcomes. *J Vasc Interv Radiol.* 2005, 16, 679-688.
2. Ali M.Y., Grimm C.F., Ritter M., Mohr L., Allgaier H.P., Weth R., Bocher W.O., Endrulat K., Blum H.E., Geissler M.: Activation of dendritic cells by local ablation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005, 43, 5, 817-822.
3. Allaf M.E., Varkarakis I.M., Bhayani S.B., Inagaki T., Kavoussi L.R., Solomon S.B.: Pain control requirements for percutaneous ablation of renal tumors: cryoablation versus radiofrequency ablation initial observations. *Radiology.* 2005, 237, 1, 366-370.
4. Anderson J.K., Baker M., Jaffers O., Pearle M.S., Lindberg G.L., Cadeddu J.A.: Time course of nicotinamide adenine dinucleotide diaphorase staining after renal radiofrequency ablation influences viability assessment. *J Endourol* 2007, 21, 2, 223-227.
5. Arima K., Yamakado K., Kinbara H., Nakatsuka A., Takeda K., Sugimura Y.: Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization, usefull for treatment of stage 1 renal cell carcinoma with surgical risk. Result of 2 year mean follow-up. *Int j Urol* 2007, 14, 7, 585-590.
6. Aron M., Koenig P., Kaouk J.H., Nguyen M.M., Desai M.M., Gill I.S.: Robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison from a high-volume centre. *BJU Int.* 2008, 102, 1, 86-92.
7. Aron M., Gill I.S.: Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours. Part II: probe ablative therapy. *Eur Urol.* 2007, 51, 2, 348-357.
8. Arzola J., Baughman S.M., Hernandez J., Bishoff J.T.: Computed tomography-guided, resistance-based, percutaneous radiofrequency ablation of renal malignancies under conscious sedation at two years of follow-up. *Urology.* 2006, 68, 5, 983-987.
9. Asano T., Mizuguchi Y., Horiguchi A., Ito K., Sumitomo M., Kimura F., Miyajima A., Hayakawa T.: Retroperitoneoscopic partial nephrectomy using radiofrequency coagulation for small renal tumors. *Urology.* 2007, 70, 5, 869-872.
10. Autorino R., Di Lorenzo G., Damiano R. Adrenal sparing surgery in the treatment of renal cell carcinoma: when is it possible? *World J Urol.* 2003, 21, 153-158.

11. Bandi G., Hedican S.P., Nakada S.Y.: Current practice patterns in the use of ablation technology for the management of small renal masses at academic centers in the United States. *Urology*. 2008, 71, 113-116.
12. Bani-Hani A.H., Leibovich B.C., Lohse C.M., Cheville J.C., Zincke H., Blute M.L.: Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol.* 2005, 173, 2, 391-394.
13. Bartholomae W.C., Rininsland F.H., Eisenberg J.C., Boehm B.O., Lehmann P.V., Tary-Lehmann M.: T cell immunity induced by live, necrotic, and apoptotic tumor cells. *J Immunol.* 2004, 173, 2, 1012-1022.
14. Beisland C., Hjelle K.M., Reisaeter L.A., Bostad L.: Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients. *Eur Urol.* 2009, 55, 6, 1419-1427.
15. Bensalah K., Zeltser I., Tuncel A., Cadeddu J.A., Lotan Y.: Evaluation of costs and morbidity associated with laparoscopic radiofrequency ablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating small renal tumours. *BJU Int.* 2008, 101, 4, 467-471.
16. Bird V.G., Carey R.I., Ayathurai R., Bird V.Y.: Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol.* 2009, 23, 1, 81-88.
17. Bosniak M.A., Megibow A.J., Hulnick D.H., Horii S., Raghavendra B.N.: CT diagnosis of renal angiomyolipoma: the importance of detecting small amounts of fat. *AJR.* 1988, 151, 3, 497-501.
18. Boss A., Clasen S., Kuczyk M., Schick F., Pereira P.L.: Image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Eur Radiol.* 2007, 17, 3, 725-733.
19. Brashears J.H. 3rd, Raj G.V., Crisci A.: Renal cryoablation and radio frequency ablation: an evaluation of worst case scenarios in a porcine model. *J Urol.* 2005, 173, 2160-2165.
20. Cadeddu J.A., Raman JD.: Renal tumor ablation is a function of patient selection and technique-Not the ablation technology. *Cancer.* 2008, 15, 113 (10), 2623-2626.
21. Carrafiello G., Laganà D., Ianniello A., Dionigi G., Novario R., Recaldini C., Mangini M., Cuffari S., Fugazzola C.: Post-radiofrequency ablation syndrome after percutaneous radiofrequency of abdominal tumours: one centre experience and review of published works. *Australas Radiol.* 2007, 51, 6, 550-554.
22. Carraway W.A., Raman J.D., Cadeddu J.A.: Current status of renal radiofrequency ablation. *Curr Opin Urol.* 2009, 19, 2, 143-147.

23. Chawla S.N., Crispen P.L., Hanlon A.L., Greenberg R.E., Chen D.Y., Uzzo R.G.: The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature, *J Urol.* 2006, 175, 425-431.
24. Chang I., Mikityansky I., Wray-Cahen D., Pritchard W.F., Karanian J.W., Wood B.J.: Effects of perfusion on radiofrequency ablation in swine kidneys. *Radiology.* 2004, 231, 2, 500-504.
25. Chen E.A., Neeman Z., Lee F.T., Kam A., Wood B.: Thermal protection with 5% dextrose solution blanket during radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006, 29, 6, 1093-1096.
26. Chosy S.G., Nakada S.Y., Lee F.T., Warner T.F.: Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. *J Urol.* 1998, 159, 1370-1374.
27. 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.* 2001, 177, 4, 783-788.
28. Clark T.W., Malkowicz B., Stavropoulos S.W.: Radiofrequency ablation of small renal cell carcinomas using multitined expandable electrodes: preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2006, 17, 513-519.
29. Clayman R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J.: Laparoscopic nephrectomy. *N Engl J Med.* 1991, 324, 1370-1371.
30. Corwin T.S., Lindberg T., Traxer O.: Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of renal tissue with and without hilar occlusion. *J Urol.* 2001, 166, 281-284.
31. Crowley J.D., Shelton J., Iverson J.A.: Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model. *Urology.* 2001, 57, 976-980.
32. Curry N.S.: Small renal masses (lesions smaller than 3 cm): imaging evaluation and management. *AJR.* 1995, 164, 2, 355-362.
33. Davenport M.S., Caoili E.M., Cohan R.H., Ellis J.H., Higgins E.J., Willatt J., Fox G.A.: MRI and CT characteristics of successfully ablated renal masses: Imaging surveillance after radiofrequency ablation. *AJR.* 2009, 192, 6, 1571-1578.
34. de Baère T., Rehim M.A., Terriittheau C., Deschamps F., Lapeyre M., Dromain C., Boige V., Ducreux M., Elias D.: Usefulness of guiding needles for radiofrequency ablative treatment of liver tumors. *Cardiovascular And Interventional Radiology.* 2006, 29, 4, 650-654.
35. Dechet C.B., Zincke H., Sebo T.J., King B.F., LeRoy A.J., Farrow G.M., Blute M.L.: Prospective analysis of computerized tomography

- and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol.* 2003, 169, 1, 71-74.
36. Dechet C.B., Bostwick D.G., Blute M.L., Bryant S.C., Zincke H.: Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol.* 1999, 162, 40-42.
37. den Brok M.H., Sutmuller R.P., Nierkens S., Bennink E.J., Frieling C., Toonen L.W., Boerman O.C., Figdor C.G., Ruers T.J., Adema G.J.: Efficient loading of dendritic cells following cryo and radio-frequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity. *Br J Cancer.* 2006, 95, 7, 896-905.
38. den Brok M.H., Sutmuller R.P., van der Voort R., Bennink E.J., Figdor C.G., Ruers T.J., Adema G.J.: In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity. *Cancer Res.* 2004, 1, 64 (11), 4024-4029.
39. Denys A.L., De Baere T., Kuoch V., Dupas B., Chevallier P., Madoff D.C., Schnyder P., Doenz F.: Radio-frequency tissue ablation of the liver: in vivo and ex vivo experiments with four different systems. *Eur Radiol.* 2003, 13, 10, 2346-2352.
40. Dick E.A., Joarder R., De Jode M.G., Wragg P., Vale J.A., Gedroyc W.M.: Magnetic resonance imaging-guided laser thermal ablation of renal tumours. *BJU Int.* 2002, 90, 9, 814-822.
41. Dodd G.D. 3rd, Frank M.S., Aribandi M., Chopra S., Chintapalli K.N.: Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR.* 2001, 177, 4, 777-782.
42. 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, 255-262.
43. Farrell M.A., Charboneau J.W., Callstrom M.R., Reading C.C., Engen D.E., Blute M.L.: Paraneoplastic water instillation: a technique to prevent bowel injury during percutaneous renal radiofrequency ablation. *AJR.* 2003, 181, 5, 1315-1317.
44. Ficarra V., Galfano A., Novara G., Iafrate M., Brunelli M., Secco S., Cavalleri S., Martignoni G., Artibani W.: Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2008, 26, 2, 115-125.
45. Frank I., Blute M.L., Cheville J.C., Lohse C.M., Weaver A.L., Zincke H.: Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol.* 2003, 170, 2217-2220.

46. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982, 6, 7, 655-663.
47. Georgiades C.S., Hong K., Bizzell C., Geschwind J.F., Rodriguez R.: Safety and efficacy of CT-guided percutaneous cryoablation for renal cell carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2008, 19, 9, 1302-1310.
48. Gervais D.A., McGovern F.J., Arellano R.S., McDougal W.S., Mueller P.R.: Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR.* 2005, 185, 1, 64-67.
49. Gervais D.A., Arellano R.S., McGovern F.J., McDougal W.S., Mueller P.R.: Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 2, Lessons learned with ablation of 100 tumors. *AJR.* 2005, 185, 1, 72-80.
50. Gervais D.A., McGovern F.J., Arellano R.S., McDougal W.S., Mueller P.R.: Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors. *Radiology.* 2003, 226, 417-424.
51. Gettman M.T., Blute M.L., Spotts B., Bryant S.C., Zincke H.: Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer.* 2001, 91, 354-361.
52. Ghavamian R., Cheville J.C., Lohse C.M., Weaver A.L., Zincke H., Blute M.L.: Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol.* 2002, 168, 2, 454-459.
53. Gillams A.R., Lees W.R.: CT mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005, 28, 4, 476-480.
54. Gill I.S., Colombo J.R. Jr, Moinzadeh A., Finelli A., Ukimura O., Tucker K., Kaouk J., Desai M.: Laparoscopic partial nephrectomy in solitary kidney. *J Urol.* 2006, 175, 2, 454-458.
55. Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R., Blute M.L., Babineau D., Colombo J.R. Jr, Frank I., Permppongkosol S., Weight C.J., Kaouk J.H., Kattan M.W., Novick A.C.: Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors, *J Urol.* 2007, 178, 1, 41-46.
56. Goel R.K., Kaouk J.H.: Probe ablative treatment for small renal masses: cryoablation vs. radio frequency ablation. *Curr Opin Urol.* 2008, 18, 5, 467-473.
57. Goldberg S.N.: Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound.* 2001, 13, 2, 129-147.

58. 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, 399-404.
59. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Mueller P.R.: Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR.* 2000, 174, 2, 323-331.
60. Hacker A., Michel M.S., Marlinghaus E., Köhrmann K.U., Alken P.: Extracorporeally induced ablation of renal tissue by high-intensity focused ultrasound. *BJU Int.* 2006, 97, 4, 779-785.
61. Haemmerich D., Laeseke P.F.: Thermal tumour ablation: devices, clinical applications and future directions. *Int J Hyperthermia.* 2005, 21, 8, 755-760.
62. Hall W.H., McGahan J.P., Link D.P., deVere White R.W.: Combined embolization and percutaneous radiofrequency ablation of a solid renal tumor. *AJR.* 2000, 174, 6, 592-594.
63. Hallscheidt P.J., Bock M., Riedasch G., Zuna I., Schoenberg S.O., Autschbach F.: Diagnostic accuracy of staging renal cell carcinomas using multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging: a prospective study with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2004, 28, 333-335.
64. Hansler J., Wissniowski T.T., Schuppan D., Witte A., Bernatik T., Hahn E.G., Strobel D.: Activation and dramatically increased cytolytic activity of tumor specific T lymphocytes after radio-frequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2006, 12, 23, 3716-3721.
65. Hansler J., Neureiter D., Strobel D., Muller W., Mutter D., Bernatik T., Hahn E.G., Becker D.: Cellular and vascular reactions in the liver to radio-frequency thermo-ablation with wet needle applicators. Study on juvenile domestic pigs. *Eur Surg Res.* 2002, 34, 5, 357-363.
66. He X., McGee S., Coad J.E., Schmidlin F., Iaizoo P.A., Swanlund D.J., Kluge S., Rudie E., Bischof J.C.: Investigation of the thermal and tissue injury behavior in microwave thermal therapy using a porcine model. *Int. J. Hyperthermia.* 2004, 20, 6, 567-593.
67. Hegarty N.J., Gill I.S., Desai M.M., Remer E.M., O'Malley C.M., Kaouk J.H.: Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation. *Urology.* 2006, 68, 1, 7-13.
68. Hoffmann R.T., Jakobs T.F., Trumm C., Helmberger T.K., Reiser M.F.: RFA of renal cell carcinoma in a solitary kidney. *Abdom Imaging.* 2008, 33, 2, 230-236.

69. Hollingsworth J.M., Miller D.C., Daignault S., Hollenbeck B.K.: Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst.* 2006, 98, 18, 1331-1334.
70. Hsu R.M., Chan D.Y., Siegelman S.S.: Small renal cell carcinomas: correlation of size with tumor stage, nuclear grade, and histologic subtype. *AJR.* 2004, 182, 551-557.
71. Hsu T.H., Fidler M.E., Gill I.S.: Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in porcine model. *Urology.* 2000, 56, 5, 872-875.
72. Hwang J.J., Walther M.M., Pautler S.E., Coleman J.A., Hvizda J., Peterson J., Linehan W.M., Wood B.J.: Radio frequency ablation of small renal tumors: intermediate results. *J Urol.* 2004, 171, 5, 1814-1818.
73. Israel G.M., Bosniak M.A.: How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005, 236, 2, 441-450.
74. Jacobsohn K.M., Ahrar K., Wood C.G., Matin S.F.: Is radiofrequency ablation safe for solitary kidneys? *Urology.* 2007, 69, 5, 819-823.
75. Jacomides L., Ogan K., Watumull L., Cadeddu J.A.: Laparoscopic application of radio frequency energy enables in situ renal tumor ablation and partial nephrectomy. *J Urol.* 2003, 169, 1, 49-53.
76. Janzen N.K., Perry K.T., Han K.R.: The effects of intentional cryoablation and radio frequency ablation of renal tissue involving the collecting system in a porcine model. *J Urol.* 2005, 173, 1368-1374.
77. Johnson D.B., Duchene D.A., Taylor G.A., Pearle M.S., Cadeddu J.A.: Contrast enhanced ultrasound evaluation of radiofrequency ablation of the kidney: reliable imaging of the thermolesion. *J Endourol.* 2005, 19, 248-252.
78. Johnson D.B., Solomon S.B., Su L.M., Matsumoto E.D., Kavoussi L.R., Nakada S.Y., Moon T.D., Shingleton W.B., Cadeddu J.A.: Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. *J Urol.* 2004, 172, 3, 874-877.
79. Kim J.K., Park S.Y., Shon J.H., Cho K.S.: Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology.* 2004, 230, 677-684.
80. Klatte T., Patard J.J., de Martino M., Bensalah K., Verhoest G., de la Taille A., Abbou C.C., Allhoff E.P., Carrieri G., Riggs S.B., Kabbinavar F.F., Belldegrun A.S., Pantuck A.J.: Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol.* 2008, 179, 5, 1719-1726.

81. Klingler H.C., Susani M., Seip R., Mauermann J., Sanghvi N., Marberger M.J.: A novel approach to energy ablative therapy of small renal tumours: laparoscopic high-intensity focused ultrasound. *Eur Urol.* 2008, 53, 4, 810-816.
82. Klingler H.C., Marberger M., Mauermann J., Remzi M., Susani M.: 'Skipping' is still a problem with radiofrequency ablation of small renal tumours. *BJU Int.* 2007, 99, 5, 998-1001.
83. Kołodziejczyk E., Matuszewski M., Krajka K.: Comparison of methods of anesthesia used during radio-frequency ablation of renal tumors in patients with high operative risk. *Urol. Pol.* 2006, 59, 3, 191-193.
84. Kothary N., Soulen M.C., Clark T.W.I., Wein A.J., Shlansky-Goldberg R.D., Crino P.B., Stavropoulos S.W.: Renal Angiomyolipoma: Long-term Results after Arterial Embolization. *J. Vasc Int Radiol.* 2005, 16, 45-50.
85. Kouba E., Smith A., McRackan A., Wallen E.M., Pruthi R.S.: Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol.* 2007, 177, 466-470.
86. Kowalczyk K.J., Hooper H.B., Linehan W.M., Pinto P.A., Wood B.J., Bratslavsky G.: Partial nephrectomy after previous radio frequency ablation: the National Cancer Institute experience. *J Urol.* 2009, 182, 5, 2158-2163.
87. Krambeck A.E., Farrell M.A., Charboneau J.W., Frank I., Zincke H.: Intraperitoneal drop metastasis after radiofrequency ablation of pararenal tumor recurrences. *Urology.* 2005, 65, 4, 797-782.
88. Kunkle D.A., Egleston D.L., Uzzo R.G.: Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma – a meta-analysis and review. *J Urol.* 2008, 179, 1227-1234.
89. Kunkle D.A., Uzzo R.G.: Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer.* 2008, 113, 2671-2680.
90. Kunkle D.A., Crispen P.L., Chen D.Y., Greenberg R.E., Uzzo R.G.: Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol.* 2007, 177, 849-853.
91. Kutikov A., Kunkle D.A., Uzzo R.G.: Focal therapy for kidney cancer: a systematic review. *Curr Opin Urol.* 2009, 19, 2, 148-153.
92. Kyle C.C., Wingo M.S., Carey R.I., Leveillee R.J., Bird V.G.: Diagnostic yield of renal biopsy immediately prior to laparoscopic radiofrequency ablation: a multicenter study. *J Endourol.* 2008, 22, 10, 2291-2293.
93. Lane B.R., Gill I.S.: 5 years outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2007, 177, 70-74.

94. Lang E.K., Macchia R.J., Gayle B.: CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. *Eur Radiol.* 2002, 12, 2518-2524.
95. Lang H., Lindner V., de Fromt M., Molinie V., Letourneux H., Meyer N., Martin M., Jacqmin D.: Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15 years follow-up. *Cancer* 2005, 103, 3, 625-629.
96. Larson T.R., Bostwick D.G., Corica A.: Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1996, 47, 463-469.
97. Lattouf J.B., Trinh Q.D., Saad F.: The contemporary role of surgery in kidney cancer. *Curr Oncol.* 2009, 16, 1, 8-15.
98. Lau W.K., Blute M.L., Weaver A.L., Torres V.E., Zincke H.: Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000, 75, 12, 1236-1242.
99. Lebret T., Watson R.W., Fitzpatrick J.M.: Heat shock proteins: their role in urological tumors. *J Urol.* 2003, 169, 1, 338-346.
100. Lebret T., Poulain J.E., Molinie V., Herve J.M., Denoux Y., Guth A.: Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results, *J Urol* 2007, 178, 1184-86.
101. Lee C.T., Yip S.K., Tan P.H., Siow W.Y., Lau W.K., Cheng C. W.: Renal cell carcinoma of 4 cm or less: an appraisal of its clinical presentation and contemporary surgical management. *Asian J Surg.* 2006, 29, 1, 40-43.
102. Lee C.T., Katz J., Shi W., Thaler H.T., Reuter V.E., Russo P.: Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. *J Urol.* 2000, 163, 3, 730-736.
103. Leveillee R.J., Hoey M.F.: Radiofrequency interstitial tissue ablation: wet electrode. *J Endourol.* 2003, 17, 8, 563-577.
104. Levi F., Ferlay J., Galeone C., Lucchini F., Negri E., Boyle P., La Vecchia C.: The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int.* 2008, 101, 8, 949-958.
105. Lesage K., Joniau S., Fransis K., Van Poppel H.: Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol.* 2007, 51, 614-620.
106. Levinson A.W., Su L.M., Agarwal D.: Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol.* 2008, 180, 499-504.

-
107. Lewin J.S., Nour S.G., Connell C.F., Sulman A., Duerk J.L., Resnick M.I., Haaga J.R.: Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology*. 2004, 232, 3, 835-845.
 108. Leyendecker J.R., Dodd G.D. 3rd, Halff G.A., McCoy V.A., Napier D.H., Hubbard L.G., Chintapalli K.N., Chopra S., Washburn W.K., Esterl R.M., Cigarroa F.G., Kohlmeier R.E., Sharkey F.E.: Sonographically observed echogenic response during intraoperative radiofrequency ablation of cirrhotic livers: pathologic correlation. *AJR* 2002, 178, 5, 1147-1151.
 109. Limanond P., Zimmerman P., Raman S.S., Kadell B.M., Lu D.S.: Interpretation of CT and MRI after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *AJR* 2003, 181, 6, 1635-1640.
 110. Lindblad P.: Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*. 2004, 93, 2, 88-96.
 111. Linehan W.M., Vasselli J., Srinivasan R., Wather M.M., Merino M., Choyke P., Vocke C., Schmidt L., Isaacs J.S., Glenn G., Toro J., Zbar B., Bottaro D., Neckers L.: Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*. 2004, 10, 6282-6289.
 112. Link R.E., Bhayani S.B., Allaf M.E., Varkarakis I., Inagaki T., Rogers C., Su L.M., Jarrett T.W., Kavoussi L.R.: Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. *J Urol*. 2005, 173, 5, 1690-1694.
 113. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A., Mersberger A.S., Mulders P.F.A., Patard J.J., Sinescu I.C. *EAU Guidelines*, 2009. Arnheim: EAU, 2009. ISBN/EAN: 978-90-79754-09-0.
 114. Lucas S.M., Stern J.M., Adibi M.: Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. *J Urol*. 2008, 179, 75-79.
 115. Lui K.W., Gervais D.A., Arellano R.A., Mueller P.R.: Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Clin Radiol*. 2003, 58, 12, 905-913.
 116. Marcovich R., Aldana J.P., Morgenstern N., Jacobson A.I., Smith A.D., Lee B.R.: Optimal lesion assessment following acute radio frequency ablation of porcine kidney: cellular viability or histopathology? *J Urol*. 2003, 170, 4, 1370-1374.
 117. Margulis V., Matsumoto E.D., Taylor G., Shaffer S., Kabbani W., Cadeddu J.A.: Retrograde renal cooling during radio frequency ablation to protect from renal collecting system injury. *J Urol*. 2005, 174, 1, 350-355.

118. Margulis V., Matsumoto E.D., Lindberg G., Tunc L., Taylor G., Sagalowsky A.I., Cadeddu J.A.: Acute histologic effects of temperature-based radiofrequency ablation on renal tumor pathologic interpretation. *Urology*. 2004, 64, 4, 660-663.
119. Matlaga B.R., Zagoria R.J., Woodruff R.D., Torti F.M., Hall M.C.: Phase II trial of radio frequency ablation of renal cancer: evaluation of the kill zone. *J Urol*. 2002, 168, 2401-2405.
120. Matin S.F., Ahrar K., Cadeddu J.A., Gervais D.A., McGovern F.J., Zagoria R.J., Uzzo R.G., Haaga J., Resnick M.I., Kaouk J., Gill I.S.: Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study. *J Urol*. 2006, 176, 5, 1973-1977.
121. Matin S.F., Gill I.S., Worley S., Novick A.C.: Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm or less renal tumor with an normal contralateral kidney. *J Urol*. 2002, 168, 1356-1360.
122. Matin S.F., Sharma P., Gill I.S., Tannenbaum C., Hobart M.G., Novick A.C., Finke J.H.: Immunological response to renal cryoablation in an in vivo orthotopic renal cell carcinoma murine model. *J Urol*. 2010, 183, 1, 333-338.
123. Matuszewski M., Michajłowski J., Węgrzyn M., Lubocki M., Krajka K.: A case of the rupture of an angiomyolipoma on the kidney as the argument for the broader use of modern technology. *Centr Eur J Urol*. 2009, 62, 3, 203-204.
124. Matuszewski M., Krajka K.: Radio-frequency ablation: new technology for palliative treatment of hematuria in disseminated renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 2007, 41, 563-564.
125. Matuszewski M., Michajłowski J., Michajłowski I., Ruckermann-Dizurdzińska K., Witkowski J.M., Biernat W., Krajka K.: Impact of radiofrequency ablation on PBMC subpopulation in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2010, 27, (praca przyjęta do druku).
126. Matuszewski M., Pawłowska-Krajka P., Wojciechowski J., Krajka K.: Partial nephrectomy due to right renal tumor combined with simultaneous by-pass of the left renal artery stricture. *Urol Pol*. 2006, 59, 3, 228-230.
127. Matsumoto E.D., Johnson D.B., Ogan K., Trimmer C., Sagalowsky A., Margulis V., Cadeddu J.A.: Short-term efficacy of temperature-based radiofrequency ablation of small renal tumors. *Urology*. 2005, 65, 5, 877-881.
128. Maybody M., Solomon S.B.: Image-guided percutaneous cryoablation of renal tumors. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2007, 10, 2, 140-148.
129. Mayo-Smith W.W., Dupuy D.E., Parikh P.M., Pezzullo J.A., Cronan J.J.: Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of solid

- renal masses: techniques and outcomes of 38 treatment sessions in 32 consecutive patients. *AJR*. 2003, 180, 6, 1503-1508.
130. McDougal W.S., Gervais D.A., McGovern F.J., Mueller P.R.: Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol.* 2005, 174, 1, 61-63.
131. McGahan J.P., Brock J.N., Tessluk H, Gu W.Z., Schneider P., Browning P.D. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol.* 1992, 3, 291-297.
132. McGovern F.J., Wood B.J., Goldberg S.N., Mueller P.R. Radio frequency ablation of renal cell carcinoma via image guided needle electrodes. *J Urol.* 1999, 161, 2, 599-600.
133. McKiernan J., Simmons R., Katz J., Russo P.: Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*. 2002, 59, 816-820.
134. McLaughlin C.A., Chen M.Y., Torti F.M., Hall M.C., Zagoria R.J.: Radiofrequency ablation of isolated local recurrence of renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *AJR* 2003, 181, 1, 93-94.
135. Merseburger A.S., Kuczyk M.A.: Changing concepts in the surgery of renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2008, 26, 2, 127-133.
136. Mertyna P., Hines-Peralta A., Liu Z.J.: Radiofrequency ablation: variability in heat sensitivity in tumors and tissues. *J Vasc Interv Radiol.* 2007, 18, 647-650.
137. Michaelis M.J., Rhee H.K., Mourtzinos A.P., Summerhayes I.C., Silverman M.L., Libertino J.A.: Incomplete renal tumor destruction using radio frequency interstitial ablation. *J Urol.* 2002, 168, 2406-2410.
138. Mulier S., Ni Y., Frich L., Burdio F., Denys A.L., De Wispelaere J.F., Dupas B., Habib N., Hoey M., Jansen M.C., Lacroix M., Leveillee R., Miao Y., Mulier P., Mutter D., Ng K.K., Santambrogio R., Stippel D., Tamaki K., van Gulik T.M., Marchal G., Michel L.: Experimental and clinical radiofrequency ablation: proposal for standardized description of coagulation size and geometry. *Ann Surg Oncol.* 2007, 14, 4, 1381-1396.
139. Mylona S., Ntai S., Stroumpouli E., Glentzes V., Martinis S., Thanos L.: Renal cell carcinoma radiofrequency ablation: evaluation of efficacy based on histological correlation. *Br J Radiol.* 2008, 81, 966, 479-484.
140. Nakada S.Y., Jerde T.J., Warner T.F., Lee F.T. Jr.: Comparison of radiofrequency ablation, cryoablation, and nephrectomy in treating implanted VX-2 carcinoma in rabbit kidneys. *J Endourol.* 2004, 18, 5, 501-506.

141. Napoletano C., Taurino F., Biffoni M., De Majo A., Coscarella G., Bellati F., Rahimi H., Pauselli S., Pellicciotta I., Burchell J.M., Gaspari L.A., Ercoli L., Rossi P., Rughetti A.: RFA strongly modulates the immune system and anti-tumor immune responses in metastatic liver patients. *Int J Oncol.* 2008, 32, 2, 481-490.
142. Ng K.K., Lam C.M., Poon R.T., Shek T.W., To J.Y., Wo Y.H., Ho D.W., Fan S.T.: Comparison of systemic responses of radiofrequency ablation, cryotherapy, and surgical resection in a porcine liver model. *Ann Surg Oncol.* 2004, 11, 7, 650-7.
143. Nguyen C.T., Lane B.R., Kaouk J.H., Hegarty N., Gill I.S., Novick A.C., Campbell S.C.: *J Urol.* 2008, 180, 1, 104-109.
144. Oesterling J.E., Fishman E.K., Goldman M., Marshall F.F.: The management of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 1986, 135, 1121-1124.
145. O'Malley R.L., Berger A.D., Kanofsky J.A., Phillips C.K., Stifelman M., Taneja S.S.: A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int.* 2007, 99, 2, 395-398.
146. Pahernik S., Roos F., Wiesner C., Thüroff J.W.: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in a solitary kidney. *World J Urol.* 2007, 25, 5, 513-517.
147. Pantuck A.J., Zisman A, Dorey F.: Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol.* 2003, 169, 2076-2083.
148. Pantuck A.J., Zisman A., Belldegrun A.S.: The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001, 166, 1611-1623.
149. Park B.K., Kim C.K.: CT-Guided Radiofrequency Ablation of a Renal Tumor Abutting Vascular Pedicle in a Patient with von Hippel Lindau Disease. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009, 32, 4, 840-842.
150. Park S., Anderson J.K., Matsumoto E.D.: Radiofrequency ablation of renal tumors: intermediate-term results. *J Endourol.* 2006, 20, 569-573.
151. Park S., Strup S.E., Saboorian H. Cadeddu J.A.: No evidence of disease after radiofrequency ablation in delayed nephrectomy specimens. *Urology.* 2006, 68, 964-968.
152. Park B.K., Kim C.K.: Using an electrode as a lever to increase the distance between renal cell carcinoma and bowel during CT-guided radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2008, 18, 4, 743-746.
153. Patard J.J., Leray E., Rioux-Leclercq N., Cindolo L., Ficarra V., Zisman A., De La Taille A., Tostain J., Artibani W., Abbou C.C., Lobel B., Guillé F., Chopin D.K., Mulders P.F., Wood C.G., Swanson D.A., Figlin R.A., Belldegrun A.S., Pantuck A.J.: Prognostic value

- of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005, 20, 23 (12), 2763-2771.
154. Patterson E.J., Scudamore C.H., Owen D.A., Nagy A.G., Buczkowski A.K.: Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg.* 1998, 227, 4, 559-565.
155. Pavlovich C.P., Walther M.M., Choyke P.L., Pautler S.E., Chang R., Linehan W.M., Wood B.J.: Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results. *J Urol.* 2002, 167, 1, 10-15.
156. Pautler S.E., Pavlovich C.P., Mikityansky I., Drachenberg D.E., Choyke P.L., Linehan W.M., Wood B.J., Walther M.M.: Retroperitoneoscopic-guided radiofrequency ablation of renal tumors. *Can J Urol.* 2001, 8, 4, 1330-1333.
157. Pereira P.L., Trübenbach J., Schenk M., Subke J., Kroeber S., Schaefer I., Remy C.T., Schmidt D., Brieger J., Claussen C.D.: Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology.* 2004, 232, 2, 482-490.
158. Permppongkosol S., Chan D.Y., Link R.E., Sroka M., Allaf M., Varkarakis I., Lima G., Jarrett T.W., Kavoussi L.R.: Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2005, 174, 1222-1225.
159. Polascik T.J., Hamper U., Lee B.R., Dai Y., Hilton J., Magee C.A., Crone J.K., Shue M.J., Ferrell M., Trapanotto V., Adiletta M., Partin A.W.: Ablation of renal tumors in a rabbit model with interstitial saline-augmented radiofrequency energy: preliminary report of a new technology. *Urology.* 1999, 53, 3, 465-472.
160. 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.
161. Prevoo W., van den Bosch M.A., Horenblas S.: Radiofrequency ablation for treatment of sporadic. *Urology.* 2008, 72, 188-191.
162. Rabbani F., Herr H.W., Almahmeed T., Russo P.: Temporal change in risk of metachronous contralateral renal cell carcinoma: influence of tumor characteristics and demographic factors. *J Clin Oncol.* 2002, 20, 2370-2375.
163. Raj G.V., Reddan D.J., Hoey M.B., Polascik T.J.: Management of small renal tumors with radiofrequency ablation. *Urology.* 2003, 61, 23-29.
164. Raman J.D., Stern J.M., Zetser I., Kabbani W., Cadeddu J.A.: Absence of viable renal cell carcinoma in biopsies performed more than 1 year following radio-frequency ablation confirms reliability of axial imaging. *J Urol.* 2008, 179, 2142-2145.

165. Raman J.D., Thomas J., Lucas S.M., Bensalah K., Lotan Y., Trimmer C., Cadeddu J.A.: Radiofrequency ablation for T1a tumors in a solitary kidney: promising intermediate oncologic and renal function outcomes. *Can J Urol.* 2008, 15, 2, 3980-3985.
166. Rehman J., Landman J., Lee D., Venkatesh R., Bostwick D.G., Sundaram C., Clayman R.V.: Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, cryoablation, impedance- and temperature-based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: laboratory studies and review of the literature. *J Endourol.* 2004, 18, 1, 83-104.
167. Rendon R.A., Gertner M.R., Sherar M.D., Asch M.R., Kachura J.R., Sweet J., Jewett A.S.: Development of a radiofrequency based thermal therapy technique in an in vivo porcine model for the treatment of small renal masses. *J Urol.* 2001, 166, 292-298.
168. Rendon R.A., Stanietzky N., Panzarella T., Robinette M., Klotz L.H., Thurston W., Jewett M.A.: The natural history of small renal masses *J Urol.* 2000, 164, 4, 1143-1147.
169. Remzi M., Ozsoy M., Klinger H.C.: Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol.* 2006, 176, 896-899.
170. 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, 41-52.
171. Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B.: Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009, 373 (9669), 1119-1132.
172. Robson C.J.: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1963, 89, 37-42.
173. Rughetti A., Rahimi H., Rossi P., Frati L., Nuti M., Gaspari A., Danza F.M., Ercoli L.: Modulation of blood circulating immune cells by radiofrequency tumor ablation. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003, 22, 4, 247-250.
174. Rybicki F.J., Shu K.M., Cibas E.S., Fielding J.R., van Sonnenberg E., Silverman S.G.: Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR.* 2003, 180, 5, 1281-1287.
175. Salagierski M., Salagierski M., Salagierska-Barwinska A., Sosnowski M.: Percutaneous ultrasound guided radiofrequency ablation for kidney tumors in patients with surgical risk. *Int J Urol.* 2006, 13, 11, 1375-1379.
176. Sasaki D.T., Dumas S. E., Engleman E.G.: Discrimination of viable and non-viable cells using propidium iodide in two color immunofluorescence. *Cytometry.* 1987, 8, 4, 413-420.

-
177. Sánchez-Ortiz R.F., Tannir N., Ahrar K., Wood C.G.: Spontaneous regression of pulmonary metastases from renal cell carcinoma after radio frequency ablation of primary tumor: an in situ tumor vaccine? *J Urol.* 2003, 170, 178-179.
 178. Schrodter S., Hakenberg O.W., Manseck A., Leike S., Wirth M.P.: Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2002, 167, 1630-1633.
 179. Schueller G., Kettenbach J., Sedivy R., Stift A., Friedl J., Gnant M., Lammer J.: Heat shock protein expression induced by percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in vivo. *Int J Oncol.* 2004, 24, 3, 609-613.
 180. Schwartz M.J., Smith E.B., Trost D.W., Vaughan E.D. Jr.: Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. *BJU Int.* 2007, 99, 4, 881-886.
 181. Schwentner C., Alloussi S.H., Radmayr C., Colleselli D., Schilling D., Sievert K.D., Stenzl A.: Contemporary minimal-invasive nephron-sparing surgery. *Centr Eur J Urol.* 2009, 62, 4, 222-227.
 182. Shannon B.A., Cohen R.J., Brutto H., Davies R.J.: The value of pre-operative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol.* 2007, 178, 1184-1188.
 183. Shingleton W.B., Sewell P.E.: Renal cryoablation performed by percutaneous approach with MRI guidance: 18 and 24 month follow-up. *J Urol.* 2002, 167, 167-168.
 184. Shuford M.D., McDougall E.M., Chang S.S., LaFleur B.J., Smith J.A. Jr., Cookson M.S.: Complications of contemporary radical nephrectomy: comparison of open vs. laparoscopic approach. *Urol Oncol.* 2004, 22, 2, 121-126.
 185. Siemer S., Lehmann J., Kamradt J., Loch T., Remberger K., Humke U., Ziegler M., Stöckle M.: Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol.* 2004, 171, 2155-2159.
 186. Stern J.M., Anderson J.K., Lotan Y., Park S., Cadeddu J.A.: Nicotinamide adenine dinucleotide staining immediately following radio frequency ablation of renal tumors-is a positive stain synonymous with ablative failure? *J Urol.* 2006, 176, 5, 1969-1972.
 187. Stern J.M., Gupta A., Raman J.D., Cost N., Lucas S., Lotan Y., Raj G.V., Cadeddu J.A.: Radiofrequency ablation of small renal cortical tumours in healthy adults: renal function preservation and intermediate oncological outcome. *BJU Int.* 2009, 104, 6, 786-789.

188. Stern J.M., Svatek R., Park S., Hermann M., Lotan Y., Sagalowsky A.I., Cadeddu J.A.: Intermediate comparison of partial nephrectomy and radiofrequency ablation for clinical T1a renal tumours. *BJU Int.* 2007, 100, 287-290.
189. Su L.M., Jarrett T.W., Chan D.Y., Kavoussi L.R., Solomon S.B.: Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal masses in high surgical risk patients: preliminary results. *Urology.* 2003, 61, 26-33.
190. Troost E.G., Bussink J., Kaanders J.H., van Eerd J., Peters J.P., Rijken P.F., Boerman O.C., van der Kogel A.J.: Comparison of different methods of CAIX quantification in relation to hypoxia in three human head and neck tumor lines. *Radiother Oncol.* 2005, 76, 2, 194-199.
191. Tuncali K., van Sonnenberg E., Shankar S., Mortele K.J., Cibas E.S., Silverman S.G.: Evaluation of patients referred for percutaneous ablation of renal tumors: importance of a preprocedure diagnosis. *AJR.* 2004, 183, 575-582.
192. Ukimura O., Mitterberger M., Okihara K., Miki T., Pinggera G.M., Neururer R., Peschel R., Aigner F., Gradl J., Bartsch G., Colleselli D., Strasser H., Pallwein L., Frauscher F.: Real-time virtual ultrasonographic radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2008, 101, 6, 707-711.
193. Uribe P.S., Costabile R.A., Peterson A.C.: Progression of renal tumors after laparoscopic radiofrequency ablation. *Urology.* 2006, 68, 5, 968-971.
194. Uzzo R.G., Novick A.C.: Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001, 166, 1, 6-18.
195. Wah T.M., Koenig P., Irving H.C., Gervais D.A., Mueller P.R.: Radiofrequency ablation of a central renal tumor: protection of the collecting system with a retrograde cold dextrose pyeloperfusion technique. *J Vasc Interv Radiol.* 2005, 16, 11, 1551-1555.
196. Wagner A.A., Solomon S.B., Su LM.: Treatment of renal tumors with radiofrequency ablation. *J Endourol.* 2005, 19, 6, 643-652.
197. Walther M.C., Shawker T.H., Libutti S.K., Lubensky I., Choyke P.L., Venzon D., Linehan W.M.: A phase 2 study of radio frequency interstitial tissue ablation of localized renal tumors. *J Urol.* 2000, 163, 5, 1424-1427.
198. Watkins T.W., Parkinson R.: Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumours: case series of 11 tumours and review of published work. *Australas Radiol.* 2007, 51, 5, 412-419.
199. Weight C.J., Fergany A.F., Gunn P.W.: The impact of minimally invasive techniques on open partial nephrectomy: a 10-year single institutional experience. *J Urol.* 2008, 180, 84-88.

-
200. Weight C.J., Kaouk J.H., Hegarty N.J.: Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol.* 2008, 179, 1277-1281.
 201. Weizer A.Z., Raj G.V., O'Connell M., Robertson C.N., Nelson R.C., Polascik T.J.: Complications after percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors. *Urology.* 2005, 66, 6, 1176-1180.
 202. Wiley G.E., Leyendecker J.R., Krehbiel K.A., Dyer R.B., Zagoria R.J.: CT and MR imaging after imaging-guided thermal ablation of renal neoplasms. *Radiographics.* 2007, 27, 2, 325-339.
 203. Wingo M.S., Leveillee R.J.: Central and deep renal tumors can be effectively ablated: radiofrequency ablation outcomes with fiberoptic peripheral temperature monitoring. *J Endourol.* 2008, 22, 6, 1261-1267.
 204. Wissniowski T.T., Hänsler J., Neureiter D., Frieser M., Schaber S., Esslinger B., Voll R., Strobel D., Hahn E.G., Schuppan D.: Activation of tumor-specific T lymphocytes by radio-frequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. *Cancer Res.* 2003, 1, 63 (19), 6496-6500.
 205. Wojciechowska U., Dikowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006. Warszawa: Instytut Onkologii im. M. Curie-Skłodowskiej, 2008. ISSN 0867-8251.
 206. Wood B.J., Grippo J., Pavlovich C.P.: Percutaneous radio frequency ablation for hematuria. *J Urol.* 2001, 166, 2303-2304.
 207. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W., Matveev V., Bono A., Borkowski A., Marechal J.M., Klotz L., Skinner E., Keane T., Claessens I., Sylvester R.: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007, 51, 6, 1606-1615.
 208. Varkarakis I.M., Allaf M.E., Inagaki T., Bhayani S.B., Chan D.Y., Su L.M., Jarrett T.W., Kavoussi L.R., Solomon S.B.: Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean follow-up. *J Urol.* 2005, 174, 2, 456-460.
 209. Vasudevan A., Davies R.J., Shannon B.A., Cohen R.J.: Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of pre-operative core biopsy. *BJU Int.* 2006, 97, 946-949.
 210. Verhoest G., Veillard D., Guillé F., De La Taille A., Salomon L, Abbou C.C., Valéri A., Lechevallier E., Descotes J.L., Lang H., Jacqmin D., Tostain J., Cindolo L., Ficarra V., Artibani W., Schips

- L., Zigeuner R., Mulders P.F., Mejean A., Patard J.J.: Relationship between age at diagnosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007, 51, 1298-1301.
211. Volpe A., Panzarella T., Rendon R.A., Haider M.A., Kondylis F.I., Jewett M.A.S.: The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer.* 2004, 10, 738-341.
212. Yang W.L., Nair D.G., Makizumi R., Gallos G., Ye X., Sharma R.R., Ravikumar T.S.: Heat shock protein 70 is induced in mouse human colon tumor xenografts after sublethal radiofrequency ablation. *Ann Surg Oncol.* 2004, 11, 4, 399-406.
213. Zagoria R.J., Hawkins A.D., Clark P.E., Hall M.C., Matlaga B.R., Dyer R.B., Chen M.Y.: Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. *AJR.* 2004, 183, 1, 201-207.
214. Zagoria R.J., Traver M.A., Werle D.M.: Oncologic efficacy of CT-guided-percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *AJR.* 2007, 189, 429-436.
215. Zeltser I.S., Moonat S., Park S., Anderson J.K., Cadeddu J.A.: Intermediate-term prospective results of radiofrequency-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a non-ischaemic coagulative technique. *BJU Int.* 2008, 101, 1, 36-38.
216. Zerbini A., Pilli M., Fagnoni F., Pelosi G., Pizzi M.G., Schivazappa S., Laccabue D., Cavallo C., Schianchi C., Ferrari C., Missale G.: Increased immunostimulatory activity conferred to antigen-presenting cells by exposure to antigen extract from hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation. *J Immunother.* 2008, 31, 3, 271-282.
217. Zlotta A.R., Wildschutz T., Raviv G., Peny M.O., van Gansbeke D., Noel J.C., Schulman C.C.: Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J Endourol.* 1997, 11, 4, 251-258.

10. ANEKS

Dane pacjentów

LP	LS	LG	Pacjent	Wiek	Płeć	Str.	Wym. max	Data zabiegu	Met. obr.	Lok.	Efekt	Uwagi
1	1	1	O.S.	62	m	p	40	17.01.2003	USG	d	-	op.
2	2	2	J.J.	79	k	p	21	28.01.2003	USG	d	+	zg 03.03.2007
3	3	3	P.C.	54	m	l	44	01.02.2003	USG	d	-	j.n.
	4							16.06.2003	USG	d	+	II etap
	5	4					34	12.12.2003	USG	d	+	
	6	5					39	29.01.2005	lap	c	+	
	7	6					20	08.11.2005	TK	c	+	
4	8	7	B.D.	70	m	p	32	17.04.2003	TK	g	+	
5	9	8	M.L.	58	m	l	40	14.05.2003	USG	c	+	j.n.
6	10	9	R.S.	73	m	p	35	09.01.2004	USG	d	+	
7	11	10	S.J.	66	m	l	32	17.03.2004	otwarte	d	+	
8	12	11	W.J.	64	m	p	45	30.04.2004	USG	c	-	op.
9	13	12	I.B.	71	k	p	35	23.09.2004	USG	g	+	zg. 06.06.2007
10	14	13	Ł.K.	72	m	p	20	24.09.2004	USG	g	+	cz.n.
11	15	14	N.T..	71	k	l	43	30.10.2004	USG	c	-	j.n., zg.
12	16	15	S.M.	54	k	p	30	16.11.2004	USG	c	+	
13	17	16	W.T	69	m	p	65	10.01.2005	USG	d	-	op.
14	18	17	D.Ł	75	k	p	30	25.01.2005	USG	d	+	
15	19	18	B.A.	65	m	p	50	29.03.2005	USG	d	+/	emb./krw.
16	20	19	G.H	70	m	l	30	04.05.2005	otwarte	d	+	zg 13.11.2007
17	21	20	K.W.	85	k	l	30	20.05.2005	USG	d	-	
	22							14.07.2006	USG	d	+	II etap
18	23	21	P.J.	70	m	l	25	20.06.2005	USG	d	+	j.n.
	24	22				l	20	15.10.2005	USG	d	+	
19	25	23	S.W.	70	m	l	15	27.07.2005	USG	c	-	op.
20	26	24	K.J	69	m	l	52	09.11.2005	USG	d	+/	krw., j.n., zg.
21	27	25	L.P.	78	m	l	26	26.11.2005	USG	c	+	zg. 20.06.2009
22	28	26	D.L.	60	m	l	34	01.12.2005	USG	c	-	j.n.
	29							02.08.2006	USG	c	+	II etap
23	30	27	K.A.	21	k	p	65	03.03.2006	otwarte	d	+	AML

LP	LS	LG	Pacjent	Wiek	Płeć	Str.	Wym. max	Data zabiegu	Met. obr.	Lok.	Efekt	Uwagi
24	31	28	A.H.	86	k	1	40	16.03.2006	USG	c	-	j.n.
	32							05.07.2007	USG	c	+	II etap
25	33	29	O.A.	34	m	p	30	03.04.2006	otwarte	c	+	AML
26	34	30	G.W.	60	k	1	30	20.05.2006	USG	d	+	
27	35	31	S.W.	58	k	p	19	23.05.2006	USG	d	+	AML
28	36	32	M.F.	78	m	p	36	12.06.2006	USG	g	-	
	37							06.12.2006	TK		+	II etap
29	38	33	W.S.	57	k	1	17	14.07.2006	USG	d	+	
30	39	34	M.E.	76	m	p	36	14.07.2006	USG	g	-	
	40							08.11.2007	USG		+	II etap
31	41	35	S.E.	52	k	1	22	14.07.2006	USG	d	+	
32	42	36	L.B.	61	k	1	21	02.08.2006	USG	d	+	AML
33	43	37	I.J.	76	k	p	21	02.08.2006	USG	c	+	
34	44	38	K.L.	81	m	p	32	02.08.2006	USG	d	+	
35	45	39	N.N.	69	m	p	41	13.09.2006	USG	g	+	j.n.
36	46	40	C.M.	80	m	1	35	25.10.2006	USG	c	-	op.
37	47	41	Z.A.	81	m	1	35	25.10.2006	USG		+	wzn.
38	48	42	K.T.	73	m	p	23	03.11.2006	USG	c	-	
	49							09.11.2007	USG	c	+	II etap
39	50	43	J.W.	55	m	1	39	03.11.2006	USG	c	-	
	51							16.03.2007	USG	c	-	II etap
40	52	44	T.J.	78	m	1	25	18.12.2006	USG	d	+	
	53	45				p	28	18.12.2006	USG	g	-	
	54							14.04.2007	USG	g	-	II etap
41	55	46	Q.B.	56	m	1	22	22.01.2007	otwarte	d	+	j.n.
	56	47				1	19	22.01.2007	otwarte	c	+	
	57	48				1	12	22.01.2007	otwarte	d	+	
42	58	49	T.M.	67	m	1	35	16.03.2007	USG	g	-	j.n., zg. 12.04.2009
43	59	50	T.J.	70	m	p	34	29.05.2007	USG	d	-	
	60							19.11.2007	USG		+	II etap
44	61	51	P.A.	67	k	1	20	14.07.2007	USG	c	-	j.n.
	62							01.08.2009	USG	c	-	II etap
	63							30.01.2009	USG	c	-	III etap

LP	LS	LG	Pacjent	Wiek	Płeć	Str.	Wym. max	Data zabiegu	Met. obr.	Lok.	Efekt	Uwagi
45	64	52	C.J.	66	m	l	21	12.10.2007	USG	c	+	
46	65	53	M.B.	86	m	l	35	18.10.2007	USG	d	-	
	66							19.02.2008	USG		+	II etap
47	67	54	K.J.	74	k	l	38	22.10.2007	USG	d	+	
48	68	55	S.A.	79	k	l	15	12.10.2007	USG	d	-	
	69							19.02.2008	USG		+	II etap
49	70	56	C.T.	68	m	l	30	15.11.2007	USG	d	+	
50	71	57	B.L.	76	m	l	26	19.11.2007	USG	d	+	
51	72	58	C.K.	58	k	p	20	09.01.2008	USG	g	+	AML
52	73	59	Z.J.	66	m	p	14	07.02.2008	otwarte	d	+	j.n.
	74	60					10	07.02.2008	otwarte	c	+	
53	75	61	K.M.	56	m	p	20	03.03.2008	USG	c	+	
54	76	62	J.E.	64	m	p	30	11.07.2008	USG	g	+	
55	77	63	P.K.	62	m	p	37	01.08.2008	USG	c	+	
56	78	64	G.W.	80	k	p	36	08.08.2008	USG	d	-	
	79							30.01.2009	USG	d	+	II etap
57	80	65	T.S.	54	m	p	30	09.04.2009	USG	c	-	j.n.
58	81	66	R.K.	75	k	l	20	17.04.2009	USG	c	+	j.n.
59	82	67	W.W.	80	m	l	32	24.04.2009	USG	d	+	
60	83	68	K.W.	77	m	l	36	28.07.2009	USG	c	+	
61	84	69	K.M.	70	m	p	40	28.07.2009	USG	d	+	
62			M.P.	65	m	p		26.09.2005				cytometr.
63			R.H.	70	m	l		14.10.2005				cytometr.
64			K.J.	71	m	p		02.02.2006				cytometr.
65			T.K.	68	m	l		22.02.2006				cytometr.

Użyte skróty:

LP – liczba pacjentów, LS – liczba sesji termo ablacji, LG – liczba guzów

Str. – strona ciała: *p* – prawa strona; *l* – lewa strona

Wym. max – maksymalny wymiar guza

Met. obr. – metoda obrazowania podczas zabiegu

Lok. – lokalizacja guza w obrębie nerki: *g* – górny biegun; *c* – część centralna; *d* – dolny biegun

Uwagi dodatk. – uwagi dodatkowe: *AML* – pacjenci leczeni z powodu *angiomyolipoma*; *cytometr.*

– chorzy z usuniętą nerką, u których pobrano próbki do badań cytometrii; *cz.n.* – chory po częsciowej nefrektomii; *emb* – embolizacja; *j.n.* – jedyna nerka; *krw.* – chory zakwalifikowany z powodu krwiomoczu; *op.* – chorzy poddani nefrektomii; *wz.* – zabieg wznowy po nefrektomii; *zg.*

– zgon