

**Odległe wyniki leczenia pacjentów z rakiem nerki za pomocą
termoablacji z uwzględnieniem odpowiedzi zapalnej i
immunologicznej w materiale Kliniki Urologii GUMed**

Lek. med. Jerzy Michajłowski

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. med. Kazimierz Krajka

Katedra i Klinika Urologii GUMed
Gdańsk 2010

Składam serdeczne podziękowania
Panu Profesorowi dr hab. Kazimierzowi Krajce
za życzliwość i opiekę podczas wykonywania niniejszej pracy

Pragnę wyrazić wdzięczność
Panu Adiunktowi dr n.med. Marcinowi Matuszewskiemu
za cenne uwagi i wskazówki w trakcie realizacji pracy oraz za czas, który mi
poświęcił

Spis treści

1. Wstęp.....	5
1.1. Epidemiologia i etiologia guzów nerek.....	5
1.2. Objawy i diagnostyka.....	5
1.3. Klasyfikacja TNM, histopatologia, czynniki prognostyczne.....	7
1.4. Leczenie raka nerek.....	9
1.4.1. Leczenie zaawansowanego raka nerki.....	9
1.4.2. Leczenie raka nerki ograniczonego do narządu.....	11
1.4.2.1. Leczenie chirurgiczne.....	11
1.4.2.1.1. Nefrektomia radykalna.....	11
1.4.2.1.2. Częściowa resekcja nerki.....	12
1.4.2.2. Metody małoinwazyjne leczenia guzów nerek.....	13
1.4.2.3. Zastosowanie termoablacji (radiofrequency ablation) w leczeniu guzów nerek....	15
1.4.2.3.1. Rys historyczny.....	15
1.4.2.3.2. Fizyczne podstawy działania termoablacji oraz mechanizm uszkodzenia tkanki guza.....	16
1.4.2.3.3. Techniki przeprowadzania zabiegu, metody obrazowania oraz znieczulenie podczas termoablacji.....	17
1.4.2.3.4. Powikłania termoablacji.....	19
1.4.2.3.5. Czynniki wpływające na skuteczność termoabalcji oraz odległe wyniki leczenia.....	21
1.4.2.4. Odpowiedź zapalna i immunologiczna u pacjentów po termoablacji.....	24
2. Cel pracy.....	26
3. Materiał i metody.....	27
3.1. Opis materiału klinicznego.....	27
3.2. Zabieg termoablacji.....	31
3.3. Parametry odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.....	34
3.4. Kryteria oceny powikłań oraz wyników leczenia.....	35
3.5. Metody statystyczne.....	35

4. Wyniki.....	37
4.1. Dane ogólne.....	37
4.2. Efekt kliniczny i odległe wyniki leczenia.....	40
4.3. Powikłania.....	48
4.4. Ocena odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.....	49
5. Dyskusja.....	59
6. Wnioski.....	79
7. Streszczenie.....	80
8. Piśmiennictwo.....	83

1. Wstęp

1.1. Epidemiologia i etiologia guzów nerek

Nowotwór złośliwy nerki, włączając w to wszystkie jego odmiany, stanowi 2-3% wszystkich nowotworów u dorosłych i 90% wśród nowotworów wywodzących się z nerki [1]. W roku 1998 w Unii Europejskiej guzy nerek rozpoznano u 30,000 pacjentów i w tym samym roku odnotowano 15,000 zgonów z powodu tego schorzenia [2]. W Polsce w roku 2006 nowotwory nerek zostały rozpoznane u 2283 mężczyzn i 1483 kobiet, częstość zachorowań wyniosła odpowiednio 3,6 i 2,4% [3]. Nowotwór ten znajduje się na 7 miejscu u mężczyzn i na 10 u kobiet wśród wszystkich nowotworów w Polsce. Szczyt zachorowalności przypada na okres pomiędzy 60 a 70 rokiem życia. U mężczyzn guz nerki występuje 1,5 razy częściej niż u kobiet. Szerokie zastosowanie technik obrazowych doprowadziło do wzrostu ilości przypadkowo wykrytych guzków, chociaż wśród osób w średnim wieku u obu płci od początku lat 90 XX wieku obserwuje się odwrócenie wcześniejszej tendencji wzrostowej zachorowalności i umieralności [4]. Najprawdopodobniej związane jest to z tym, że większość przypadkowo wykrytych zmian są to nowotwory małe i często o niskim potencjale złośliwości.

Przyczyny rozwoju nowotworów nerek nie są w pełni poznane. Udowodniono jednak, że wśród czynników etiologicznych największy wpływ mają palenie, otyłość i długotrwałe przyjmowanie leków antyhipertensyjnych [5, 6]. Uważa się, że zmiany genetyczne również mają znaczenie, szczególnie w postaciach dziedzicznych nowotworu (zespół von Hippa-Lindau, rodzinny rak nerki).

1.2. Objawy i diagnostyka

Obecnie większość guzów nerek wykrywa się podczas wykonywania badania ultrasonograficznego z powodu rozmaitych niespecyficznych dolegliwości, często niezwiązanych z nowotworem nerki [7]. Są to zwykle zmiany niepowodujące żadnych dolegliwości. Klasyczną triadę objawów – makroskopowy krwiomocz, wyczuwalny palpacyjnie guz i ból w okolicy lędźwiowej spotyka się obecnie nie więcej niż u 10% chorych. Świadczy to o znacznym zaawansowaniu procesu nowotworowego [8].

Najczęstszym pojedynczym objawem jest mikroskopowy krwimocz, który pozwala ukierunkować dalszą diagnostykę. Ból w okolicy nerki często towarzyszy krwimoczowi i związany jest z okresowym blokowaniem odpływu moczu poprzez skrzepy w moczowodzie.

Wśród objawów ogólnych obserwuje się utratę masy ciała, utrzymujące się stany podgorączkowe i nocne poty. Objawy paranowotworowe występują u około 30% pacjentów. Do najczęstszych należą podwyższone OB, nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość [7]. U części pacjentów guz nerki rozpoznaje się po wystąpieniu dolegliwości związanych z obecnością przerzutów, najczęściej do kości i płuc.

Obecnie większość nowotworów nerki jest wykrywana przypadkowo podczas wykonania USG jamy brzusznej z różnych powodów [7]. Obecność litej lub lito-torbielowatej zmiany w obrębie nerki wymaga weryfikacji w badaniu tomografii komputerowej (TK) z podaniem środka kontrastowego. Guzy nerek są przeważnie nowotworami dobrze unaczynionymi. To jedna z głównych cech, która została wykorzystana w arteriografii, a następnie w tomografii komputerowej. Rozpoznanie ustala się na podstawie wykrycia zmiany o większym wysyceniu kontrastem w fazie tętniczej badania. Czułość tomografii komputerowej w rozpoznaniu raka jasnokomórkowego nerki wynosi 95%. Badanie to pozwala na dokładną ocenę zmiany pierwotnej, miejscowego zaawansowania nowotworu, ocenę żył nerkowych i żyły głównej dolnej, regionalnych węzłów chłonnych oraz nadnercza [9, 10, 11, 12]. Badanie to również pozwala na ocenę funkcji nerki przeciwległej, co ma duże znaczenie przy planowaniu dalszego leczenia.

Alternatywą do TK jest badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (Magnetic resonance imaging, MRI). Jednak w większości przypadków wykonuje się ono dla dokładniejszej oceny miejscowego zaawansowania guza, żyły głównej dolnej (różnicowanie czopu nowotworowego i skrzepliny), u pacjentów z niewydolnością nerek i przy uczuleniu na środek kontrastowy [13, 14, 15, 16].

W przypadku podejrzenia przerzutów do płuc metodą diagnostyki z wyboru jest TK klatki piersiowej, chociaż w większości przypadków wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej jest wystarczające [17]. Uważa się, że przerzuty do kości i ośrodkowego układu nerwowego w większości przypadków powodują objawy kliniczne, dlatego w diagnostyce rutynowej guza nerki przy braku dolegliwości wykonywanie TK głowy lub scyntygrafii kości jest zbędne [18, 19]. Trwają badania nad przydatnością pozytronowej tomografii emisyjnej w diagnostyce przerzutów odległych u pacjentów z rakiem

jasnokomórkowym nerki. Jak dotąd wykazano wysoką swoistość badania, lecz czułość jego jest mniejsza niż w badaniu TK [20].

Arteriografię w guzach nerki obecnie stosuje się tylko w szczególnych przypadkach – ocena unaczynienia guza nerki przed częściową resekcją (resekcja guza jedynej nerki), embolizacja dużego guza nerki przed nefrektomią lub krwawiącego guza nieoperacyjnego [21, 22].

Przezskórną biopsję guza nerki stosuje się jedynie w przypadkach wystąpienia trudności diagnostycznych - podejrzenie ropnia nerki, powikłanej torbieli lub ustalenie pochodzenia guza (podejrzenie przerzutu do nerki) [23].

1.3. Klasyfikacja TNM, histopatologia, czynniki prognostyczne

Zamiast klasyfikacji Robsona, która była używana do 1990 roku, przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC) wdrożona została klasyfikacja TNM (tumor, nodes and metastases). Polega ona na ocenie stopnia zaawansowania klinicznego, zajęcia węzłów chłonnych, obecności odległych przerzutów i służy jako podstawa do wyboru odpowiedniej metody leczenia oraz oceny przewidywalnego przeżycia. Podstawą oceny są przede wszystkim wyniki badań obrazowych (TK, MRI). Ta klasyfikacja z kolei ostatni raz została zmodyfikowana w 2002 roku [24].

Podział TNM guzów nerek według UICC z 2002 roku:

T - guz pierwotny

Tx - nie można ocenić guza

T0 - brak obecności guza

T1 - obecność guza ≤ 7 cm, ograniczonego do nerki

T1a – guz ≤ 4 cm

T1b – guz > 4 cm, lecz ≤ 7 cm

T2 - obecność guza > 7 cm, ograniczonego do nerki

T3 - czop nowotworowy w żyłę nerkowej, żyłę głównej dolnej lub nacieczenie nadnercza i tkanki tłuszczowej okołonerkowej

T3a - guz nacieka nadnercze lub tkankę tłuszczową okołonerkową, lecz nie przekracza powięzi Geroty

T3b - guz wrasta do żyły nerkowej lub żyły głównej dolnej poniżej przepony

T3c - guz wrasta do żyły głównej dolnej powyżej przepony

T4 - guz wykracza poza powieź Geroty

N - regionalne węzły chłonne

N0 - brak obecności przerzutów w węzłach chłonnych

N1 - przerzut w jednym regionalnym węźle chłonnym

N2 - przerzuty w więcej niż jednym regionalnym węźle chłonnym

M - przerzuty odległe

Mx - przerzuty trudne do oceny

M0 - brak obecności przerzutów odległych

M1 - obecność przerzutów odległych

Według Światowej Organizacji Zdrowia wyodrębniono trzy podstawowe typy histologiczne złośliwych guzów nerek: rak jasnokomórkowy, stanowiący 80-90% wszystkich guzów, rak brodawkowaty – 10-15% i rak chromofobowy – 4-5% [25]. Pacjenci z rakiem chromofobowym i brodawkowatym mają lepsze rokowanie niż z rakiem jasnokomórkowym [26]. Również wyodrębniono dwa podtypy raka brodawkowego z odmiennym rokowaniem – typ 1 (dobrze zróżnicowane komórki z cytoplazmą chromofilową, dobre rokowanie) oraz typ 2 (nisko zróżnicowane komórki z kwasochłonną cytoplazmą, złe rokowanie) [27]. Guz wywodzący się z kanalików zbiorczych Bielliniego stanowi 1% wszystkich guzów nerek. Nowotwór ten cechuje się wysokim stopniem złośliwości z dużą tendencją do rozsiewu. Histopatologiczna klasyfikacja Fuhrmana została ogólnie przyjęta w ocenie raka jasnokomórkowego i jest niezależnym czynnikiem rokowniczym [28]. Polega ona na ocenie wielkości, kształtu i wyniosłości jąder komórkowych.

Czynniki rokownicze w guzach nerek dzielą na kilka grup: czynniki anatomiczne (przedstawione w klasyfikacji TNM); czynniki histologiczne (różnicowanie komórek guza według Fuhrmana, podtyp histologiczny guza, obecność utkania mięsaka, naciek kapilarów, obecność martwicy w obrębie guza i naciek na układ kielichowo-miedniczkowy); czynniki kliniczne (niedokrwistość, kacheksja, ilość płytek we krwi); czynniki molekularne (ekspresja anhidrazy dwuwęglowej typu IX, czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, białka Ki-67, p53, E-kadheryny i czynnika HIF) [28, 29, 30]. Na podstawie wyżej wymienionych czynników (pojedynczych lub kombinacji czynników) powstały różne nomogramy, pozwalające na bardziej dokładną ocenę przeżycia chorych z rakiem nerki [31].

1.4. Leczenie raka nerek

1.4.1. Leczenia zaawansowanego raka nerki

Pomimo wzrostu wykrywalności wczesnych form guzów nerek nadal u około 30% chorych w chwili rozpoznania stwierdza się obecność przerzutów odległych. Najczęściej umiejscawiają się one w płucach, kościach, wątrobie, mózgu, nadnerczu lub nerce przeciwległej. Większość tych chorych umiera w ciągu 4-12 miesięcy od momentu ustalenia rozpoznania. Oprócz tego u 30-50% chorych operowanych z powodu raka ograniczonego do narządu dochodzi do progresji choroby i powstaniu przerzutów odległych od kilku do kilkunastu miesięcy od leczenia [32]. Metody leczenia zaawansowanego raka nerki obejmują obecnie chemioterapię, immunoterapię oraz leki z grupy inhibitorów angiogenezy.

Większość chemioterapeutyków nie jest skuteczna w leczeniu raka nerki. Wiąże się to ze zwiększoną ekspresją na komórkach guza receptorów oporności wielolekowej (multidrug resistance receptor), szczególnie P-glikoproteiny 170. Udowodniono, że tylko zastosowanie 5-FU (5-fluorouracyl) razem z immunoterapią jest skuteczne u pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym, lecz odpowiedź ta jest krótkotrwała [33].

Rak nerki uważany jest za nowotwór wysoce immunologiczny, którego przebieg kliniczny często zależy od równowagi między układem immunologicznym guza i gospodarza. Obecność nacieków T-limfocytów w tkance guza, wykrycie subpopulacji cytotoksycznych (CD8+) limfocytów oraz nowotworowo-specyficznych antygenów skłoniło do poszukiwania rozmaitych immunologicznych mechanizmów wpływu na rozwój tego typu guza. W badaniach wykorzystywano głównie cytokiny IFN- α (Interferon- α) oraz IL-2 (Interleukina-2). IFN- α to białko o plejotropowym działaniu wywierające efekt przeciwwirusowy, immunomodulacyjny i antyproliferacyjny. Z kolei IL-2 to czynnik wzrostu T-limfocytów, powodujący ich aktywację i powstanie komórek LAK (lymphokine activated killer cells) oraz potęgujący działania komórek NK (natural killer cells). Na monoterapię IFN- α reaguje 6-15% chorych. Prowadzi on do obniżenia czasu do progresji choroby o 25% i przedłuża przeżycie o 3-5 miesięcy w porównaniu z grupą placebo [34]. Jednak obecnie monoterapię stosuje się rzadko ze względu na większą skuteczność zastosowania IFN- α razem z bevacizumabem lub sunitinibem [35]. Z kolei odpowiedź na monoterapię IL-2 odnotowano jedynie u 7-27% pacjentów z czystą postacią raka jasnokomórkowego [36]. Leczenie to jest bardzo toksyczne i stosuje się obecnie tylko w

wybranej grupie chorych w dobrym stanie ogólnym i przewidywanym dobrym rokowaniem. Wykorzystanie podania komórek TIL (tumor infiltrated lymphocytes), komórek wyizolowanych z guza pierwotnego po nefrektomii, nie wykazało przewagi nad zastosowaniem terapii IL-2 [37]. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem szczepionek z antygenów autologicznych komórek guza, komórek dendrytycznych oraz białek szoku termicznego, a wstępne wyniki badań są obiecujące [38].

W raku jasnokomórkowym nerki z powodu inaktywacji genu VHL (von Hippel-Lindau) dochodzi do nadmiernej produkcji czynnika indukowanego niedotlenieniem HIF (hypoxia-inducible factor), co z kolei prowadzi do wzrostu wolnego VEGF (vascular endothelial growth factor) oraz PDGF (platelet-derived growth factor), które poprzez wiązanie z receptorami tyrozynowymi stymulują nowotworzenie naczyń i progresję guza [39]. Blokowanie tych receptorów lub bezpośrednio czynników VEGF i PDGF hamuje wzrost naczyń i rozwój guza. Jak dotąd przebadano i wprowadzono cztery leki w leczeniu raka jasnokomórkowego: sorafenib, sunitinib, bevacizumab i temsirolimus. Sorafenib to poliiinhibitor kinaz tyrozynowych (VEGFR-2, PDGFR, Raf-1, B-Raf, FLT-3, c-KIT). Z kolei sunitinib hamuje kinazę tyrozynową związaną z oksyndolem. Bevacizumab wiąże i inaktywuje izoformę A VEGF, a temsirolimus jest inhibitorem receptorów mTOR (mammalian target of rapamycin). Sunitinib lub Bevacizumab+IFN- α stosuje się obecnie, jako terapię pierwszego rzutu u pacjentów z niskim i umiarkowanym ryzykiem. Średnio o 6 miesięcy przedłużają one czas do momentu progresji choroby w porównaniu z monoterapią IFN- α , a ogólne przeżycie sunitinib wydłuża o 14 miesięcy [40, 41]. W grupie wysokiego ryzyka stosuje się temsirolimus, który w porównaniu z IFN- α wydłuża ogólne przeżycie o 3.6 miesięcy [42]. Sorafenib obecnie jest stosowany, jako lek drugiego rzutu w raku jasnokomórkowym i wydłuża czas do progresji choroby o 3 miesiące w porównaniu z grupą placebo [43].

Chirurgia w leczeniu chorych z zaawansowanym guzem nerki ma ograniczone znaczenie. Jedynie w przypadku całkowitego usunięcia guza pierwotnego (zabieg cytoredukcyjny) z następczą immunoterapią IFN- α ma ona korzystny wpływ [44]. Usunięcie przerzutów wskazane jest jedynie w przypadkach możliwych do usunięcia zmian synchronicznych lub przerzutów odpowiadających na zastosowaną wcześniej immunoterapię [45].

Rak nerki jest oporny na radioterapię. Stosuje się ją obecnie jedynie w naświetlaniu przerzutów kostnych, jako leczenie paliatywne.

1.4.2. Leczenie raka nerki ograniczonego do narządu

1.4.2.1. Leczenie chirurgiczne

1.4.2.1.1. Nefrektomia radykalna

Nefrektomia radykalna nadal zostaje złotym standardem w leczeniu raka nerki ograniczonego do narządu. Obejmuje ona wycięcie en bloc nerki razem z torebką tłuszczową, powięzią Geroty, nadnerczem oraz regionalną limfadenektomię. Obecnie uważa się, że usunięcie nadnercza jest wskazane jedynie w przypadkach dużych guzów, obejmujących górny biegun nerki lub w guzach >7 cm, w których ryzyko zajęcia nadnercza jest większe [46]. Ujemny wynik w badaniach TK lub MR wskazuje na możliwość zachowania nadnercza. Regionalna limfadenektomia pozwala na dokładniejsze określenie stopnia zaawansowania choroby, lecz jej wartość lecznicza jest kontrowersyjna. Wykazano, że nie wpływa ona na ogólne przeżycie [47]. Dostęp operacyjny wybiera się w zależności od lokalizacji, wielkości guza, konstytucyjnych cech pacjenta oraz preferencji urologa. Nie wykazano przewagi któregoś z dostępów, lecz uważa się, że dostęp przezotrzewnowy pozwala na szybszy dostęp do naczyń nerkowych, minimalną manipulację w obrębie nerki oraz na ocenę narządów jamy brzusznej w celu poszukiwania ewentualnych przerzutów. Powikłania po nefrektomii radykalnej występują obecnie dość rzadko i związane są z krwawieniem z szypuły nerkowej lub uszkodzonej śledziony, uszkodzeniem jelit, wątroby i opłucnej, a śmiertelność pooperacyjna po tym zabiegu nie przekracza 2% [48]. Specyficzne dla choroby pięcioletnie przeżycie w stadium zaawansowania klinicznego T1 wynosi 99%, w T2 - 90%, w T3 - 66%, w T4 – 39%. Dziesięcioletnie przeżycie kształtuje się odpowiednio na poziomie 97%, 84%, 53% oraz 32% [49, 50]. Wykonana w 1990 roku przez Claymana pierwsza nefrektomia laparoskopowa z powodu guza stworzyła podstawę do szerokiego wdrożenia i doskonalenia tej metody leczenia guzów nerek [51]. Obecnie jest ona alternatywą otwartej nefrektomii w ograniczonych do narządu guzach (stadium T1 oraz T2) bez zajęcia żyły nerkowej i limfadenopatii [52]. Opisane są również przypadki laparoskopowego usunięcia guzów w stadium T3a, lecz zabiegi te wykonuje się w wysokospecjalistycznych ośrodkach o znacznym doświadczeniu. Laparoskopową nefrektomię wykonywano wcześniej głównie z dostępu przezotrzewnowego, lecz obecnie dostęp zaotrzewnowy jest również szeroko stosowany [53]. Pozwala on zmniejszyć ryzyko powikłań ze strony narządów położonych

wewnątrztrzewnowo, ale z kolei wymaga od operatora większego doświadczenia. Dyskomfort pooperacyjny jest znacznie mniejszy po zabiegu laparoskopowym w porównaniu z nefrektomią otwartą, a pacjenci wymagają krótszej hospitalizacji i szybciej zdrowieją [54]. Udowodniono, że pięcio- i dziesięcioletnie przeżycie wolne od wznowy jest porównywalne u chorych po nefrektomii laparoskopowej i zabiegu otwartym [55, 56].

1.4.2.1.2. Częściowa resekcja nerki

Rozwój technik obrazowych, chirurgii naczyniowej, nowych metod skrócenia czasu ciepłego niedokrwienia nerki w transplantologii oraz częstsze wykrycie guzów w niskim stadium zaawansowania klinicznego przyczyniły się do zastosowania zabiegów organooszczędzających w leczeniu nowotworów nerek. Wskazania do tego typu zabiegów obejmują wskazania bezwarunkowe - guz anatomicznie jedynej nerki lub jedynej nerki czynnej, względne – chorzy ze zdrową nerką przeciwległą, której ryzyko uszkodzenia w przyszłości, z powodu chorób współistniejących, jest duże (kamica nerkowa, nawracające odmiedniczkowe zapalenie nerek, odpływ pęcherzowo-moczowodowy, choroby internistyczne), wybiórcze – chorzy ze zdrową nerką przeciwległą [57]. Pomimo przeprowadzenia rutynowych badań przed wykonaniem zabiegu szczególna uwaga powinna być zwrócona na anatomię naczyń nerkowych. Zasadą zabiegu jest całkowite usunięcie guza z marginesem zdrowej tkanki oraz zachowanie jak największej objętości czynnego miąższu. Przeprowadza się ją zwykle u chorych z obwodowo położonymi guzami nerki, nieprzekraczającymi średnicy 4 cm, lecz usunięcie większych guzów jest również możliwe [58]. W większości przypadków zabieg ten wykonuje się metodą otwartą najczęściej z dostępu pozaotrzewnowego. W przypadku położenia guza w dolnym lub górnym biegunie stosuje się klasyczną technikę częściowej nefrektomii, w innych przypadkach klinową resekcję lub enukleację guza. Laparoskopowa częściowa nefrektomia jest również możliwa. Wykonuje się ją zwykle w przypadku małych guzów położonych obwodowo. Jednak brak randomizowanych badań porównujących zabieg otwarty z zabiegiem laparoskopowym, większe ryzyko powikłań oraz większy czas ciepłego niedokrwienia nerki, w przypadku zabiegu laparoskopowego, powodują, że stosuje się tą metodę jedynie w dużych ośrodkach klinicznych [59]. Przeżycie wolne od wznowy nowotworowej u chorych po częściowej resekcji nerki nie różni się w porównaniu z grupą chorych po nefrektomii radykalnej i wynosi od 78 do 100% [57, 60]. Jednak wadą

tej metody leczenia jest większe ryzyko wznowy miejscowej, sięgające nawet 10% w odległym czasie po operacji [61]. Najprawdopodobniej jest ono związane z obecnością mikroskopowych ognisk komórek nowotworowych w pozostałym mięszu nerki.

1.4.2.2. Metody małoinwazyjne leczenia guzów nerek

Metody małoinwazyjne leczenia guzów nerek jak termoablacja, krioablacja, HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), ablacja za pomocą lasera oraz ablacja mikrofalowa powstały w ostatnich dwudziestu latach, jako alternatywa leczenia guzów nerek ograniczonych do narządu. Do rozwoju tych metod leczenia przyczyniły się przede wszystkim: coraz częstsze wykrywanie zmian w początkowym stadium zaawansowania klinicznego, rozszerzenie wiedzy na temat biologii guzów nerek (z reguły małe guzy są zmianami o niskim potencjale złośliwości), kontrowersyjne wyniki długoletniej bacznej obserwacji chorych z nieleczonymi niedużymi guzami nerek (u części chorych dochodzi do progresji choroby i przerzutów odległych), trudności w leczeniu guzów nerek u pacjentów obciążonych internistycznie oraz znana dość wysoka inwazyjność tradycyjnych chirurgicznych metod leczenia [62]. Zabiegi małoinwazyjne w tym przypadku pozwalają na radykalne leczenie małych guzów nerek przy minimalnej inwazyjności. Obecnie najczęściej stosuje się termoablację i krioablację. W większości ośrodków metody te są jednak eksperymentem klinicznym i stale ulegają doskonaleniu, co pozwala na zdobywanie doświadczenia w przeprowadzeniu zabiegu oraz rozpracowywanie odpowiednich schematów leczenia. Odległa ocena skuteczności, szczególnie w porównaniu z tradycyjnymi metodami leczenia, ma zasadnicze znaczenie w rozpowszechnieniu stosowania tych metod w leczeniu guzów nerek.

Metoda krioablacji polega na zastosowaniu ciekłego azotu lub argonu, który po rozejściu się w tkance powoduje powstanie znacznie niskiej temperatury. W przypadku tkanki mięszu nerki obniżenie temperatury już do -20°C powoduje jej całkowite zniszczenie [63]. Dla tkanki nowotworowej ten próg jest nieco niższy. Przy tak niskich temperaturach błony komórkowe ulegają destrukcji mechanicznej, następuje denaturacja białek wewnątrzkomórkowych, co z kolei prowadzi do powstania martwicy koagulacyjnej. Jednoczesne tworzenie się skrzepów w naczyniach krwionośnych guza prowadzi do upośledzenia ukrwienia tkanki i pogłębienia obszaru martwicy. Stopniowo obszar ten włóknieje tworząc bliznę. Obecnie stosuje się kilka kolejnych cykli zamrożenia z

następnym czynnym lub biernym rozmrożeniem. Pozwala to na powstanie większego obszaru uszkodzenia. Wykazano, że na brzegu powstałej w wyniku zabiegu „kuli lodowej” temperatura często jest około 0°C, która nie jest wystarczająca dla nieodwracalnego uszkodzenia komórek guza. Dlatego powinna ona również obejmować 10-milimetrowy margines zdrowego miększu nerki [64]. Krioablację guzów nerek można obecnie przeprowadzać z dostępu otwartego, laparoskopowego lub przezskórnego. Zabieg otwarty lub laparoskopowy pozwala na bardziej precyzyjne wkłucie elektrody oraz możliwość jednoczesnego leczenia zmian mnogich. Dobra widoczność „kuli lodowej” w USG pozwala dość dokładnie ocenić strefę martwicy. Wprowadzenie cienkich 1.5-3-milimetrowych elektrod umożliwiło przeprowadzanie zabiegów zaotrzewnowo poprzez nakłucie skóry w okolicy lędźwiowej. Ze względu na słabą widoczność końcówki elektrody w USG dla dokładniejszego jej umiejscowienia zabieg z reguły przeprowadza się pod kontrolą TK lub MRI. Brak wzmocnienia guza po podaniu środka cieniującego bezpośrednio po zabiegu pozwala ocenić doszczętność zabiegu. Odległe wyniki leczenia pacjentów z guzami nerek za pomocą krioablacji są bardzo obiecujące - skuteczność wynosi od 86 do 100% [65, 66].

W metodzie HIFU wykorzystywana jest fala ultradźwiękowa o częstotliwości powyżej 4-MHz generowana za pomocą sondy piezoelektrycznej umiejscowionej pozaustrojowo lub bezpośrednio obok guza. W miejscu ablacji temperatura wzrasta i wytwarza się martwica koagulacyjna. Ze względu na dość wąską wiązkę promieni sonda powinna być stopniowo przesuwana żeby całkowicie objąć obszar guza. Ruchomość nerki podczas oddychania oraz rozproszenie fali przez tkankę kostną żeber powodują znaczne trudności w precyzyjnym namierzeniu guza oraz równomiernym rozprzestrzenieniu fali przy umiejscowieniu sondy w okolicy lędźwiowej. Dlatego obecnie w większości przypadków używa się dostępu laparoskopowego. Wymaga to jednak ogólnego znieczulenia, przez co metoda przestaje być minimalnie inwazyjną. Histologiczna analiza usuniętych guzów nerek poddanych wcześniej ablacji za pomocą HIFU wykazała nierównomierne ogniska martwicy i obecność przetrwałych fragmentów guza [67]. Dlatego HIFU nadal pozostaje metodą eksperymentalną, i jak dotąd w literaturze opisane tylko pojedyncze przypadki leczenia guzów nerek tą metodą.

W przypadku ablacji laserowej używa się lasera neodymowo-jagowego (Nd:Yag) o długości 1064µm wytwarzanej przez ultracienkie włókno kwarcowe. Powstająca energia cieplna powoduje szybki wzrost temperatury nawet ponad 100°C i martwicę koagulacyjną. Szybki wzrost temperatury powoduje znaczne zwęglenie tkanki i ograniczenie strefy

martwicy. Dlatego jedno włókno lasera wytwarza obszar martwicy około 1cm, co wymaga przeprowadzenia kilku sesji ablacji. W tym wypadku korzystnym rozwiązaniem jest zastosowanie sondy z kilkoma włóknami. Przeprowadzone badanie pilotażowe wykazało, że ablacja laserowa jest bezpiecznym zabiegiem, aczkolwiek całkowitego zniszczenia zmiany nie udało się osiągnąć w żadnym wypadku. Zabiegi przeprowadzano pod kontrolą MRI, a kryterium skuteczności był brak wzmocnienia po podaniu środka kontrastowego [68]. Ablacja za pomocą fali mikrofalowej polega na wykorzystaniu fali elektromagnetycznej od 900 do 2400 MHz pod wpływem której mikrocząsteczki komórek (głównie jony wody) ulegają wibracji. Wynikiem międzykomórkowych współdziałań jest wytworzenie ciepła. Ze względu na to, że fala obejmuje tkankę dookoła anteny dość równomiernie strefa martwicy jest zazwyczaj bardziej jednorodna. Metoda ta została z powodzeniem wykorzystana dla zmniejszenia krwawienia z guza nerki podczas częściowej nefrektomii [69]. Jedno z wstępnych badań wykazało wysoką skuteczność i bezpieczeństwo tej metody. Zabiegi wykonywano przezskórnie pod kontrolą USG. We wszystkich przypadkach 11 miesięcy po zabiegu na podstawie wyników tomografii komputerowej nie stwierdzono wznowy guza [70].

1.4.2.3. Zastosowanie termoablacji (radiofrequency ablation) w leczeniu guzów nerek

1.4.2.3.1. Rys historyczny

W 1997 roku Zlotta, jako pierwszy zastosował prąd o częstotliwości radiowej (RITA, Radiofrequency interstitial tumor ablation) w leczeniu guzów nerek u trzech pacjentów [71]. U jednego pacjenta przezskórnie pod kontrolą USG dokonano termoablacji 2.5cm zmiany dwa tygodnie przed nefrektomią oraz u dwóch pacjentów zabieg przeprowadzono śródoperacyjnie z następczą nefrektomią. Zabiegi trwały od 10 do 14 minut, a temperatura na końcu elektrody wahała się w zakresie od 84 do 130°C przy mocy od 10 do 14W. Analiza histopatologiczna strefy termoablacji wykazała śródmiąższowy obrzęk oraz piknozę jąder z powstaniem martwicy koagulacyjnej. Zabieg był dobrze tolerowany przez pacjentów. Nie stwierdzono uszkodzenia otaczających struktur poza strefą martwicy. Praca ta stworzyła podstawy do dalszych badań nad zastosowaniem termoablacji w leczeniu guzów nerek. W roku 1999 McGovern z

powodzeniem wykonał termoablację pod kontrolą USG u 87-letniego pacjenta, który nie wyraził zgody na zabieg operacyjny [72]. Z kolei Hall w 2000 roku zastosował termoablację u chorego z guzem w jedynej nerce po poprzedzającej embolizacji guza [73]. Od tej pory pojawiły się liczne doniesienia na temat stosowania tej metody w leczeniu chorych z guzami nerek.

1.4.2.3.2. Fizyczne podstawy działania termoablacji oraz mechanizm uszkodzenia tkanki guza

Metoda termoablacji polega na zastosowaniu prądu o częstotliwości radiowej (350-500 kHz). Wytwarzana przez generator prąd przemieszcza się od elektrody czynnej (elektroda z końcówką czynną długości 2-3cm) przez ciało pacjenta do elektrody biernej (płytką służącą, jako uziemienie). Przechodzenie zmiennego prądu o mocy około 200W przez tkankę powoduje zmianę kierunku orientacyjnego jonów wewnątrz komórek, co skutkuje wydzielaniem energii cieplnej i podwyższeniu temperatury w miejscu ablacji do około 90°C. Wysokość tej temperatury zależy od całkowitej energii generowanej, specyficznego dla każdej tkanki oporu oraz wielkości energii pochłoniętej. Równomierne rozchodzenie się prądu jest podstawą skuteczności zabiegu. Przy niskich wartościach oporu prąd rozchodzi się szybciej i obejmuje większy obszar guza. Jednak znaczny spadek oporu powoduje obniżenie temperatury poniżej poziomu niezbędnego dla nieodwracalnej destrukcji komórek nowotworowych. Z drugiej strony wysoki opór powoduje szybkie zwęglenie się tkanki, co jeszcze bardziej zwiększa opór i znacznie ogranicza dalsze rozchodzenie się prądu i tym samym zmniejsza strefę martwicy. Dlatego podczas zabiegu temperatura musi być stale regulowana w zależności od zmieniających się wartości oporu. Zastosowanie elektrody z końcówką chłodzącą zapobiega powstaniu znacznie wysokich temperatur. Ilość energii pochłoniętej zależy przede wszystkim od stopnia unaczynienia guza. Dlatego w przypadku guzów dobrze unaczynionych czas zabiegu musi być wydłużony. [74, 75, 76]

Przy temperaturze 40-42°C następuje znaczne ograniczenie przepływu krwi w naczyniach guza z następczą zakrzepicą w ich obrębie. Przy dalszym wzroście temperatury powyżej 50°C pękają błony komórkowe, białka ulegają denaturacji i dochodzi do powstania martwicy koagulacyjnej. Po osiągnięciu temperatury powyżej 60°C następuje całkowita destrukcja mikrokrażenia w tkance guza. Zmiany histologiczne obejmują zmiany

w ostrej fazie (bezpośrednio po zakończeniu działania termoablacji) oraz zmiany późne, widoczne w odległym czasie po zabiegu. W ostrej fazie w mikroskopie świetlnym zwracają uwagę destrukcja chromatyny, eozynofilia cytoplazmy, uszkodzenie połączeń międzykomórkowych oraz śródmiażdżowe wylewy krwi. W mikroskopie elektronowym stwierdza się całkowitą utratę prawidłowej ultrastruktury organelli wewnątrzkomórkowych, przemieszczenie chromatyny na obwód komórek oraz kompletne zniszczenie błon komórkowych. Zmiany te są cechami martwicy koagulacyjnej. Udowodniono, że z upływem czasu strefa martwicy się zwiększa ze względu na trwającą w czasie apoptozę komórek guza najbardziej oddalonych od elektrody. Zmiany późne w odległym czasie po zabiegu obejmują liżę większości jąder komórkowych, nacieki z komórek zapalnych oraz fibroblastów na granicy strefy martwicy oraz zdrowego miększu. Z upływem czasu uszkodzona tkanka guza ulega resorpcji i zostaje zastąpiona tkanką włóknistą. [77, 78, 79]

1.4.2.3.3. Techniki przeprowadzania zabiegu, metody obrazowania oraz znieczulenie podczas termoablacji

Najczęściej termoablacji guzów nerek dokonuje się używając pojedynczej elektrody z nieizolowaną czynną chłodzącą końcówką długości 2-3 cm (tzw. cool-tip needle). Kończówka elektrody zawsze powinna lekko wystawać poza brzeg guza żeby móc objąć cały obszar zmiany. Z reguły podczas zabiegu elektroda nie jest przemieszczana, dlatego precyzyjne jej umiejscowienie jest podstawą skuteczności zabiegu. Przy dokładnym przeprowadzeniu zabiegu używając mocy około 200W wytwarza się ognisko martwicy w kształcie elipsy o średnicy około 3 cm. Szerokie wdrożenie termoablacji do zastosowania klinicznego spowodowało poszukiwanie różnych metod jej udoskonalenia. Zastosowanie kilku-igłowej elektrody (aparaty Microtip, RITA) pozwala na uzyskanie większego obszaru martwicy tkanki [80]. Ma to duże znaczenie szczególnie w przypadku leczenia większych guzów. Z kolei niektórzy autorzy proponują użycie roztworu elektrolitowego wstrzykiwanego poprzez otwory w końcówce elektrody do tkanki guza (tzw. elektrodę mokrą) [81]. Ma to na celu zwiększenie przewodzenia prądu przy stałych wartościach natężenia. Jednak przeniknięcie roztworu poza obszar guza może spowodować poważne powikłania, związane z termicznym uszkodzeniem narządów sąsiadujących. Z kolei podanie do strefy guza substancji niszczących komórki guza (roztwór soli

hipertonicznej, etanol lub cytostatyki) może potęgować działanie termoablacji [82]. W przypadku położenia guza w części centralnej nerki podczas termoablacji łatwo może dojść do uszkodzenia układu kielichowo-miedniczkowego lub dużych naczyń. Płukanie miedniczki nerkowej zimną dektrozą lub wytworzenie „poduszki” okołonerkowej z płynu o niskim przewodnictwie może zapobiec powyższym powikłaniom [83, 84].

USG jest najczęściej używaną metodą obrazowania podczas wykonania zabiegu termoablacji [85]. W przypadku obwodowo położonych guzów wprowadzenie elektrody jest łatwe i bezpieczne. Z kolei monitorowanie obszaru uszkodzenia jest dość trudne. Przy osiągnięciu wysokich temperatur w środku guza w obrazie USG staje się widoczny nieregularny obszar hiperechogeniczny, utrzymujący się podczas całego zabiegu. Związane to jest z powstaniem mikropęcherzyków przy dehydratacji tkanki. Brak tego obszaru może świadczyć o niewystarczającym poziomie temperatury i co się z tym wiąże niedoszczędnością zabiegu. W przypadku guzów umiejscowionych centralnie w miększu nerki, szczególnie blisko szypuły nerkowej oraz miedniczki i proksymalnego odcinka moczowodu wprowadzenie elektrody pod kontrolą USG może sprawiać znaczne trudności, a niedokładne jej umiejscowienie prowadzić do poważnych powikłań. Dlatego w podobnych przypadkach większość autorów wykonuje zabieg termoablacji pod kontrolą TK [86]. Pozwala to na bardzo precyzyjne umiejscowienie elektrody wewnątrz guza. Oprócz tego podając środek cieniujący pod koniec zabiegu można ocenić wielkość strefy martwicy, chociaż wzmożony przepływ krwi na obwodzie guza związany z działaniem hipertermii może wykazywać dalszą obecność wzmocnienia. Drugą ważną zaletą TK jest możliwość jednoczesnego dokonania termoablacji kilku zmian w przypadku guzów mnogich. Z kolei wadą są dość wysokie koszty oraz narażenie pacjenta na promieniowanie. Bardzo przydatne może być obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego [87]. Pozwala ono również na precyzyjne umiejscowienie elektrody ze względu na wyraźnie widoczne granice anatomiczne guza w nerce. Monitorowanie przebiegu termoablacji w czasie rzeczywistym jest również dokładne. Po rozpoczęciu zabiegu sygnał T2 w centrum guza szybko się obniża, z kolei w wyniku przekrwienia zwiększa się na obwodzie. Stopniowe obniżenie sygnału na całym obszarze guza świadczy o objęciu go strefą martwicy. W fazie T1 sygnał jest wzmożony. Ograniczeniem zastosowania MRI są przede wszystkim wysokie koszty.

W większości ośrodków dla znieczulenia chorych do zabiegu termoablacji stosuje się sedoanalgezję oraz znieczulenie podpajęczynówkowe. Te rodzaje znieczulenia obarczone są niskim ryzykiem powikłań co jest ważne w przypadku wykonywania zabiegu

małoinwazyjnego. Podanie Fentanylu z Imidazolamem w kombinacji z miejscowym znieczuleniem nasiękowym Lignokainą z reguły jest wystarczające [88]. Znieczulenie podpajęczynówkowe pozwala na całkowite zniesienie bólu przy jednoczesnym zachowaniu współpracy z pacjentem [89]. Szczególnie ważne jest to w przypadku wykonania zabiegu pod kontrolą USG, kiedy ograniczenie ruchów chorego i stała pozycja elektrody są podstawą powodzenia. Przy wykonaniu zabiegu termoablacji poprzez dostęp otwarty lub laparoskopowy, szczególnie w przypadku guzów mnogich, znieczulenie ogólne jest jedyną możliwą opcją. Jednak w tym wypadku zabieg termoablacji trudno jest uważać za minimalnie inwazyjny.

1.4.2.3.4. Powikłania termoablacji

Coraz częstsze zastosowanie termoablacji spowodowało zgromadzenie doświadczeń w przeprowadzeniu zabiegu oraz stosowaniu różnorodnych technik, które pozwalają obniżyć ryzyko wystąpienia powikłań. Obecnie poważne powikłania są rzadkie i w większości ośrodków nie przekraczają 2%. Wśród powikłań śródoperacyjnych możliwe jest wystąpienie krwawienia z nerki lub uszkodzonych narządów sąsiadujących, powstanie odmy opłucnej oraz oparzenie skóry kończyn dolnych w miejscu umocowania elektrody biernej [90, 91]. Krwawienie z nerki może być spowodowane bezpośrednim uszkodzeniem naczynia podczas wprowadzenia elektrody lub wysoką temperaturą w trakcie zabiegu. Przeprowadzenie termoablacji pod kontrolą TK pozwala na dokładne wprowadzenie elektrody i zminimalizowanie ryzyka uszkodzenia większych naczyń oraz narządów sąsiadujących (najczęściej wątroby, śledziony, jelita grubego oraz opłucnej). Z kolei uszkodzenie naczyń nerki w wyniku lokalnej hipertermii w trakcie zabiegu nie zawsze można przewidzieć. Z reguły w przypadku uszkodzenia mniejszych naczyń segmentarnych powstające nieduże krwaki podtorebkowe zwykle nie wymagają interwencji chirurgicznej, a jedynie bacznej obserwacji. W przypadku termoablacji guzów umiejscowionych centralnie blisko wnęki nerki może dojść do uszkodzenia naczyń szypuły z powstaniem dużego krwaka zaotrzewnowego, moczokrwaka lub przy jednoczesnym uszkodzeniu miedniczki nerkowej makroskopowego krwimoczu. Ze względu na to, że podobne powikłania najczęściej występują przy znacznie podwyższonej temperaturze, niektórzy autorzy stosują technikę „slow boil” [92]. Przy nagłym wzroście temperatury zabieg przerywano na około 30 sekund. Przez ten czas dochodzi do napływu płynu

śródmiażdżowego do wysuszonej tkanki i przywrócenia przewodnictwa prądu. Ryzyko ewentualnych powikłań jest wtedy mniejsze, ale ryzyko niedoszczędności zabiegu wyższe. Ze względu stosowanie dużego natężenia generowanego prądu w celu zapobiegania oparzeniom w miejscu przylegania elektrody biernej bardzo ważne jest dokładne sprawdzenie przed zabiegiem umiejscowienia elektrod oraz ich dokładnego przyklejenia. Szczególna uwaga powinna być zwrócona na elektrodę umiejscowioną najbliżej miejsca wklucia elektrody.

Do najczęstszych powikłań rozpoznawanych w późniejszym przebiegu pooperacyjnym należą rozsiew nowotworowy związany z wszczępieniem komórek w kanale wklucia, zwężenie moczowodu, przetoka moczowa oraz dolegliwości bólowe po stronie operowanej [93, 94, 95]. Do rozsiewu najczęściej dochodzi podczas wykonania kilkakrotnych wkluc w przypadku trudności związanych z lokalizacją guza (guzy nieegzofityczne) lub problemów technicznych (trudności w dokładnym namierzeniu guza szczególnie przy termoablacji pod kontrolą USG). Dojść do rozsiewu może również podczas wykonania biopsji przed termoablacją. Dlatego niektórzy autorzy przy temoablacji guzów wątroby stosują grubszą igłę-osłonkę, przez którą po wykonaniu biopsji wprowadza się elektrodę do termoablacji [96]. Zapobieganiem tego typu powikłaniu jest przede wszystkim pierwotne planowanie wykonania zabiegu pod kontrolą TK w powyższych przypadkach oraz dokładna koagulacja miejsca wklucia podczas usuwania elektrody na końcu zabiegu. Zwężenie moczowodu lub przetoka moczowa (miedniczkowo/moczowodowo-skórna) mogą powstać w wyniku martwicy jego ściany związanej z bezpośrednim uszkodzeniem energią cieplną w trakcie termoablacji. Do uszkodzenia tego może dojść przy termoablacji guzów położonych w dolnym biegunie lub przyśrodkowo, blisko miedniczki nerkowej. Ze względu na to, że większość pacjentów po zabiegu termoablacji zostaje wypisana w pierwszej dobie, a podobne powikłania powstają w późniejszym okresie pooperacyjnym, szczególnie ważne jest wykonanie kontrolnego USG, gdyż wcześniejsza interwencja chirurgiczna (założenie cewnika pig-tail) może spowodować wygojenie miejsca uszkodzenia i tym samym zachowanie drożności układu moczowego. Przy termoablacji guzów górnego bieguna nerek niekiedy wprowadzenie elektrody jest możliwe jedynie poprzez dostęp międzyżebrowy. W tym wypadku łatwo może dojść do uszkodzenia termicznego nerwów międzyżebrowych i występowania przewlekłych nerwobólów tej okolicy.

1.4.2.3.5. Czynniki wpływające na skuteczność termoablacji oraz odległe wyniki

leczenia

Wśród czynników wpływających na skuteczność termoabłacji należy wymienić czynniki techniczne związane z przeprowadzeniem zabiegu (natężenie generowanego prądu, czas zabiegu, stosowane metody obrazowania) oraz czynniki anatomiczne (wielkość, lokalizacja, struktura guza).

Natężenie generowanego prądu zależy od mocy aparatu i ma bardzo duże znaczenie gdyż guzy nerek z reguły są guzami dobrze unaczynionymi. Dlatego najczęściej stosuje się aparaty o mocy 200W. U pacjentów po termoabłacji guzów wątroby stwierdzono nieco gorsze wyniki leczenia przy zastosowaniu aparatów generujących niższe wartości prądu (50 oraz 110W). W przypadku leczenia guzów nerek zastosowanie aparatów o mocy 50W powoduje trudności z utrzymaniem wewnątrz guza temperatury 60°C, niezbędnej dla zniszczenia tkanki nowotworowej. [91]

Bardzo ważnym czynnikiem jest czas trwania zabiegu termoabłacji. Jeżeli w przypadku guzów wątroby ustalono, że 12-minutowa sesja jest w większości przypadków wystarczająca, to w przypadku guzów nerek czas ten ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta i zależy przede wszystkim od wielkości zmiany oraz jej położenia. Z reguły czas zabiegu w guzach umiejscowionych centralnie jest krótszy. [94]

Przeprowadzenie zabiegu pod kontrolą TK lub MRI pozwala na bardziej precyzyjne umiejscowienie elektrody niż w przypadku zastosowania USG. Ze względu na to, że generowany prąd rozprzestrzenia się równomiernie dookoła elektrody, a guzy nerek w większości przypadków mają regularny kulisty kształt, dokładne centralne umiejscowienie elektrody powoduje objęcie martwicą całej zmiany. Również zastosowanie TK lub MRI umożliwia wstępną ocenę radykalności zabiegu na podstawie oceny wzmocnienia guza po podaniu środka kontrastowego i w przypadku niedoszczętności zabiegu wykonanie dodatkowej sesji termoabłacji w tym obszarze. [97]

Wielkość guza ma decydujące znaczenie w powodzeniu zabiegu. Ze względu na to, że pojedyncza elektroda wytwarza 3-centymetrowe ognisko martwicy w kształcie elipsy, bardziej dokładne objęcie tą strefą jest możliwe w przypadku guzów nieprzekraczających średnicę 3cm. Dlatego termoabłacja zmian mniejszych niż 3cm jest znacznie skuteczniejsza. Większe guzy również z powodzeniem mogą być leczone, lecz wymagają zastosowania elektrody z kilkoma igłami, stosowania kilku sesji termoabłacji lub wydłużenia czasu zabiegu. [90, 98]

Lokalizacja guza również wpływa na skuteczność zabiegu. Najlepsze wyniki odnotowuje się u chorych z guzami egzofitycznymi położonymi w dolnym biegunie. Ze względu na to, że guzy te są dobrze widoczne, zarówno wprowadzenie elektrody jak i monitorowanie przebiegu zabiegu jest o wiele łatwiejsze. Przy guzach położonych centralnie blisko szypuły nerkowej obawa przed ewentualnymi powikłaniami często skłania do obniżenia poziomu temperatury oraz czasu zabiegu. Zabieg w tym wypadku może być niedoszczętny. Z kolei przy lokalizacji guza w górnym biegunie szczególnie przy niskim ustawieniu żeber elektroda często zbacza z kanału wkłucia. Powoduje to trudności z dokładnym jej umiejscowieniem wewnątrz guza. Dlatego stefa martwicy może być nierównomierna. Również zakłócenia, które są spowodowane odbiciem fali ultradźwiękowej od żebra utrudniają monitorowanie przebiegu termoablacji w przypadku zastosowania USG. [99, 100]

Struktura guza też może wpływać na przebieg leczenia. Szczególne znaczenie ma to przy obecności komponenty torbielowatej. W tym przypadku ze względu na różne właściwości w przewodnictwie, uzyskanie równomiernej strefy martwicy jest trudne. Dlatego większość pacjentów nie kwalifikuje się do tej metody leczenia. [101, 102]

Odległe wyniki leczenia guzów nerek za pomocą termoablacji są bardzo obiecujące, a ostatnie publikacje dotyczą coraz większej ilości pacjentów oraz dłuższego okresu obserwacji.

Gervais i wsp. przedstawili wyniki leczenia 100 guzów nerek za pomocą termoablacji u 85 chorych. Maksymalna średnica guza wyniosła 3.2cm. Większe zmiany były leczone za pomocą potrójnej elektrody, pozwalającej osiągnąć większy obszar martwicy. Po pierwszym zabiegu skuteczność wyniosła 75%, a po drugim 90% przy okresie obserwacji 2.3 lata. Stwierdzono, że skuteczność zabiegu w przypadku zmian o średnicy mniejszej niż 4cm i położonych obwodowo wynosi 100% po pierwszym zabiegu. Przy zmianach umiejscowionych centralnie skuteczność była znacznie niższa i wyniosła 78%. Chociaż czas zabiegu był wydłużony (około 42 min.) nie odnotowano poważnych powikłań wymagających interwencji chirurgicznej. [99, 100]

Matsumoto dokonał termoablacji 109 guzów u 91 pacjentów. Zabieg wykonywano pod kontrolą TK lub za pomocą dostępu laparoskopowego. Maksymalna średnica guza wyniosła 2.4cm., a czas zabiegu w większości przypadków nie przekraczał 24min. Skuteczność po pierwszym zabiegu wyniosła 98%. Autor podkreśla przewagę zastosowania TK w precyzyjnym umiejscowieniu elektrody. [98] Również Zagoria i wsp. przedstawili wyniki leczenia 104 chorych z guzami nerek przeprowadzając zabieg pod

kontrolą TK. Przy czasie obserwacji 13.8 mies. skuteczność po pierwszym etapie wyniosła 87.2% a po kolejnych 93%. [97]

Niektórzy autorzy z powodzeniem stosują termoablację również w guzach powyżej 3cm. Ahrar i wsp. przeprowadzili termoablację u 29 chorych z guzami o średnicy 3.5 ± 0.24 cm. uzyskując dobry efekt w 96% przypadków przy okresie obserwacji około 10 miesięcy. Z kolei odsetek powikłań był dość wysoki i stanowił 12%, a u trzech z tych chorych powikłania pod postacią krwawienia były istotne kliniczne. [98]

McDougal i wsp. podsumowali wyniki leczenia po dość długim okresie obserwacji wynoszącym 4.6 lat. Chociaż grupę leczniczą stanowiło jedynie 16 chorych, tylko u jednego stwierdzono progresję guza. U żadnego chorego nie wystąpiły przerzuty. Autorzy również zaobserwowali stopniowe zmniejszanie wielkości guza w odległym czasie po zabiegu. [104]

Varkarakis i wsp. oceniając odległe wyniki leczenia szczególną uwagę zwrócili na zależność efektu od lokalizacji guza. Guzy umiejscowione obwodowo uległy zniszczeniu w 100%, a z kolei umiejscowione centralnie tylko w 82%. Przy termoablacji zmian mniejszych niż 3cm skuteczność wyniosła 100%, a przy guzach większych skuteczność spadła do 78.5%. Po 27.5 miesiącach od zabiegu progresję guza stwierdzono tylko u 3 z 46 chorych. [90]

Bardzo ważne jest również porównanie wyników leczenia za pomocą termoablacji z innymi metodami leczenia. Klunke przeprowadził metaanalizę 8000 tysięcy pacjentów leczonych za pomocą termoablacji, krioablacji, częściowej resekcji nerki lub bocznej obserwacji. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w powstaniu w czasie przerzutów odległych. Ryzyko wznowy miejscowej w przypadku termoablacji jest porównywalne z grupą chorych po częściowej resekcji nerki. [105] Również Stern i wsp. w okresie 3-letniej obserwacji chorych po termoablacji i częściowej resekcji nie wykazali istotnych różnic, porównując częstotliwość wznowy miejscowej. [106]

Levinson i wsp. przedstawili wyniki ogólnego przeżycia oraz przeżycia wolnego od wznowy nowotworowej u obciążonych pacjentów po termoablacji guzów w jedynej nerce. Wyniosły one odpowiednio 71% i 90.3%. Autorzy odnotowują, że u żadnego pacjenta nie stwierdzono przerzutów odległych i żaden chory nie zmarł z powodu guza nerki, a jeśli już to z powodu chorób współistniejących. [107]

1.4.2.4. Odpowiedź zapalna i immunologiczna u pacjentów po termoablacji

Odpowiedź przeciwnowotworowa polega na zdolności układu immunologicznego do rozpoznawania oraz rozróżniania komórek niezmiennych od komórek nowotworowych, w których powstają zmiany w ekspresji normalnie występujących antygenów lub powstają nowe antygeny nowotworowo-specyficzne. Celem immunoterapii jest aktywacja komórkowej lub humoralnej odpowiedzi immunologicznej przeciwko antygenom nowotworowym, która prowadzi do niszczenia komórek guza. Komórki dendrytyczne prezentują przetworzone antygeny nowotworowe limfocytom pomocniczym T (T-helper, Th), które z kolei, za pomocą produkowanych cytokin – IFN- γ (Interferon- γ) oraz IL-2 (Interleukin-2), aktywują odpowiednie komórki efektorowe – cytotoksyczne komórki T (T-cytotoxic cells, Tc), komórki NK (Natural killer cells) oraz makrofagi. Tc limfocyty rozpoznają swoiste antygeny prezentowane przez cząsteczki MHC (Main Histocompatibility Complex) używając swoich receptorów TCR (T-Cell Receptor). Większość komórek cytotoksycznych należy do typu CD8+ i rozpoznaje antygen prezentowany na cząsteczkach MHC klasy I, lecz 10% Tc ma cechy CD4+ i rozpoznaje antygen prezentowany na cząsteczkach MHC klasy II. Jednak komórki NK mają receptory hamujące cytotoksyczność (Killer Inhibitory Receptor), które rozpoznają MHC klasy I na komórce docelowej. Dlatego tylko komórki pozbawione ekspresji cząsteczek MHC I są rozpoznawane przez komórki NK. Komórki nowotworowe unikają rozpoznania przez Tc limfocyty poprzez obniżenie ekspresji cząsteczek MHC klasy I na ich powierzchni. To jednak nie skutkuje w przypadku kontaktu z komórkami NK. Aktywowane komórki T oraz NK posiadają ziarnistości, zawierające specyficzne białka (perforynę i granzymy), które, uwalniane bezpośrednio w sąsiedztwie błony komórkowej, niszczą komórki nowotworowe. Dodatkowo pęcherzyki Tc limfocytów zawierają TNF- α (Tumor Necrosis Factor α) oraz TNF- β (Tumor Necrosis Factor β). Uwalniany przez limfocyty Th IFN- γ również powoduje aktywację makrofagów. Aktywowane makrofagi niszczą komórki nowotworowe za pomocą produkcji TNF- α . Produkowane przez makrofagi wolne rodniki tlenowe, aktywne pochodne azotu, białka kationowe, enzymy hydrolityczne i białka dopełniacza dodatkowo uszkadzają komórki nowotworowe. Prócz tego, makrofagi fagocytują uszkodzone komórki nowotworowe i działają jako komórki prezentujące antygen dla T limfocytów, prowadząc do ich aktywacji. Z kolei TNF- γ oraz IL-12, produkowane przez makrofagi, prowadzą do aktywacji komórek NK. W ten sposób limfocyty Tc, komórki NK oraz makrofagi działają jako uzupełniające się ramiona układu

immunologicznego. Głębsze poznanie immunologicznych mechanizmów odpowiedzi przeciwnowotworowej stwarza możliwość jej regulacji. [108, 109, 110]

W literaturze większość prac oceniających skuteczność RFA w leczeniu guzów nerek odnosi się do oceny miejscowej destrukcji guza za pomocą badań obrazowych – CT lub MRI. Jednak u pacjentów z guzami wątroby wykazano, że oprócz miejscowej martwicy komórek nowotworowych RFA powoduje również specyficzną odpowiedź zapalną i immunologiczną. Wykazano zwiększoną aktywację limfocytów T we krwi obwodowej oraz znaczny wzrost ich cytotoksyczności na allogenicznym komórkach guza wątroby bezpośrednio oraz w odległym czasie po zabiegu [111]. Również stwierdzono wzrost aktywności komórek dendrytycznych, które po aktywacji migrowały do obwodowych węzłów chłonnych [112]. Bardzo ciekawym zjawiskiem jest pojawienie się komórek „pamięci” immunologicznej [113]. Ocena wycinków z guzów wątroby po termoablacji wykazała obecność nacieków z makrofagów, komórek dendrytycznych oraz limfocytów T w strefie działania termoablacji wśród uszkodzonych komórek nowotworowych [114]. Udowodniono też wzrost zapalnych cytokin $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ oraz $IFN-\gamma$ we krwi obwodowej [114, 115]. Możliwe, że podczas miejscowej destrukcji komórek nowotworowych uwalnia się znaczna ilość antygenów nowotworowych, które potencjalnie mogą być wychwytywane przez komórki układu odpornościowego (komórki dendrytyczne, makrofagi) [116]. Być może prezentacja termicznie zmienionych antygenów nowotworowych, prowadząca do aktywacji limfocytów T we krwi obwodowej, indukuje specyficzną odpowiedź przeciwnowotworową, naśladując efekt terapii neoadjuwantowej.

Do dzisiaj rola termoablacji w wywoływaniu specyficznej odpowiedzi przeciwnowotworowej u pacjentów z guzami wątroby jest słabo poznana, a wiedza na ten temat nie jest usystematyzowana. Natomiast rola drogi komórkowej układu immunologicznego w niszczeniu komórek nowotworowych u chorych z guzami nerek jest dość dobrze poznana. Immunoterapię $IL-2$ oraz $TNF-\alpha$, prowadzącą do aktywacji układu odpornościowego i powstania odpowiedzi przeciwnowotworowej, obecnie stosuje się u pacjentów z chorobą zaawansowaną. Natomiast, jeżeli chodzi o odpowiedź immunologiczną i zapalną u pacjentów po termoablacji, to na ten temat nie ma żadnych publikacji. Biorąc powyższe pod uwagę, dodatkowy efekt terapeutyczny, jaki może powstawać w wyniku immunizacji *in vivo* przez antygeny z uszkodzonych komórek guza, może wpływać na przebieg choroby.

2. Cel pracy

Celem pracy jest ocena odległych wyników leczenia pacjentów po termoablacji guzów nerek oraz odpowiedzi immunologicznej i zapalnej u części tych chorych na podstawie materiału Kliniki Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2007-2008.

Przedmiotem oceny są:

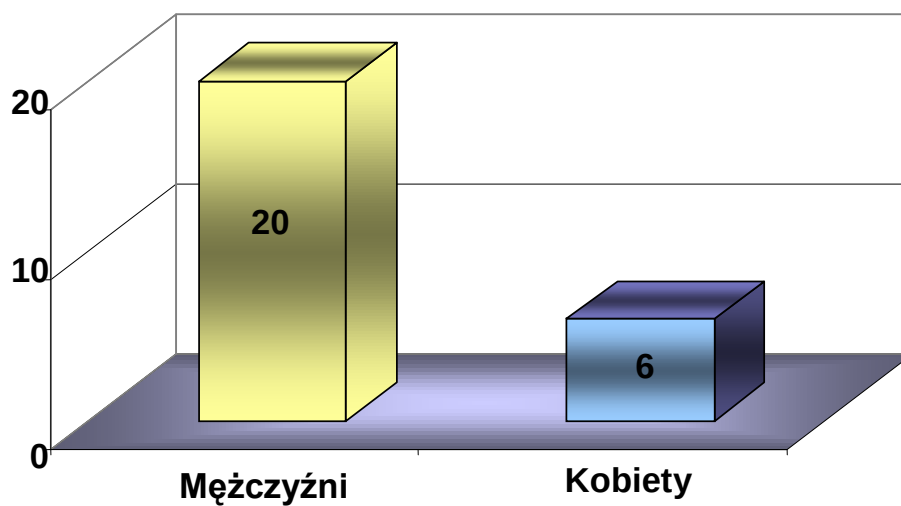
- wyniki odległe w zależności od parametrów guza (wielkość – maksymalny wymiar guza oraz objętość, lokalizacja) oraz parametrów technicznych (czas zabiegu, metoda obrazowania)
- powikłania
- odpowiedź immunologiczna i zapalna

3. Materiał i metody

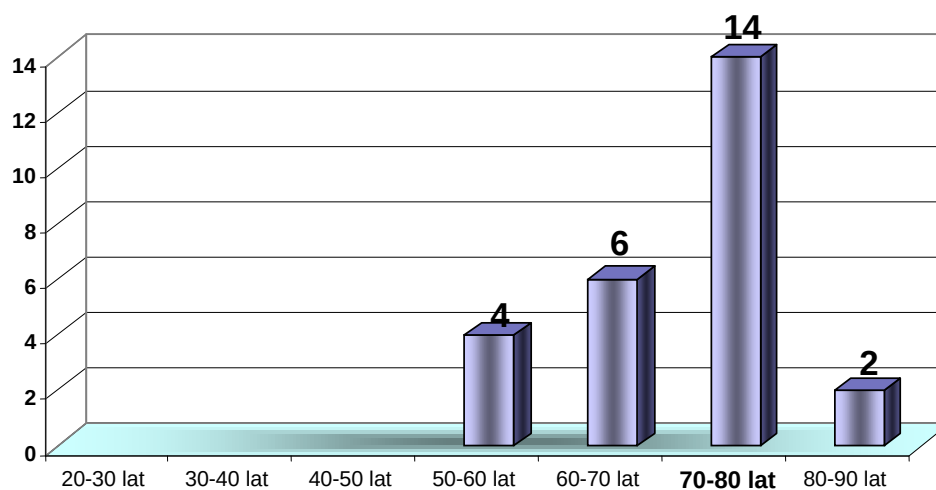
3.1. Opis materiału klinicznego

Grupę badawczą stanowiło 26 chorych z guzami nerek, 20 mężczyzn (76.9%) oraz 6 (23.1%) kobiet, leczonych za pomocą termoablacji w Klinice Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2007-2008 (**Rycina 1**). Średni wiek pacjentów wyniósł 68.2 ± 9.8 lat (od 54 do 86 lat) (**Rycina 2**). U 22 (84.6%) pacjentów guzy były pojedyncze, u 4 (15.4%) mnogie. Ogólna ilość guzów wyniosła 32. W 13 (40.6%) przypadkach zmiany umiejscawiały się w nerce prawej, w 19 (59.4%) – w nerce lewej (**Rycina 3**). W zależności od lokalizacji wyodrębniono zmiany położone w części centralnej nerki – 11 (34.4%) guzów, w dolnym biegunie – 14 (43.8%) oraz w górnym biegunie – 7 (21.8%) guzów (**Rycina 4**). Według klasyfikacji TNM większość chorych miała stopień zaawansowania klinicznego T1a, czyli guzy mniejsze niż 4cm. Średni maksymalny wymiar guza wyniósł 28.2 ± 9.2 mm. (od 9 do 44mm), a średnia objętość guza - 12 ± 9.1 cm³ (od 0.2 do 29.6cm³).

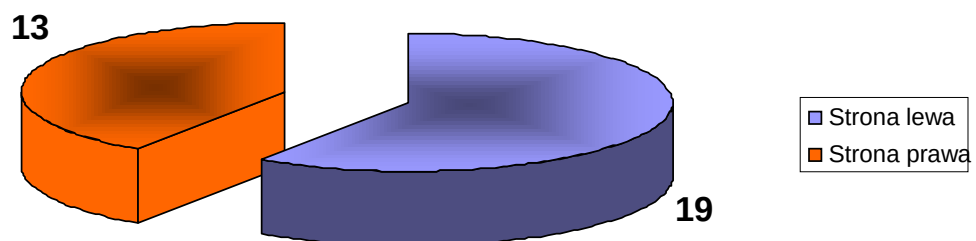
Rycina 1. Rozkład pacjentów w zależności od płci.



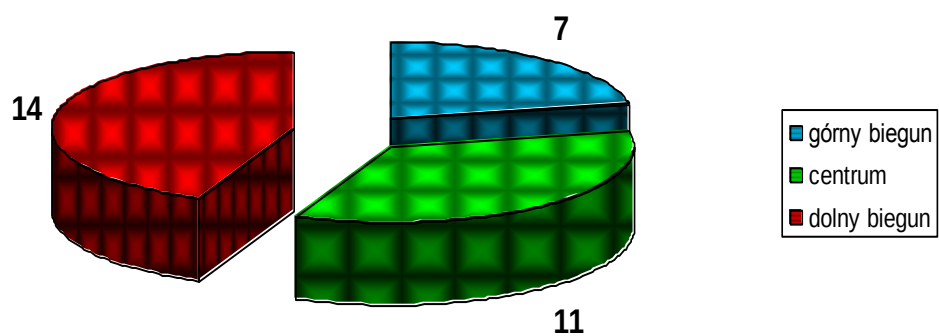
Rycina 2. Rozkład pacjentów w zależności od wieku.



Rycina 3. Lokalizacja guzów nerek (strona).



Rycina 4. Lokalizacja guzów nerek.



Wszyscy pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy. Grupę I stanowiło 17 (65.4%) chorych z guzami w jednej z nerek (16 pacjentów) oraz guzami obustronnymi (1 pacjent), a grupę II – 9 (34.6%) chorych z guzami w jedynej nerce. W grupie II u wszystkich pacjentów nerka przeciwległa była usunięta z powodu nowotworu średnio 94 mies. (od 2 do 192 mies.) przed zabiegiem termoablacji.

Większość pacjentów kwalifikowano do zabiegu termoablacji ze względu na liczne schorzenia współistniejące, stanowiące przeciwwskazania do tradycyjnych metod leczenia. Występowały one u 24 pacjentów (92.3%) i najczęściej obejmowały choroby układu krążenia. U części chorych jednocześnie występowało kilka chorób. Z kolei współistniejące nowotwory występowały u 6 (23.1%) pacjentów. (**Tabela 1**)

Tabela 1. *Współistniejące choroby internistyczne oraz nowotwory.*

Choroby internistyczne	Liczba chorych
Nadciśnienie tętnicze	17
Stan po zawale mięśnia sercowego	5
Przewlekłe migotanie przedsionków	2
Tętniak aorty brzusznej	2
POCHP	4
Nadczynność/niedoczynność tarczycy	2
Cukrzyca	2
Nowotwory	
Rak pęcherza moczowego	1
Rak piersi	1
Rak gruczołu krokowego	2
Rak odbytnicy	2

Rozpoznanie guza nerki przed zabiegiem termoablacji zostało ustalone na podstawie TK u 24 (92.3%) pacjentów, a u 2 (7.7%) pozostałych - na podstawie TK oraz MRI. Przed rozpoczęciem zabiegu u wszystkich pacjentów śródoperacyjnie wykonywano biopsję guza nerki a materiał wysyłano na badanie histopatologiczne.

Średni okres obserwacji pacjentów po zabiegu wyniósł 23.3 ± 9.8 mies. (od 2 do 36 mies.).

3.2. Zabieg termoablacji

Leczenie odbywało się w ramach projektu badawczego, na który uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do spraw badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku. Pacjenci byli informowani o eksperymentalnym charakterze leczenia i wyrazili na niego pisemną zgodę.

Przed zabiegiem u wszystkich chorych wykonywano USG celem dokładnej lokalizacji guza nerki. W przypadku trudności diagnostycznych chorych kwalifikowano do zabiegu pod kontrolą TK, albo, jeżeli było to możliwe ze względu na stan ogólny, do zabiegu przez dostęp laparoskopowy lub otwarty. Zabieg, z wyjątkiem przypadków leczonych „na otwarto” i laparoskopowo, wykonywano w znieczuleniu podpajęczynówkowym w 38 (88.1%) przypadkach lub w znieczuleniu nasiękowym i sedoanalgezji w 5 (11.9%) przypadkach. Do sedoanalgezji stosowano Propofol 100-200 mg, Fentanyl 0,1 mg dożylnie oraz miejscowo 1 % Lignokainy. U wszystkich chorych niezależnie od rodzaju znieczulenia zakładano wkłucie dożylne oraz prowadzono monitorowanie ciśnienia tętniczego, pulsoksymetrii i EKG.

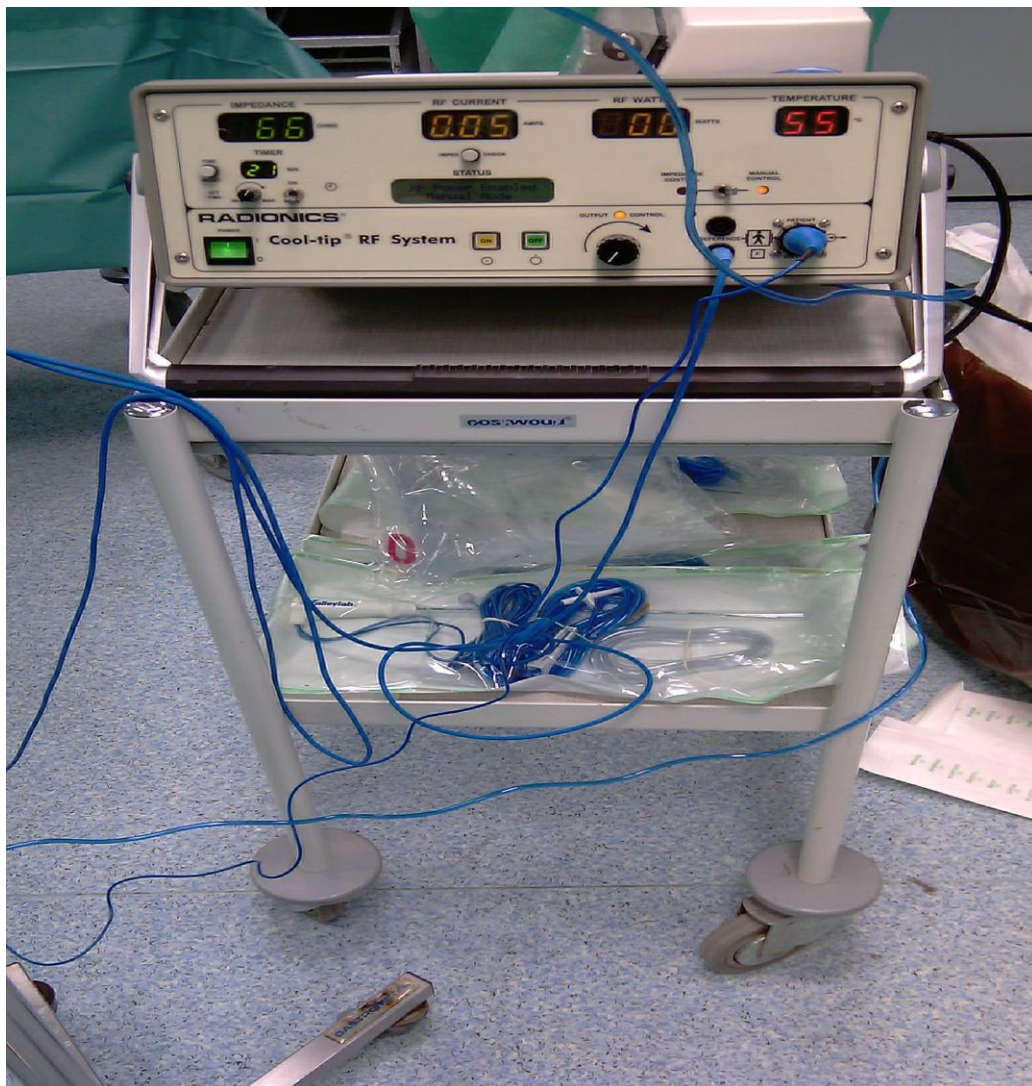
Pacjenci otrzymywali przed zabiegiem antybiotyk: ceftriakson w dawce 1.0 g. dożylnie. Zabieg wykonywano w ułożeniu na brzuchu z nieznacznym obniżeniem obu końców stołu operacyjnego. Najpierw pod kontrolą USG pobierano wycinek z guza. Ze względu na ewidentny obraz TK i znane z praktyki klinicznej i piśmiennictwa dość często występujące problemy z interpretacją wyników biopsji, zabieg kontynuowano bez oczekiwania na wynik badania doraźnego. Na początku pod kontrolą USG starając się wykorzystać kanał po biopsji, wkładano do guza pojedynczą elektrodą czynną aparatu z nieizolowaną końcówką długości 3 cm aparatu Cool-tip RF System (Radionics, Burlington Massachussets) (**Zdjęcie 1**). Koniec elektrody wychodził lekko poza zarys guza, aby można było objąć strefą martwicy całą zmianę (**Zdjęcie 2**). Po usytuowaniu elektrody rozpoczynano zabieg termoablacji. Wykonywano go pod kontrolą temperatury przy

jednoczesnym monitorowaniu impedancji w tkance. Podczas zabiegu utrzymywano chłodzenie elektrody w celu zapobieżenia powstawaniu zwęglenia w bezpośrednim otoczeniu elektrody. Dwukrotnie też na moment wyłączano chłodzenie w celu sprawdzenia, czy faktyczna temperatura uzyskiwana przekracza 75 stopni. Zabieg z założenia miał trwać około 24 minuty przy średnicy guza do 3 cm. Efektywny czas ablacji jednak ulegał niedużym odchyleniom w zależności od objętości guza. Ponadto czasami w trakcie zabiegu przemieszczano elektrodę i kontynuowano termoablację w nowym miejscu, żeby objąć całą strefę guza. W niektórych przypadkach, gdy zaobserwowano wzrost impedancji, wskazujący na wzrost oporu w tkance guza, zabieg przerywano na około 30 sekund. Jeżeli kilkakrotnie nie dawało to rezultatu, elektrodę nieznacznie przemieszczano lub kończono procedurę.

Na koniec termoablacji usuwano elektrodę przy wyłączonym chłodzeniu w celu koagulacji kanału wkłucia.

Podczas zabiegów „na otwarto” lub przy użyciu laparoskopii najpierw dokonywano odsłonięcia guza, a następnie pod kontrolą wzroku wprowadzano elektrodę i dokonywano termoablacji według powyższego schematu.

Zdjęcie 1. Aparat do termoablacji Cool-tip RF System (Radionics, Burlington Massachusetts).



Zdjęcie 2. *Obraz nerki z guzem w USG po rozpoczęciu termoablacji
(hiperechogeniczny obszar w dolnym biegunie odpowiadający
ognisku martwicy).*



3.3. Parametry odpowiedzi immunologicznej oraz zapalnej

Oceniano wpływ RFA na subpopulacje limfocytów we krwi obwodowej (T CD3+, T-helper (CD4+), T-cytotoksyczne (CD8+), T-aktywowane (CD3+HLA-DR+), NK (CD56+CD16+) u pacjentów z rakiem nerki w różnych okresach od momentu przeprowadzenia zabiegu (2, 4 oraz 8 tygodni). Grupę badawczą stanowiło 15 chorych, u których termoablacja była wykonana w 2008 roku. Biopsja guza przed zabiegiem wykazała utkanie raka jasnokomórkowego u 13 z 15 pacjentów (w stopniu złośliwości histologicznej Fuhrman 1 u 7 pacjentów oraz Fuhrman 2 u 5 oraz Fuhrman 3 u 1). Subpopulacje limfocytów oznaczano metodą cytometrii przepływowej (Cytomics FC 500 Beckman Coulter flow cytometer and CXP System Software, Beckman Coulter) używając świeżo pobranej krwi na EDTA z użyciem monoklonalnych przeciwciał anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD56, anti-CD16 oraz anti-HLA-DR (CYTO-STAT tetraCHROME, Beckman Coulter). Wykonano też barwienia przeciwciałem izotypowym

oraz samym przeciwciałem drugorzędowym. Wartości bezwzględne limfocytów wyliczano na podstawie wyników morfologii krwi uzyskanych z tej samej próbki.

Odpowiedź zapalną oceniano na podstawie parametrów morfologii krwi (ilość leukocytów, neutrocytów, monocytów) oraz na podstawie badania biochemicznego krwi (stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oraz dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH)). Badania wykonywano przed termoablacją oraz po 2, 4 oraz 8 tygodniach. Ponadto u wszystkich pacjentów w pierwszej dobie po zabiegu dwukrotnie mierzono temperaturę ciała.

Dodatkowo u dwóch chorych, u których w odległym czasie po zabiegu RFA została wykonana nefrektomia z powodu progresji nowotworu, retrospektywnie ocenialiśmy w badaniu histologicznym wycinki z miejsca termoablacji na obecność komórek układu immunologicznego. Preparaty barwiono hematoksyliną i eozyną, a następnie oceniano w mikroskopie świetlnym.

3.4. Kryteria oceny powikłań oraz wyników leczenia

Za powikłania śródoperacyjne uznano te, które wystąpiły w trakcie operacji i w okresie okołoperacyjnym. Za wczesne uznano powikłania, które wystąpiły do 30. dnia od operacji. Za powikłania późne uznano te, które wystąpiły po 30 dniach od operacji.

Rezultaty zabiegu oceniano na podstawie wyników badań obrazowych – tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z podaniem kontrastu. Za wynik dobry uznawano brak wzmocnienia kontrastowego w obrębie guza po podaniu środka cieniującego. Z kolei obecność obszarów wzmocnienia kontrastowego w obrębie guza interpretowano jako efekt zły. Pierwsze badanie wykonywano 3 miesiące po zabiegu termoablacji. W ciągu pierwszego roku kolejne badania również przeprowadzano co 3 mies. Następnie pacjentów kontrolowano co 6 mies. przez cały okres obserwacji.

3.5. Metody statystyczne

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 i mediana, miarami zmienności jak rozstęp i odchylenie standardowe. Normalność rozkładu zmiennych i równość wariancji badanej cechy w grupach badano odpowiednio testem W Shapiro-Wilka i testem równości

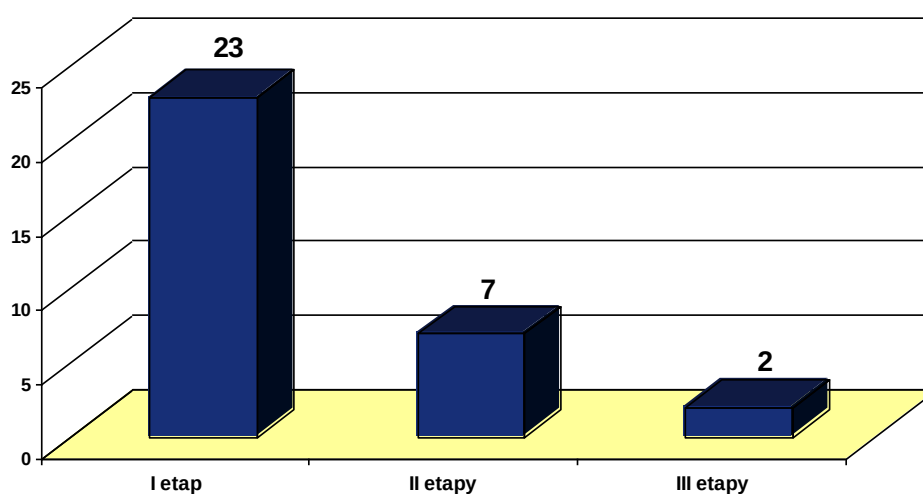
wariancji. Aby ocenić statystyczną istotność różnic danych nieparametrycznych jakościowych zastosowano testy Chi-kwadrat (w zależności od liczebności próbek oraz liczebności oczekiwanych zastosowano oryginalną metodę Pearsona, test z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera). Przy porównaniu dwóch grup dla danych ilościowych nie pochodzących z rozkładu normalnego posłużono 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 rokowaniu, zastosowano analizę ROC (receiver operating characteristic). Ponadto w analizie czynników ryzyka wykorzystano modele regresji logistycznej, w którym określono ilorazy szans (odds ratio) wraz z przedziałami ufności dla poszczególnych czynników. We wszystkich testach statystycznych za poziom statystycznej istotności przyjęto $p < 0.05$.

4. Wyniki

4.1. Dane ogólne

U 26 pacjentów z 32 guzami nerek wykonano 43 sesje termoablacji (w grupie I – 24, w grupie II – 19). Jednoetapowo zabieg wykonano w 23 (71.9%) przypadkach, dwuetapowo – w 7 (21.9%) oraz trzyetapowo w 2 (6.2%). W grupie I zabieg jednoetapowo wykonano w 13 (72.2%) przypadkach, dwuetapowo – w 4 (22.2%) oraz trzyetapowo – w 1 (5.6%)), w grupie II odpowiednio – w 10 (71.4%), 3 (21.4%) oraz 1 (7.2%) przypadku (**Rycina 5**).

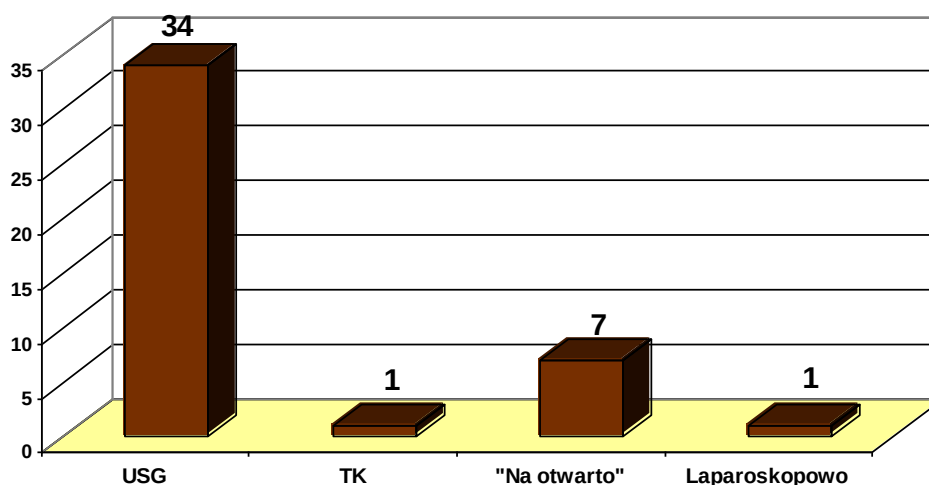
Rycina 5. Liczba guzów poddanych termoablacji w obu grupach w zależności od liczby etapów leczenia.



Większość zabiegów termoablacji wykonano pod kontrolą USG – 34 (79.1%) zabiegów. Pod kontrolą TK zabieg wykonano w 1 (2.3%) przypadku. W 7 (16.3%) przypadkach zabieg wykonano za pomocą dostępu otwartego, a w 1 (2.3%) za pomocą laparoskopii (**Rycina 6**). U dwóch z trzech pacjentów, u których wykonano termoablację stosując dostęp otwarty guzy były mnogie (po 3 u każdego pacjenta). U trzeciego pacjenta

wykonano nefrektomię radykalną z powodu guza i jednocześnie dokonano termoablacji zmiany w nerce przeciwległej.

Rycina 6. Liczba zabiegów termoablacji w obu grupach w zależności od techniki wykonania (metoda obrazowania).



Średni czas zabiegu wyniósł 21.6 ± 4.1 min. W obu grupach nie różnił się on znacząco i wyniósł odpowiednio w grupie I – 22.3 ± 4.3 min. oraz w grupie II – 20.4 ± 3.6 min.

Średni czas hospitalizacji w obu grupach w przypadku wykonania zabiegu pod kontrolą USG oraz TK wyniósł 1.2 ± 0.3 dni.

W celu ustalenia optymalnej wartości progu odcięcia cech ciągłych, jako czynników decydujących o rokowaniu zastosowano analizę ROC (receiver operating characteristic). Na podstawie tej analizy ustalono progi odcięcia dla maksymalnego wymiaru guza – 33 mm, objętości guza – 13 cm^3 oraz czasu zabiegu – 25 min. W zależności od powyższych parametrów wszystkie zmiany w obu grupach podzielono na dwie podgrupy (**Tabela 2**).

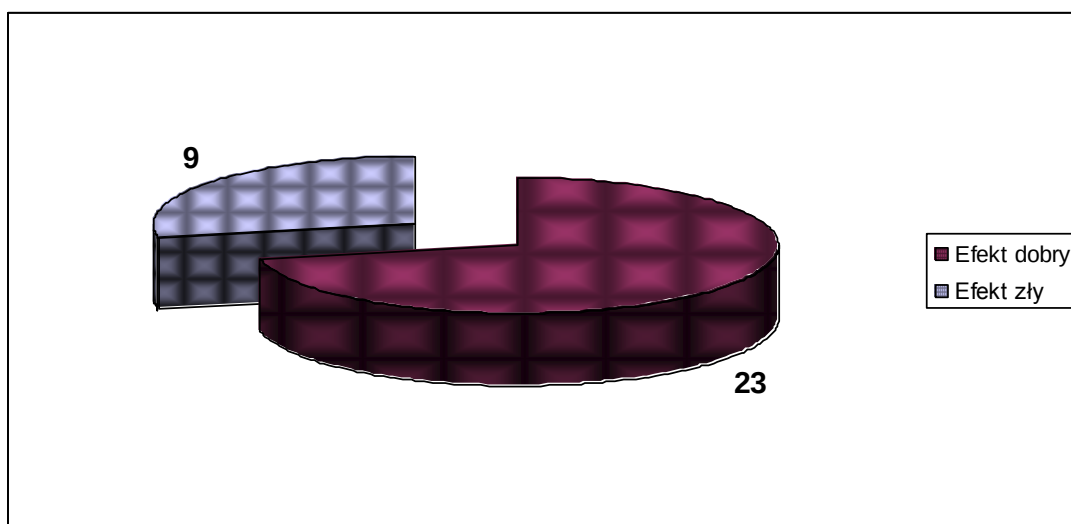
Tabela 2. Podział guzów w obu grupach w zależności od maksymalnego wymiaru, objętości oraz czasu termoablacji na podstawie ROC.

		Liczba guzów	
		Grupa I	Grupa II
Maksymalny wymiar guza	$\leq 33 \text{ mm}$	10 (55.6%)	9 (64.3%)
	$> 33 \text{ mm}$	8 (44.4%)	5 (35.7%)
Objętość guza	$\leq 13 \text{ cm}^3$	9 (50%)	10 (71.4%)
	$> 13 \text{ cm}^3$	9 (50%)	4 (28.6%)
Czas zabiegu	$\leq 25 \text{ min}$	9 (50%)	11 (78.6%)
	$> 25 \text{ min}$	9 (50%)	3 (21.4%)

4.2. Efekt kliniczny i odległe wyniki leczenia

Analiza danych radiologicznych na podstawie badania TK wykonanym 3 miesiące po zabiegu wykazała obecność wąskiego marginesu wzmocnienia kontrastowego na obwodzie guza w 9 przypadkach (28.1%). Choć większość tkanki guza w tych wypadkach nie wykazywała radiologicznych cech nowotworu, efekt zabiegu uznano jako niekompletny. Dlatego skuteczność w obu grupach po pierwszym zabiegu wyniosła 71.9% (w I grupie – 72.2%, w II grupie – 71.4%) (**Rycina 7**). (**Zdjęcie 3, 4, 5**)

Rycina 7. Skuteczność po pierwszym zabiegu termoablacji w obu grupach (liczba guzów).



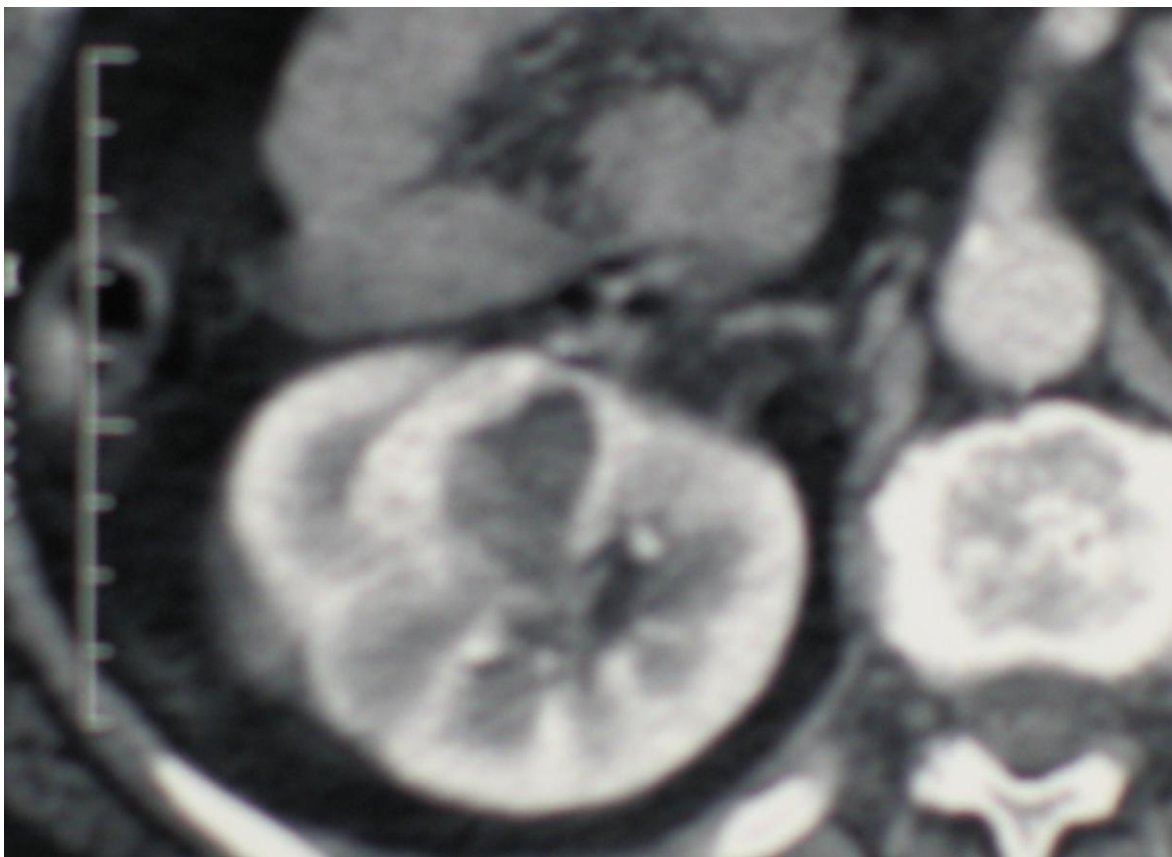
Zdjęcie 3. Chory A.N. Guz przed zabiegiem termoablacji (widoczne wzmocnienie kontrastowe w obrębie zmiany w badaniu TK).



Zdjęcie 4. Chory A.N. Guz 3 miesiące po zabiegu termoablacji u tego samego pacjent (brak wzmocnienia kontrastowego w obrębie guza w badaniu TK, efekt dobry).



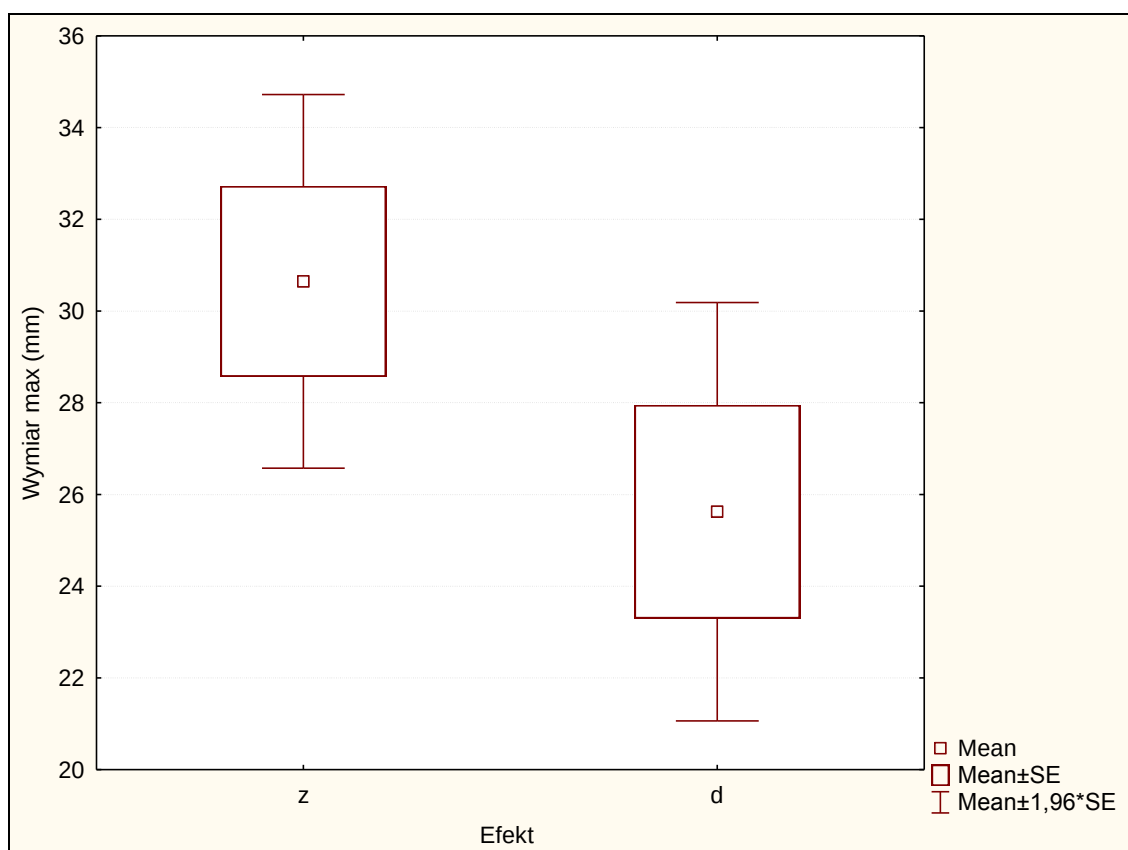
Zdjęcie 5. Chory M.A. Guz 3 miesiące po zabiegu termoablacji (widoczne wzmocnienie kontrastowe na obwodzie zmiany w badaniu TK, efekt zły).



Wyniki po pierwszym zabiegu termoablacji oceniono w zależności od parametrów guza (wielkość, objętość guza, lokalizacja) oraz parametrów technicznych (czas zabiegu, stosowana metoda obrazowania).

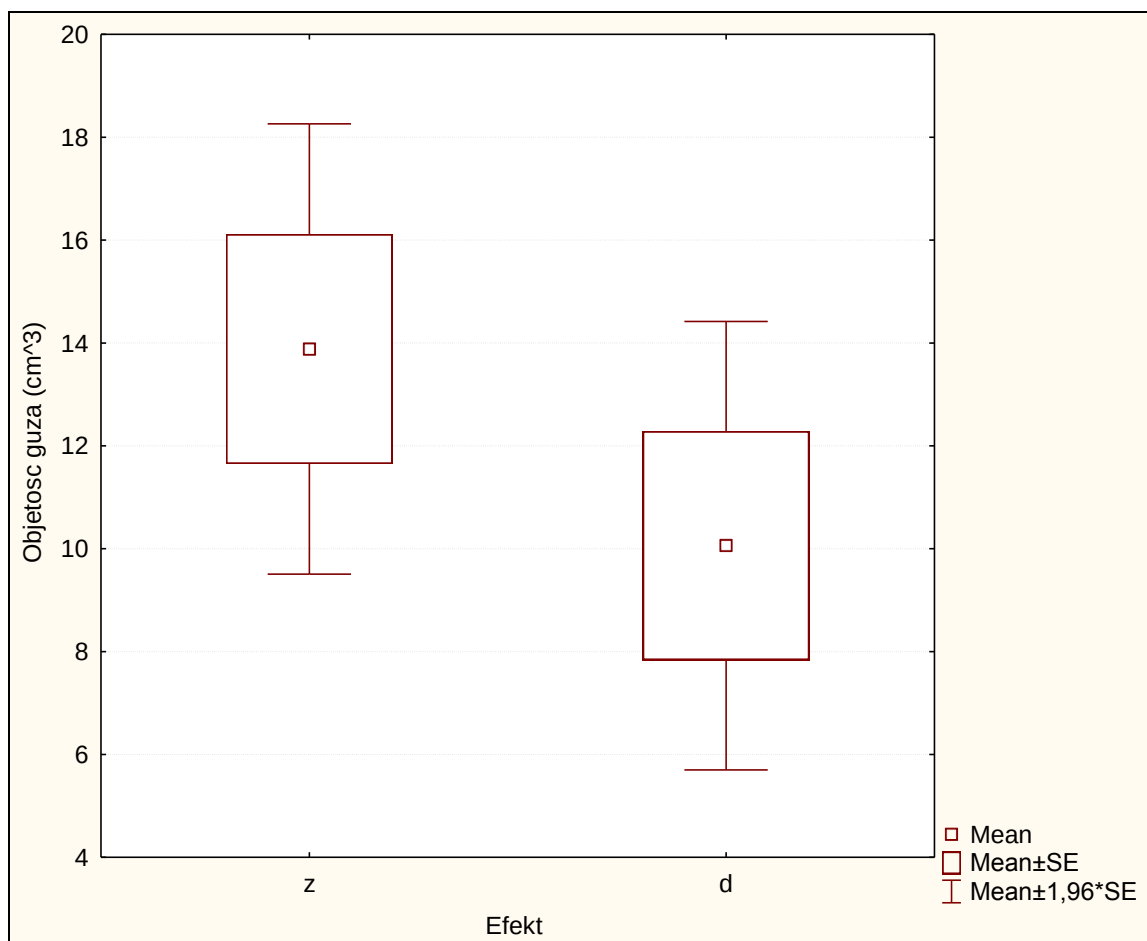
Przy analizie zależności efektu od wielkości guza na podstawie maksymalnego wymiaru obserwowano lepszy efekt przy guzach mniejszych (I grupa – $p=0.18$ (NS), II grupa – $p=0.005$) (**Rycina 8**). Z kolei analiza ROC wykazała, że termoablacja guzów o średnicy poniżej 33mm była skuteczna w 16 przypadkach (84.2%), a przy guzach powyżej 33mm jedynie w 7 przypadkach (53.9%) ($p<0.05$).

Rycina 8. *Zależność efektu pierwszego zabiegu od maksymalnego wymiaru guza (z – efekt zły, d – efekt dobry) .*



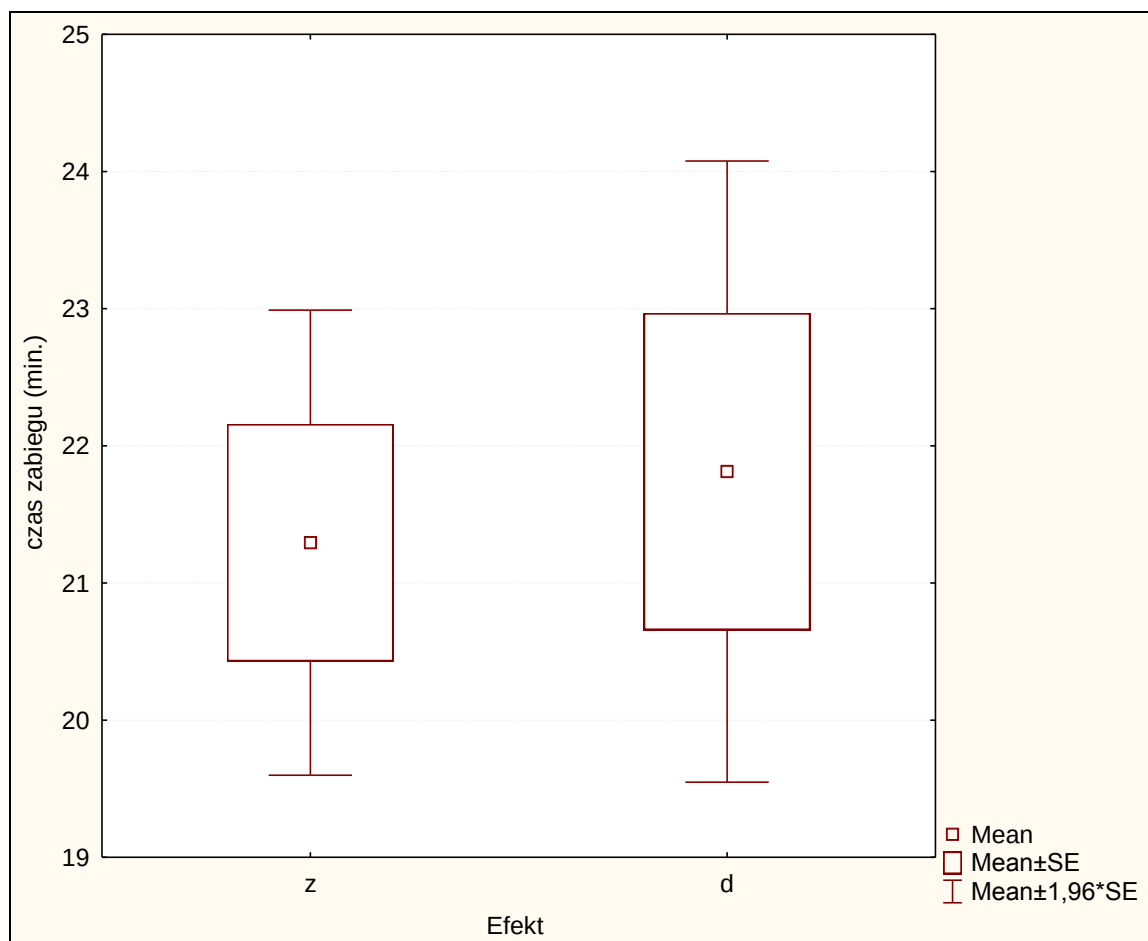
Ze względu na nieregularny kształt części guzów na podstawie trzech wymiarów wyliczano objętość guza. Analiza wykazała podobną zależność – skuteczność zabiegu przy guzach o mniejszej objętości jest wyższa (I grupa – $p=0.17$ (NS), II grupa – $p=0.005$) (**Rycina 9**). Według analizy ROC guzy o objętości poniżej 13cm^3 udało się wyleczyć w 17 przypadkach (89.5%), a powyżej 13cm^3 w 6 przypadkach (46.2%) ($p<0.05$).

Rycina 9. Zależność efektu pierwszego zabiegu od objętości guza
(z – efekt zły, d – efekt dobry).



Przy analizie wpływu czasu zabiegu na skuteczność termoablacji zauważono, że przy dłuższym czasie zabiegu skuteczność proporcjonalnie się zwiększa (I grupa – $p < 0.05$, II grupa – $p = 0.1$ (non statistical, NS)) (**Rycina 10**). Według analizy ROC przy czasie zabiegu powyżej 25min. termoablacja była skuteczna w 10 przypadkach (83.3%), a poniżej 25min. w 13 przypadkach (65%) ($p = 0.07$ (NS)).

Rycina 10. Zależność efektu pierwszego zabiegu od czasu termoablacji.
(z – efekt zły, d – efekt dobry)



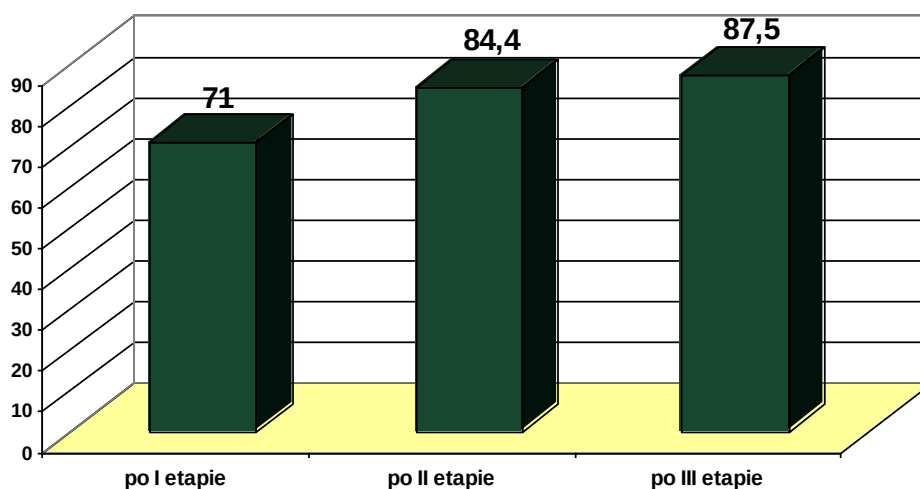
Analizowano również wpływ lokalizacji guza na skuteczność po pierwszym zabiegu termoablacji. W przypadku zmian położonych w części centralnej dobry efekt osiągnięto w 6 (54.6%) przypadkach, w biegunie górnym – w 5 (71.4%) oraz w biegunie dolnym – w 12 (85.7%) ($p=0.07$).

Metoda obrazowania również ma wpływ na skuteczność termoablacji. Skuteczność przy zastosowaniu USG wyniosła 63%, a z kolei przy wykonaniu termoablacji za pomocą dostępu otwartego lub laparoskopowego – 100%.

Ponowny zabieg termoablacji wykonano u pacjentów z 9 (28.1%) guzami nerek, u których stwierdzono przetrwały fragment guza na podstawie tomografii komputerowej 3 miesiące po zabiegu. W 8 przypadkach termoablację wykonano pod kontrolą USG oraz w 1 pod kontrolą TK. W 5 przypadkach guz był umiejscowiony w części centralnej, w 2 – w górnym biegunie oraz w 2 – w dolnym biegunie. Schemat leczenia nie odbiegał od stosowanego podczas pierwszej termoablacji.

Po drugim zabiegu termoablacji dobry efekt osiągnięto w 4 z 9 przypadków. W związku z tym skuteczność po dwóch zabiegach termoablacji wyniosła 84.4%. U 2 z 5 chorych, u których stwierdzono dalszą obecność wzmocnienia kontrastowego w obrębie guza wykonano trzeci zabieg termoablacji z dobrym efektem w jednym przypadku. Całkowita skuteczność termoablacji po wszystkich zabiegach wyniosła 87.5% (**Rycina 11**).

Rycina 11. Skuteczność termoablacji w zależności od liczby zabiegów (%).



4.3. Powikłania

Powikłania śródoperacyjne stwierdzono u 11 pacjentów – u 3 w trakcie zabiegu oraz u 8 - w okresie okołooperacyjnym. Wczesne powikłania pooperacyjne odnotowano u 2 chorych. Nie stwierdzono późnych powikłań pooperacyjnych (**Tabela 2**).

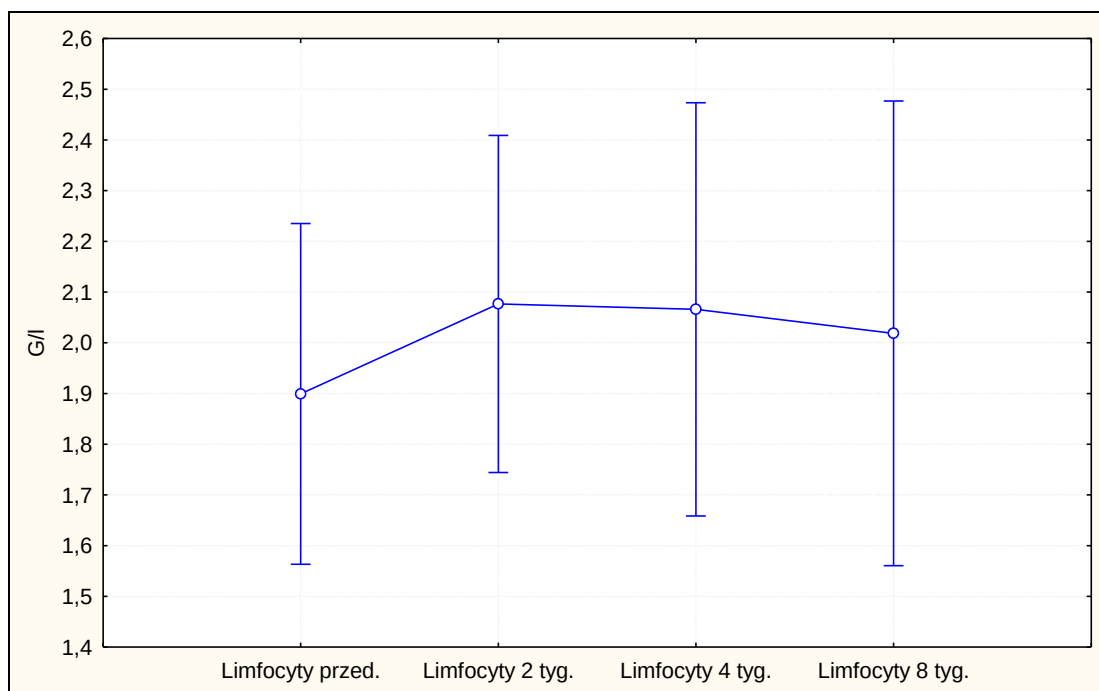
Tabela 2. Rodzaj powikłań i ich leczenie.

Rodzaj powikłań			Liczba pacjentów	Rodzaj leczenia
Powikłania śródoperacyjne	W trakcie zabiegu	Zapaść z przyczyn kardiologicznych	1	Zachowawcze
		Dolegliwości bólowe	2	Zachowawcze
	W okresie pooperacyjnym	Gorączka	2	Zachowawcze
		Dolegliwości bólowe	4	Zachowawcze
		Krwiak podtorebkowy nerki	2	Zachowawcze
Powikłania wczesne	Krwiak podtorebkowy utrzymujący się 4 tyg.		1	Zachowawcze
	Przetoka miedniczkowo-skórna		1	Operacyjne – zamknięcie przetoki

4.4. Ocena odpowiedzi zapalnej i immunologicznej

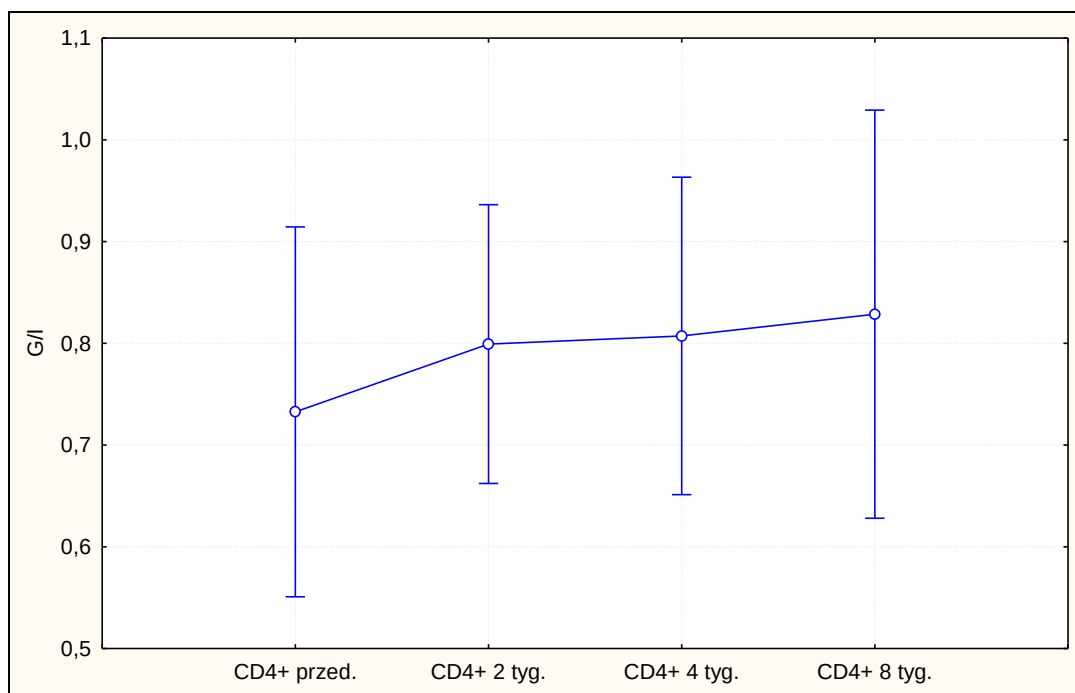
Dwa tygodnie po zabiegu RFA bezwzględny wzrost ogólnej liczby limfocytów stwierdzono u 11 (73%) chorych (1.7 ± 0.4 versus 2.1 ± 0.5 G/l, $p < 0.005$), 4 tyg. po zabiegu – u 9 (60%) oraz 8 tyg. – u 7 (47%) chorych (**Rycina 12**).

Rycina 12. *Bezwzględne liczby limfocytów we krwi obwodowej u wszystkich pacjentów 2, 4 oraz 8 tyg. po zabiegu (G/l).*



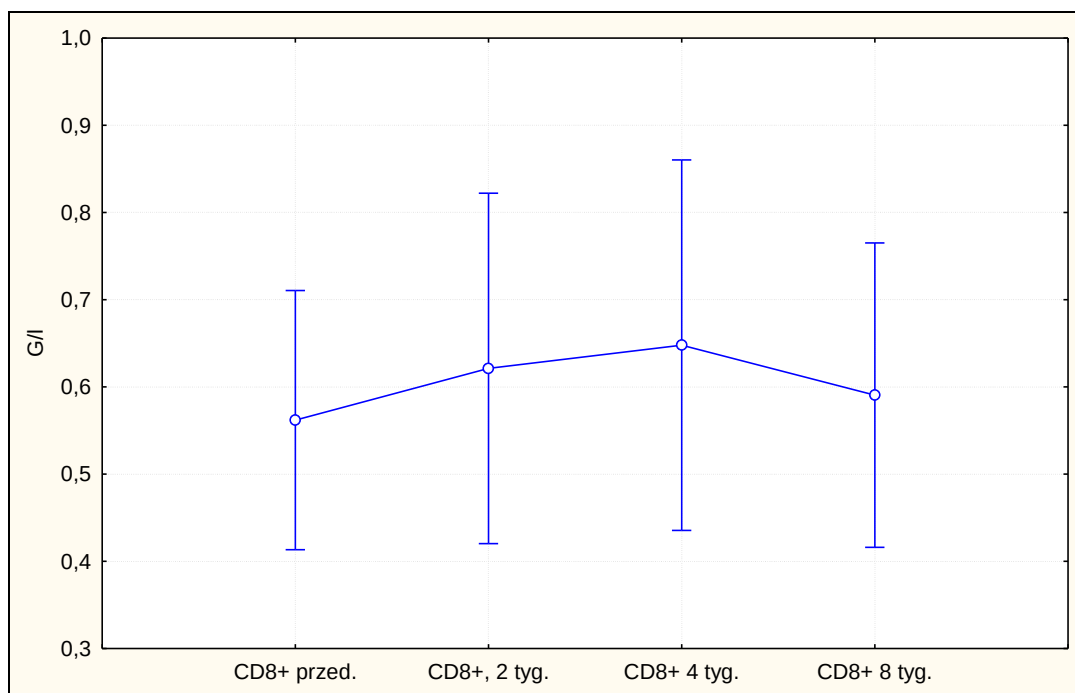
Zwiększoną liczbą komórek T-helperów (CD4+) 2 tyg. po zabiegu RFA odnotowano u 8 (53%) chorych (0.61 ± 0.25 versus 0.82 ± 0.2 G/l, $p < 0.0005$), po 4 tyg. – u 9 (60%) oraz po 8 tyg. – u 11 (73%) (**Rycina 13**).

Rycina 13. *Bezwzględne liczby limfocytów T-helperów (CD4+) we krwi obwodowej u wszystkich pacjentów 2, 4 oraz 8 tyg. po zabiegu (G/l).*



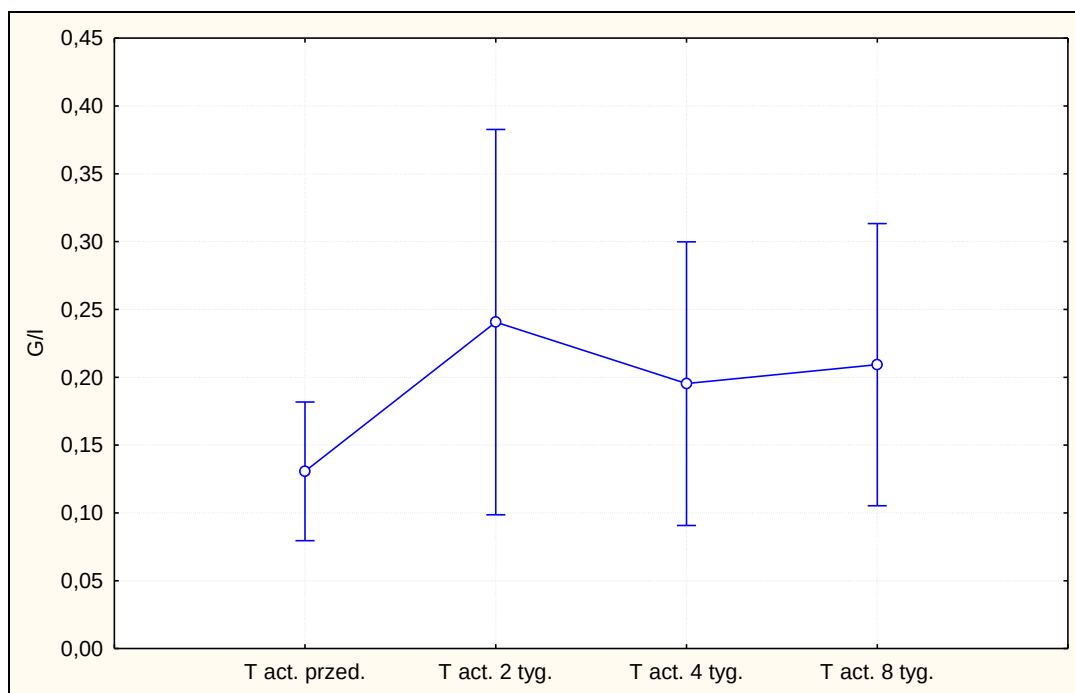
Z kolei wzrost liczby limfocytów T-cytotoksycznych (CD8+) 2 tygodnie po zabiegu obserwowaliśmy u 6 (40%) chorych (0.61 ± 0.28 versus 0.85 ± 0.38 G/l, $p=0.05$) oraz u 7 (47%) chorych w 4 i 8 tyg. po zabiegu (**Rycina 14**).

Rycina 14. *Bezwzględne liczby limfocytów T- cytotoksycznych (CD8+) we krwi obwodowej u wszystkich pacjentów 2, 4 oraz 8 tyg. po zabiegu (G/l).*



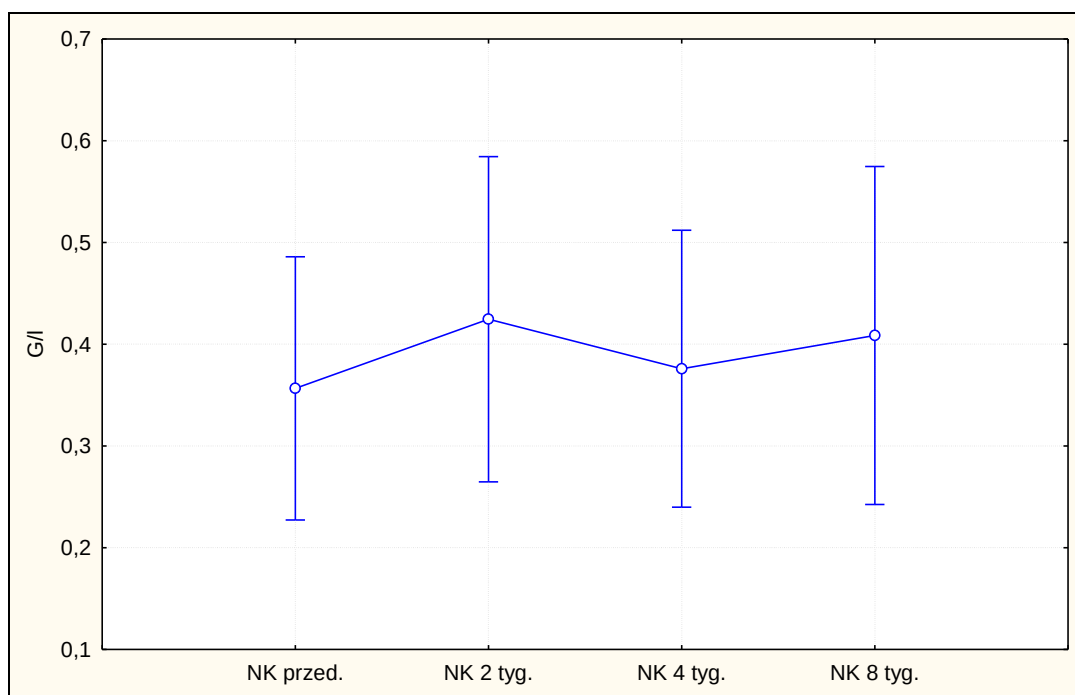
Liczba limfocytów aktywowanych (CD3+HLA-DR+) 2 tyg. po zabiegu wzrosła u 9 (60%) chorych (0.14 ± 0.07 versus 0.35 ± 0.02 G/l, $p < 0.05$), 4 tyg. po zabiegu – u 8 (53%) chorych oraz 8 tyg. po zabiegu – u 7 (47%) (**Rycina 15**).

Rycina 15. *Bezwzględne liczby limfocytów aktywowanych (CD3+HLA-DR+) we krwi obwodowej u wszystkich pacjentów 2, 4 oraz 8 tyg. po zabiegu (G/l).*



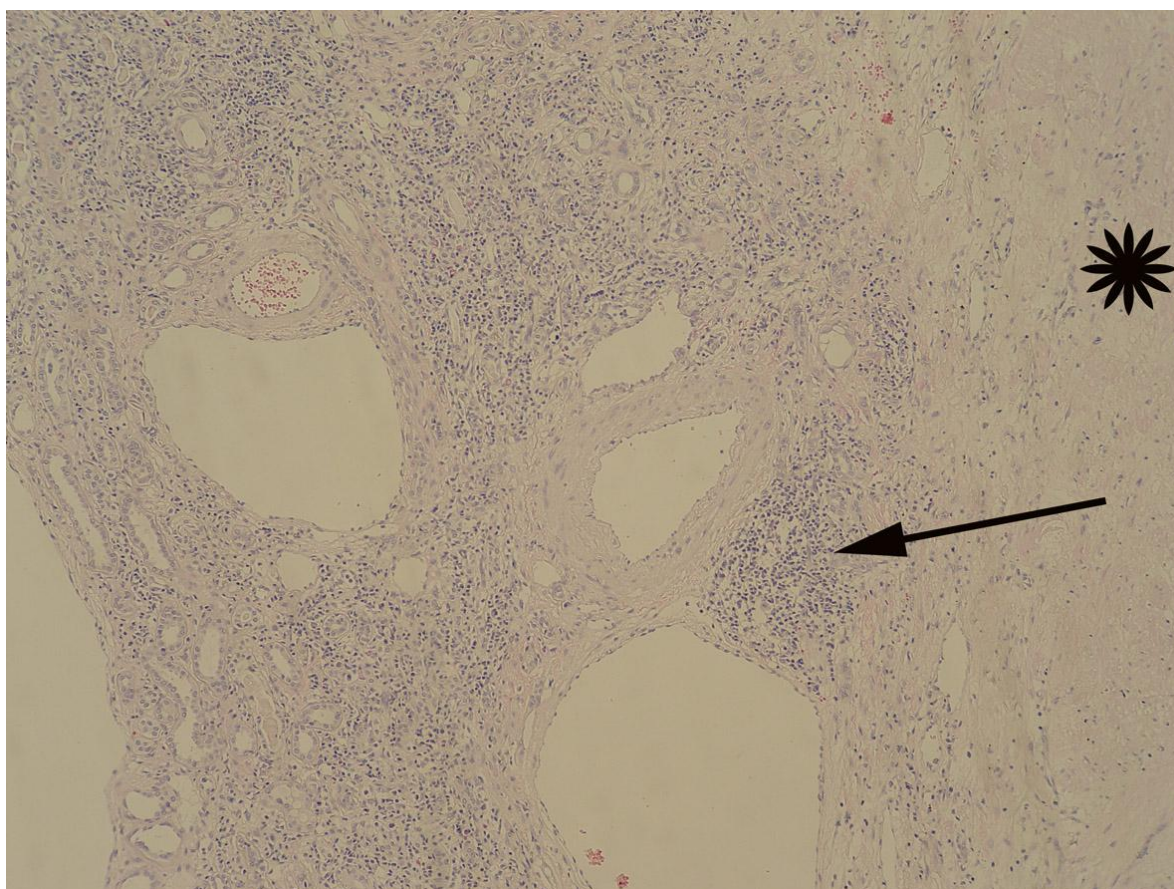
Wzrost liczby komórek NK (CD56+CD16+) w 2 tygodniu po zabiegu odnotowano u 5 (33%) chorych (0.33 ± 0.08 versus 0.7 ± 0.16 G/l, $p < 0.05$) oraz u 4 (27%) w 4 oraz 8 tygodniu (**Rycina 16**).

Rycina 16. *Bezwzględne liczby limfocytów NK (CD56+CD16+) we krwi obwodowej u wszystkich pacjentów 2, 4 oraz 8 tyg. po zabiegu (G/l).*



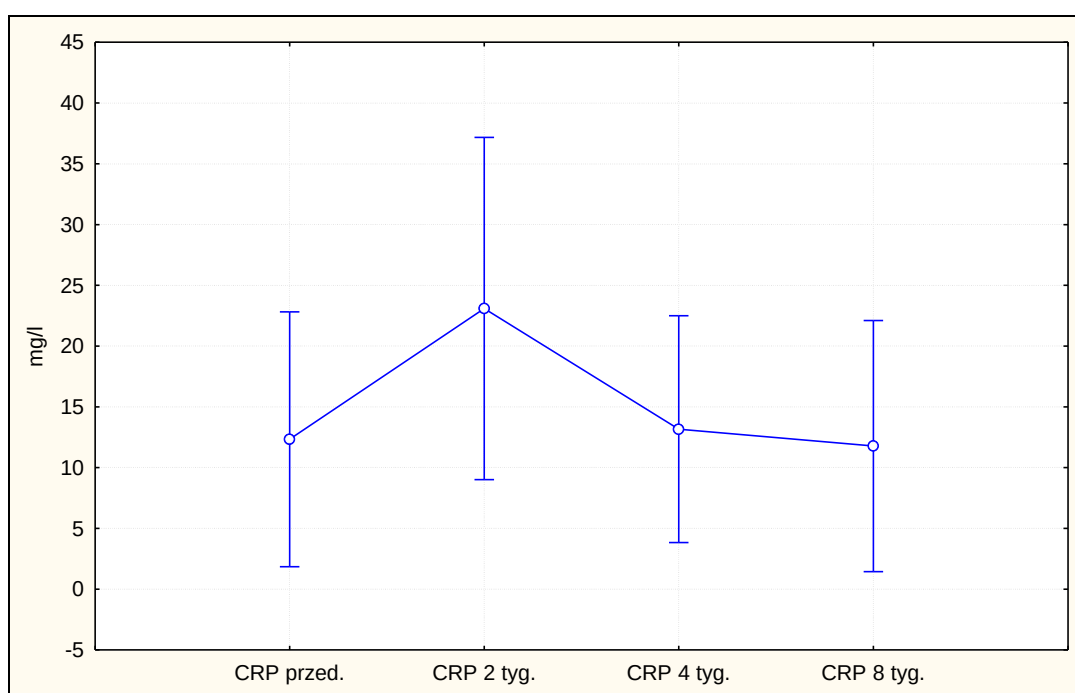
U dwóch pacjentów, u których w odległym czasie po termoablacji została wykonana nefrektomia z powodu progresji nowotworu w wycinkach z guza, stwierdziliśmy ogniskowe nacieki limfocytów T w bezpośrednim otoczeniu strefy martwicy. U jednego pacjenta stwierdzono ponadto rozległe nacieki limfocytów B.

Zdjęcie 4. *Guzkowy naciek limfocytów (strzałka) w prawidłowym miąższu nerki otaczającym obszar martwicy po termoablacji (gwiazdka). U pacjenta nefrektomia wykonana 3 miesiące po zabiegu termoablacji.*



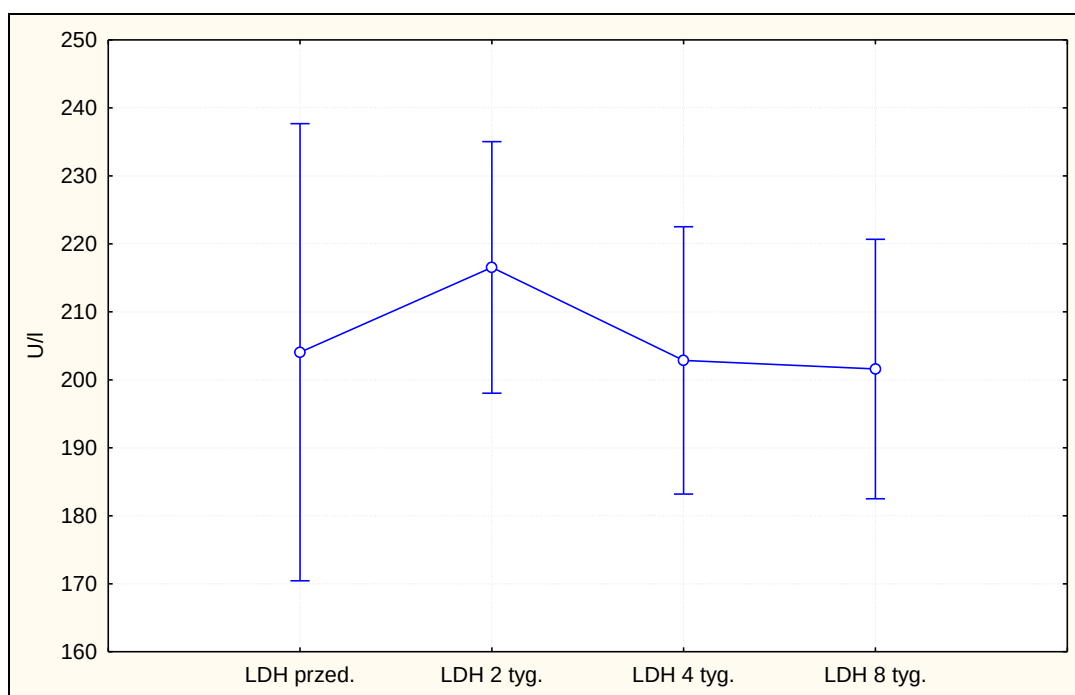
Stężenie białka C-reaktywnego 2 tygodnie po zabiegu termoablacji było nieznacznie zwiększone u 5 (33.3%) chorych (14.7 ± 10.2 versus 45.6 ± 20.2 , $p=0.04$) Po 4 oraz 8 tygodniach u wszystkich pacjentów wartości CRP nie odbiegały od wartości przed operacją (**Rycina 17**).

Rycina 17. Stężenie białka C-reaktywnego we krwi obwodowej u wszystkich pacjentów 2, 4 oraz 8 tyg. po zabiegu (mg/l).



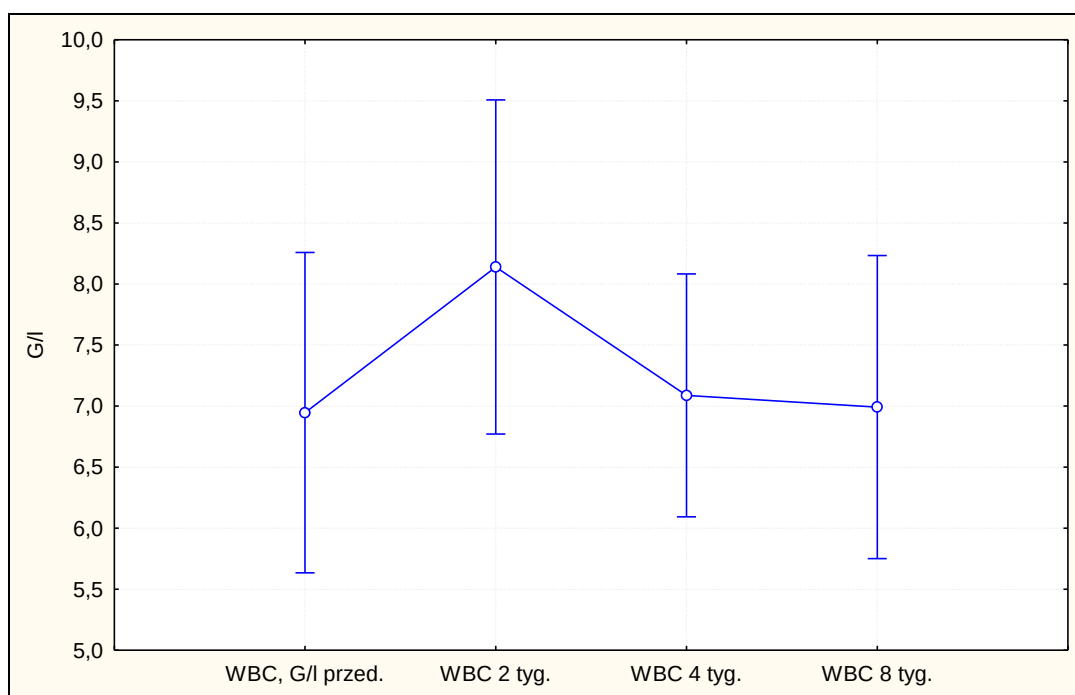
Podobnie prezentowały się wyniki poziomu LDH. W 2 tygodniu po zabiegu był on zwiększony u 7 (46.7%) pacjentów (167 ± 10.6 versus 217.9 ± 23 , $p < 0.001$). Po 4 i 8 tygodniach wartości te nie różniły się od poziomu przed operacją (**Rycina 18**).

Rycina 18. Stężenie LDH we krwi obwodowej u wszystkich pacjentów 2, 4 oraz 8 tyg. po zabiegu (U/l).

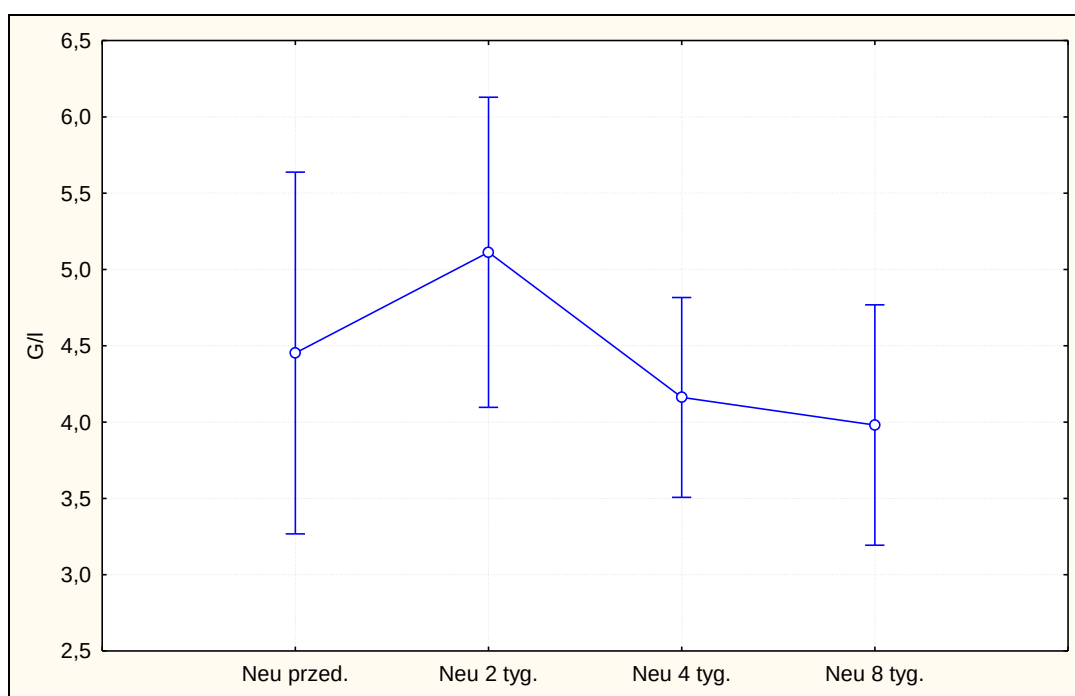


Przy analizie parametrów morfologii krwi 2, 4 oraz 8 tygodni po zabiegu termoablacji szczególną uwagę zwrócono na zmiany w ogólnej liczbie leukocytów, neutrocytów oraz monocytów, jako wskaźników odpowiedzi zapalnej. Podwyższenie wyżej wymienionych parametrów odnotowano tylko w 2. tygodniu po zabiegu. Poziom leukocytów był zwiększony u 11 (73.3%) pacjentów (6.1 ± 1.2 versus 8.3 ± 2.1 , $p < 0.001$), neutrocytów u 11 (73.3%) pacjentów (3.7 ± 0.7 versus 5.4 ± 1.7 , $p < 0.005$) oraz monocytów u 8 (53.3%) pacjentów (0.5 ± 0.17 versus 0.7 ± 0.3 , $p < 0.01$). (**Rycina 19, 20, 21**)

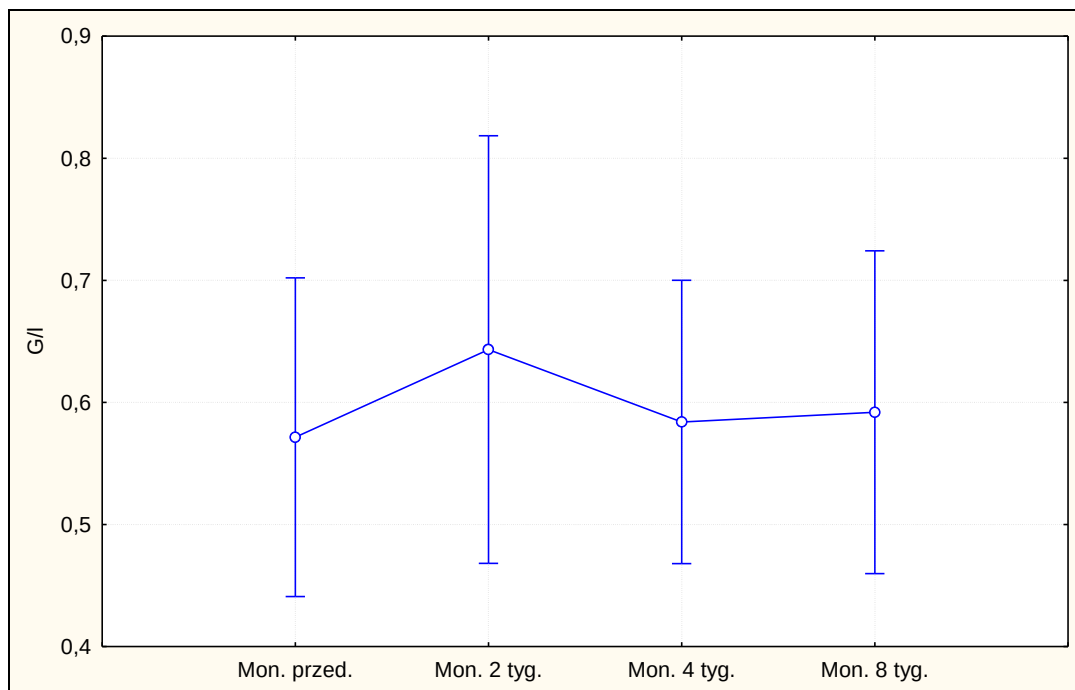
Rycina 19. Bezwzględne liczby leukocytów (WBC) we krwi obwodowej u wszystkich pacjentów 2, 4 oraz 8 tyg. po zabiegu (G/l).



Rycina 20. Bezwzględne liczby neutrocytów we krwi obwodowej u wszystkich pacjentów 2, 4 oraz 8 tyg. po zabiegu (G/l).



Rycina 21. *Bezwzględne liczby monocytów we krwi obwodowej u wszystkich pacjentów 2, 4 oraz 8 tyg. po zabiegu (G/l).*



Przejściowe stany podgorączkowe w pierwszej dobie po zabiegu obserwowaliśmy tylko u dwóch chorych – odpowiednio 37.5 oraz 37.8°C. W późniejszym okresie pooperacyjnym u żadnego chorego nie odnotowano podwyższenia temperatury ciała.

5. Dyskusja

Termoablacja jest obecnie wartościową alternatywą w leczeniu guzów ograniczonych do narządu. Oprócz wysokiej skuteczności jedną z głównych jej zalet jest minimalna inwazyjność. Dlatego za pomocą termoablacji można również leczyć pacjentów obciążonych. Coraz częstsze wykrycie guzów nerek we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego oraz kontrowersyjne wyniki bacznej obserwacji w przypadku małych guzów przemawiają na korzyść zastosowania metod pozwalających na leczenie radykalne przy minimalnej inwazyjności.

Grupę badaną stanowiło 26 chorych z przewagą mężczyzn w stosunku 3:1. Średnia wieku sięgająca 68.2 lat odpowiada danym epidemiologicznym, w których podaje się, że szczyt zachorowań na raka nerki przypada na okres pomiędzy 60. a 70. rokiem życia i mężczyźni chorują częściej [3]. Wskazaniem do podjęcia decyzji o leczeniu za pomocą termoablacji, a nie kwalifikowaniu do standardowego leczenia operacyjnego, było istnienie co najmniej jednego ze schorzeń współistniejących w stadium istotnie zwiększającym ryzyko nefrektomii. Występowały one u 92.3% badanych chorych i obejmowały najczęściej choroby układu krążenia. Stanowią one najczęściej przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego i często są przyczyną powikłań pooperacyjnych. Oprócz tego w wywiadzie u 23.1% pacjentów występowały nowotwory innych narządów. Z tego powodu u wszystkich chorych były wykonane rozległe operacje i wykonanie kolejnego zabiegu nefrektomii radykalnej lub częściowej nefrektomii byłoby zbyt obciążające. U 34.6% chorych nowotwór występował w jedynej nerce. Powikłania otwartej częściowej nefrektomii guzów w jedynej nerce są dość częste i sięgają 23.4 %, a niewydolność nerek rozwija się w takim przypadku nawet u 27 % chorych [117]. Z kolei przy operacji laparoskopowej czas ciepłego niedokrwienia nerki jest znacznie dłuższy i częstość powikłań może osiągnąć 45.5% [82]. Duże ryzyko ogólne oraz pogorszenie czynności jedynej nerki w przypadku zastosowania standardowego postępowania skłaniały do zaproponowania tej wybranej grupie chorych dostępnego w Klinice zabiegu małoinwazyjnego.

Przed zabiegiem termoablacji żaden z pacjentów nie zgłaszał dolegliwości z powodu guza nerki. Jest to związane przede wszystkim ze stopniem zaawansowania klinicznego. Obecnie takie dolegliwości jak makroskopowy krwiomocz, wyczuwalny palpacyjnie guz i ból w okolicy lędźwiowej spotyka się rzadko i świadczy o znacznym

zaawansowaniu procesu nowotworowego [8]. U większości naszych chorych maksymalna średnica guza nie przekraczała średnicy 4 cm., co odpowiada stadium T1a według klasyfikacji TNM.

W grupie pacjentów z guzem w jedynej nerce, które stanowiły 34.6% wszystkich chorych, zmiana w nerce była wykryta podczas wykonania badania TK jamy brzusznej, jako kontroli po poprzedniej nefrektomii z powodu nowotworu. U pozostałych chorych guz nerki wykryto podczas wykonania USG jamy brzusznej z powodu rozmaitych dolegliwości internistycznych, a ostateczne rozpoznanie ustalono na podstawie badania TK. U dwóch z tych chorych, ze względu na niejednoznaczny obraz w tomografii komputerowej, dodatkowo wykonano rezonans magnetyczny. Obecnie większość nowotworów nerki jest wykrywana przypadkowo podczas wykonania USG jamy brzusznej, a następnie weryfikowana w badaniu tomografii komputerowej z podaniem środka cieniującego [7]. Według Bośniaka prawidłowo przeprowadzone oraz zinterpretowane badanie TK z reguły prowadzi do prawidłowego rozpoznania większości litych unaczynionych zmian w nerce [102]. U wszystkich naszych pacjentów badanie TK wykazało obecność guzów litych. Czułość tomografii komputerowej w rozpoznaniu raka jasnokomórkowego nerki wynosi 95%. Pomimo wykluczenia zmian torbielowatych TK również pozwala na diagnostykę różnicową nowotworu złośliwego od guzów łagodnych o charakterze oncocytoma lub angiomyolipoma, w których postępowanie lecznicze jest inne. W przypadku planowanej termoablacji dane TK o stopniu unaczynienia oraz parametrach anatomicznych guza (wielkość, położenie) mają bezpośredni wpływ na skuteczność zabiegu oraz ryzyko ewentualnych powikłań. Alternatywą do TK jest badanie za pomocą rezonansu magnetycznego, które wykonuje się raczej dla dokładniejszej oceny miejscowego zaawansowania guza, żyły głównej dolnej oraz u pacjentów z niewydolnością nerek i przy uczuleniu na środek kontrastowy [13, 14].

Termoablacja jest zabiegiem małoinwazyjnym. Jednak ze względu na konieczność utrzymania stałej pozycji chorego, wysoką temperaturę dookoła elektrody i związane z tym dyskomfort i dolegliwości bólowe, większość chorych wymaga znieczulenia. W 88.1% przypadkach stosowaliśmy znieczulenie podpajęczynówkowe, a w pozostałych przypadkach znieczulenie nasiękowe i sedoanalgezję. Allaf dla sedoanalgezji używał Fentanyl w dawce 50 mikrogramów i 1 mg imidazolamu podawane dożylnie z miejscowym ostrzyknięciem Lignokainą. Tylko u jednego z piętnastu chorych znieczulenie okazało się niewystarczające co spowodowało przerwanie zabiegu [88]. Z kolei Su w sedoanalgezji wykonał 94% zabiegów i u 86% chorych termoablacja była wykonana jako

zabieg ambulatoryjny [118]. U naszych chorych do sedoanalgezji stosowaliśmy Propofol 100-200 mg i Fentanyl 0,1 mg podawane dożylnie oraz miejscowe znieczulenie nasiękowe z ostrzyknięciem 1% roztworem Lignokainy. Zabieg wykonano u wszystkich chorych, jednak nasilone dolegliwości bólowe u dwóch naszych chorych wymagały dodatkowego podania leków przeciwbólowych. Dlatego wydaje się, że sedoanalgezja ma pewne wady, gdyż czasami ze względu na niekompletne zniesienie bólu istnieje konieczność pogłębiania sedacji. Występuje to z reguły przy znacznym wzroście temperatury w sąsiedztwie elektrody i wiąże się z niebezpieczeństwem wystąpienia bezdechu, wymiotów oraz trudnościami w utrzymaniu drożności dróg oddechowych. Naszym zdaniem optymalną metodą znieczulenia jest znieczulenie podpajęczynówkowe. Z dobrym efektem stosowaliśmy 1,5-2-3 ml 0,5% roztworu Bupiwakainy oraz Fentanyl w dawce od 0,025 do 0,05 mg. Według większości autorów pozwala to na całkowite zniesienie bólu [95, 99]. Szczególnie ważne jest to w przypadku wykonania zabiegu pod kontrolą USG, kiedy ograniczenie ruchów chorego i stała pozycja elektrody są podstawą skuteczności zabiegu. Znieczulenie ogólne stosowaliśmy jedynie w przypadku termoablacji guzów mnogich przy wykonaniu termoablacji za pomocą dostępu otwartego u dwóch chorych oraz u jednego za pomocą laparoskopii.

W większości przypadków (79.1%) zabieg wykonywaliśmy pod kontrolą USG. Obecnie jest to najczęstsza metoda obrazowania przy wykonaniu termoablacji guzów nerek. Pomimo posiadanej oceny położenia guza na podstawie wyników tomografii komputerowej u wszystkich chorych wykonywaliśmy ocenę ultrasonograficzną w ułożeniu pacjenta na brzuchu przy kwalifikacji do termoablacji. Pozwala to obiektywnie, jeszcze przedoperacyjnie ocenić możliwość precyzyjnego namierzenia i nakłucia zmiany. W guzach położonych obwodowo wprowadzenie elektrody jest łatwe i bezpieczne, z kolei w przypadku guzów umiejscowionych centralnie, blisko szypuły nerkowej może być niebezpieczne ze względu na ryzyko uszkodzenia większych naczyń. Ocena skuteczności termoablacji pod kontrolą USG w trakcie zabiegu jest dość trudna ze względu na powstające pęcherzyki związane z dehydratacją tkanki. Powoduje to obniżenie widoczności końcówki elektrody i zatarcie granic guza. W USG powstaje stopniowo zwiększający się obszar hiperechogeniczny z widocznym cieniem akustycznym. Leyendecker w badaniu eksperymentalnym po termoablacji marskiej tkanki wątroby wykazał, że strefa martwicy oceniana w badaniu histopatologicznym jest o 4-8 mm mniejsza niż strefa hiperechogeniczna widoczna w badaniu USG [85]. Brak obszaru hiperechogenicznego u trzech chorych korelował z niekompletną strefą martwicy i

wskazywał na nieosiągnięcie pożądaney temperatury. Dlatego pojawienie się tego obszaru świadczy o osiągnięciu wewnątrz guza temperatury niezbędnej do niszczenia komórek nowotworowych, a przy objęciu nim całego guza o dokonanej termoablacji. Alternatywą do USG jest przeprowadzenie zabiegu pod kontrolą TK. Szczególnie wskazane to jest w przypadku guzów umiejscowionych centralnie, w guzach położonych wewnątrz nerki lub przy trudnościach z namierzeniem guza w badaniu USG. Umieszczenie elektrody wewnątrz guza jest bardzo precyzyjne. Pod kontrolą TK termoablację przeprowadziliśmy u jednego chorego po nieskutecznym pierwszym zabiegu pod kontrolą USG. Guz był umiejscowiony w części centralnej nerki i jego granice w obrazie USG trzy miesiące po pierwszym zabiegu były niewyraźne. Crowley w badaniu eksperymentalnym na zwierzętach po termoablacji zdrowych nerek pod kontrolą TK udowodnił wysoką precyzję badania w umiejscowieniu elektrody [119]. Wykazał również, że podanie środka cieniującego bezpośrednio po zabiegu pozwala ocenić rozległość strefy martwicy. Z kolei Hoffmann twierdzi, że obecność obszarów wzmocnienia bezpośrednio po zabiegu nie zawsze jest związana z obecnością przetrwałego fragmentu nowotworu, a może być spowodowana przekrwieniem na obrzeżach guza [120]. Boss oprócz precyzji wymienia takie zalety TK jak możliwość przesuwania elektrody w trakcie zabiegu i dokonania termoablacji większych zmian [86]. Pozwala to również na jednoczesne leczenie guzów mnogich. Wadą TK są przede wszystkim znacznie wyższe koszty w porównaniu z badaniem USG oraz narażenie pacjenta na promieniowanie. Bardzo dokładną metodą obrazowania podczas termoablacji jest również rezonans magnetyczny. Jednak ze względu na bardzo wysokie koszty badanie jest rzadko stosowane i wykonuje się jedynie u pacjentów z centralnie położonymi guzami, szczególnie z guzem w jedynej nerce. Lewin analizując dane MRI u pacjentów po termoablacji guzów nerek stwierdził, że obszar martwicy pojawia się już po rozpoczęciu zabiegu, jako strefa utajonego sygnału w T2 i stopniowo się zwiększa [87]. Pojawienie się tego obszaru jest związane z dehydratacją tkanki. Dookoła zwykle jest widoczna strefa podwyższonego sygnału odpowiadająca odczynowemu wysiękowi zapalnemu. W tej strefie dochodziło do przetrwania komórek nowotworowych, dlatego bardzo ważne jest objęcie strefą utraty sygnału w T2 całego guza.

Przed rozpoczęciem termoablacji u wszystkich chorych wykonywano biopsję guza nerki. Ze względu na to, że wszyscy chorzy mieli ewidentne radiologiczne cechy guza w badaniu TK oraz znane trudności z interpretacją wyników biopsji, zabieg rozpoczynano bez oczekiwania na wynik badania doraźnego. Tuncali podaje, że czułość biopsji guza

nerki o wymiarach mniejszych niż 30 mm waha się od 63% do 95%, a średnia negatywna wartość prognostyczna od 27% do 86%, co jest znacząco niższe od ponad 90% wartości czułości, specyficzności i negatywnej wartości prognostycznej TK [121]. Najprawdopodobniej związane jest to z małą ilością materiału, trudnościami w precyzyjnym nakłuciu guza lub obecnością fragmentu martwicy. Pozytywny wynik biopsji uzyskaliśmy u 50% chorych (u 7 chorych – Fuhrman 1, u 5 – Fuhrman 2 oraz u 1 – Fuhrman 3). U pozostałych chorych ze względu na małą ilość komórek w preparacie nie udało się jednoznacznie ustalić rozpoznania. Dlatego uważamy, że przydatność biopsji jest ograniczona. Lebret pobierał wycinki z guzów przy niejasnym obrazie TK i średnicy do 31 mm. W 21 % biopsja nie dała ostatecznej odpowiedzi, co do charakteru zmiany [122]. Z kolei Dechet ocenia ilość niediagnostycznych biopsji na 31% [123]. Pobranie wycinku wiąże się również ze zwiększonym odsetkiem powikłań, najpoważniejszym z których jest rozsiew komórek do kanału wkłucia. Dlatego niektórzy autorzy do biopsji używają grubszej igły, przez którą po pobraniu wycinka wprowadza się elektrodę wykorzystując ten sam kanał [96]. Z kolei Margulis wykonywał biopsję bezpośrednio po zabiegu termoablacji [77]. Ryzyko rozsiewu jest wtedy minimalne, gdyż komórki guza są termicznie uszkodzone. Z drugiej strony morfologiczny obraz komórek jest jeszcze zachowany, co pozwala ocenić utkanie histopatologiczne.

Zabieg termoablacji rozpoczynano od wkłucia pod kontrolą USG pojedynczej elektrody czynnej z nieizolowaną końcówką długości 3 cm. Zawsze staraliśmy się wykorzystać kanał po biopsji. Używaliśmy aparatu Cool-tip (Radionics, Burlington Massachussets). Obecnie na rynku istnieje kilka aparatów do termoablacji różniących się przede wszystkim typem elektrody, mocą aparatu oraz rodzajem monitorowania przebiegu termoablacji. Denys w badaniu eksperymentalnym na zdrowej tkance wątroby u zwierząt oceniał wielkość ogniska martwicy porównując cztery najczęściej używane systemy: Radionics, RITA, Le Veen oraz Berchtold [95]. Autor nie stwierdził przewagi któregoś z systemu - wielkość obszaru martwicy we wszystkich przypadkach była porównywalna. Bardzo ważnym elementem zabiegu jest monitorowanie uszkodzenia tkanki nowotworowej w trakcie termoablacji. U wszystkich pacjentów zabieg wykonywaliśmy jednocześnie pod kontrolą temperatury oraz impedancji. Utrzymanie stałej temperatury wewnątrz guza zapobiega powstaniu nieregularnego obszaru martwicy, z kolei monitorowanie impedancji pozwala ocenić stopień uszkodzenia tkanki nowotworowej [124].

Zabieg termoablacji jest obarczony niskim ryzykiem poważnych powikłań. Johnson przeanalizował ilość powikłań u 133 pacjentów, u których termoablacja była wykonana w czterech różnych ośrodkach [125]. Częstość poważnych powikłań wyniosła 1.5% (zwężenie moczowodu oraz zacieki moczu). Po zabiegu termoablacji pacjenci najczęściej skarżyli się na dolegliwości bólowe oraz parestezje w miejscu wprowadzenia elektrody (3%). Z kolei Gervais na podstawie leczenia 100 guzów u 85 chorych oszacował ogólną ilość powikłań na 11%, w tym poważnych u 4% pacjentów (u dwóch chorych krwawienie oraz u dwóch – uszkodzenie moczowodu) [99]. W trakcie termoablacji nie stwierdziliśmy poważnych powikłań, wymagających interwencji chirurgicznej. U jednego chorego zabieg przerwano ze względu na wystąpienie niedociśnienia kilka minut po rozpoczęciu zabiegu. Możliwe, że było to związane z obecnością kardiologicznych chorób współistniejących lub reakcją na znieczulenie podpajęczynówkowe. Po konsultacji kardiologicznej pacjenta ponownie zakwalifikowano do zabiegu termoablacji, który był z powodzeniem wykonany dwa tygodnie później, stosując ten sam rodzaj znieczulenia. Tego typu powikłania mogą wystąpić, gdyż pacjenci ci stanowią grupę wysokiego ryzyka ze względu na liczne choroby współistniejące. Dwoje pacjentów, u których zabieg wykonywano w sedoanalgezji, wymagało pogłębienia sedacji ze względu na nasilone dolegliwości bólowe. Z kolei w okresie okołoperacyjnym dolegliwości bólowe, wymagające podawania zwiększonych dawek leków przeciwbólowych, odnotowano u 4 chorych. Najprawdopodobniej związane to było z termicznym uszkodzeniem nerwów podżebrowych lub położonych na powierzchni mięśnia biodrowo-lędźwiowego [95]. Zwykle chorzy ci wymagają jedynie stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych przez kilka tygodni. U dwóch pacjentów w pierwszej dobie pooperacyjnej stwierdzono podwyższenie temperatury do 38°C bez obecności innych dolegliwości. Wykonane ogólne badanie moczu oraz posiew moczu nie wykazały obecności infekcji dróg moczowych. Ujemne wyniki badań moczu oraz podawanie przed operacją antybiotyku o szerokim spektrum działania pozwalają przypuszczać, że raczej związane to było z reakcją obronną organizmu na powstanie martwicy tkanki guza. Carrafiello określa podobne objawy jako „post-RFA syndrom” [126]. Oprócz gorączki mogą występować mdłości, wymioty, mialgia oraz ogólne osłabienie. Jednym z powikłań termoablacji może być uszkodzenie naczyń krwionośnych nerki. Może do tego dojść podczas wprowadzenia elektrody, czy wykonania biopsji lub w przypadku termicznego uszkodzenia naczynia w trakcie zabiegu. Zwykle powstają małe krwiaki podtorebkowe, które ulegają samoistnej resorpcji i wymagają jedynie obserwacji. U dwóch naszych pacjentów podczas wykonania kontrolnego badania USG układu

moczowego w pierwszej dobie pooperacyjnej stwierdziliśmy obecność krwiałków podtorebkowych 3 oraz 4.5cm. Pacjenci nie wymagali leczenia zabiegowego i krwaki się wchłonięły odpowiednio po 3 oraz 6 tygodniach po zabiegu. U drugiego z tych pacjentów guz był położony w części centralnej nerki. Jest to szczególnie ważne, gdyż przy termoablacji zmian położonych blisko wnęki nerki może dojść do uszkodzenia naczyń szypuły nerkowej z powstaniem dużego krwaka okołonerkowego, a przy jednoczesnym uszkodzeniu układu kielichowo-miedniczkowego do moczokrwaka lub nasilonego krwimoczu, wymagających leczenia chirurgicznego [90, 91]. Dokładna przedoperacyjna ocena położenia guza, szczególnie przy umiejscowieniu zmiany przyśrodkowo blisko naczyń nerkowych i wykonanie termoablacji w podobnych przypadkach pod kontrolą TK lub MRI pozwalają zapobiec występowaniu powyższych powikłań [99]. Jednym z poważnych powikłań, związanych z uszkodzeniem cieplnym w wyniku lokalnej hipertermii, jest uszkodzenie układu kielichowo-miedniczkowego lub moczowodu. Do tego powikłania najczęściej dochodzi przy termoablacji guzów umiejscowionych centralnie lub w dolnym biegunie nerki blisko początkowego odcinka moczowodu. Odległą konsekwencją może być zwężenie moczowodu lub zacieki moczu w wyniku martwicy ściany. Podobne powikłanie wystąpiło u jednego pacjenta, u którego ze względu na obecność trzech guzów w jedynej nerce termoablację wykonano stosując dostęp otwarty. Jeden z guzów był umiejscowiony blisko miedniczki nerkowej. W trzeciej dobie pooperacyjnej u pacjenta obserwowano zwiększone wydzielanie płynnej treści z drenu o słomkowym kolorze. Biochemiczna analiza poziomu kreatyniny płynu wykazała stężenie odpowiadające ztężeniu w moczu. Ze względu na utrzymujący się wyciek z drenu, brak diurezy z pęcherza moczowego oraz trudności z założeniem cewnika „JJ” nerkę ponownie odsłonięto. Śródoperacyjnie stwierdzono martwicę ściany miedniczki nerkowej oraz okołonerkowy zacieki moczu. Otwór przetoki w miedniczce nerkowej zeszyto, zostawiając cewnik „JJ”, który został usunięty 4 tygodnie po zabiegu. W kontrolnym badaniu TK trzy miesiące po zabiegu stwierdzono swobodny odpływ moczu z nerki oraz brak wzmocnienia kontrastowego w miejscu guzów poddanych termoablacji. Podobne powikłania zdarzają się rzadko, jednak są bardzo poważne szczególnie w jedynej nerce, gdyż mogą prowadzić do znacznego upośledzenia jej funkcji [127]. Wah u pacjenta z centralnie położonym guzem nerki zapobiegawczo stosował domiedniczkowe podanie zimnego roztworu dekstrozy [83]. Z kolei Margulis w badaniu eksperymentalnym na zwierzętach wykazał, że wstępująca perfuzja miedniczki nerkowej zimnym roztworem soli fizjologicznej zapobiega jej uszkodzeniu i wynaczynieniu moczu przy porównywalnych obszarach martwicy w

miejscu termoablacji [128]. Podczas zabiegu również może dojść do uszkodzenia narządów otaczających – wątroby, śledziony oraz jelita grubego. Farrell używał wody, jako płynu niejonowego podawanego okołonerkowo, mającego na celu ograniczenie dalszego przepływu prądu [129]. Wśród pozostałych powikłań należy wymienić możliwość rozsiewu i wszczepienia komórek nowotworowych w kanale wklucia. Może do tego dojść podczas pobrania biopsji, wprowadzenia elektrody, szczególnie podczas kilkakrotnych prób przy trudnościach z namierzeniem zmiany oraz podczas wyjęcia elektrody pod koniec zabiegu. Mayo-Smith stwierdził podobne powikłanie u 1 z 32 leczonych chorych [130]. Zmiana była ograniczona do skóry, nie przekraczała średnicy 5mm i została usunięta chirurgicznie. Autor zwraca uwagę na rolę wczesnego wykrycia podobnych powikłań. Dlatego u wszystkich naszych pacjentów zabieg kończyliśmy stopniowym wyjęciem elektrody z dokładną koagulacją kanału wklucia. U żadnego pacjenta nie doszło do tego typu powikłania.

Po zabiegu termoablacji w pierwszej dobie u wszystkich chorych wykonywaliśmy USG jamy brzusznej w celu wykluczenia ewentualnych powikłań, co pozwoliło na wykrycie krwiałków podtorebkowych u dwóch chorych. Jest to ważne ze względu na to, że większość powikłań po termoablacji występuje w okresie pooperacyjnym i przy wczesnej diagnostyce wymaga jedynie leczenia zachowawczego lub bacznej obserwacji. Po niestwierdzeniu powikłań chorzy byli wypisywani ze szpitala w pierwszej dobie po zabiegu. Ocena skuteczności zabiegu jest nadal przedmiotem badań. Większość autorów opiera się na wynikach badań obrazowych, najczęściej tomografii komputerowej z kontrastem. McDougal wykonywał TK po 1, 3 oraz 6 miesięcy przez okres 4 lat po zabiegu termoablacji u 16 chorych i stwierdził, że wzmocnienie kontrastowe o ponad 10j. Hounsfielda jest miarodajnym kryterium wznowy miejscowej [104]. Autor krytycznie ocenia wyniki TK po 1 miesiącu, kiedy często jest widoczne wzmocnienie kontrastowe dookoła guza, związane najprawdopodobniej z odczynowym przekrwieniem, co może sugerować nawet powiększenie średnicy guza. Z kolei w czasie obserwacji po 4 latach zmiany uległy zmniejszeniu o 30-92%, lecz nigdy całkowicie nie zniknęły. Z kolei Matin w badaniu wieloośrodkowym stwierdził, że większość niepowodzeń leczenia wykrywa się w kontrolnym badaniu TK 3 miesiące po zabiegu, co stwierdzono u 14.4% pacjentów [131]. W tych przypadkach autor proponuje używać terminu „miejscowej progresji guza”, dlatego że czasami ciężko powiedzieć, czy wykryte w badaniu TK wzmocnienie kontrastowe jest wynikiem pozostałości przetrwałego w wyniku niekompletnej termoablacji fragmentu guza lub powstaniu z drobnych ognisk, które nie uległy

zniszczeniu i nie były widoczne w pierwszym badaniu TK. U naszych pacjentów pierwsze badanie TK wykonywano 3 miesiące po zabiegu, co pozwoliło na wykrycie wąskiego marginesu wzmocnienia kontrastowego na obwodzie guza w 9 przypadkach (28.1%); u żadnego pacjenta nie stwierdzono wzmocnienia kontrastowego w centrum guza. Ci pacjenci zostali zakwalifikowani do ponownego zabiegu termoablacji. U pozostałych pacjentów kolejne badania TK w czasie całego okresu obserwacji nie wykazały progresji guza, a średnica guza się zmniejszyła średnio o 32%. Bardzo ciekawe są wyniki korelacji wyników TK oraz wyników badania histopatologicznego biopsji z miejsca termoablacji. Raman u 19 pacjentów z 20 guzami w biopsji przed zabiegiem termoablacji stwierdził utkanie raka jasnokomórkowego w 17 przypadkach, a z kolei rok po zabiegu u żadnego chorego nie znaleziono komórek nowotworowych [132]. Badanie TK również nie wykazało wzmocnienia kontrastowego w obrębie guzów, co wskazuje na jego wiarygodność w ocenie skuteczności zabiegu. Inni autorzy podważają podobne doniesienia, gdyż u 24% chorych bez cech progresji guza w badaniu TK biopsja wykazała obecność komórek nowotworowych, co wskazuje na konieczność ciągłych badań TK w celu wczesnego wykrycia wznowy [133]. U naszych pacjentów wyniki TK po zabiegu termoablacji były uznane za wiarygodne i wystarczające, dlatego nie wykonywaliśmy ponownej biopsji. Badanie za pomocą MRI również jest bardzo przydatne w ocenie skuteczności termoablacji, szczególnie u pacjentów po termoablacji zmian w jedynej nerce ze względu na nefrotoksyczne działanie kontrastu, wykorzystywanego w badaniu TK. Niektórzy autorzy podają, że obraz MRI szybciej ulega stabilizacji i może być z dużą dokładnością oceniony nawet w drugim miesiącu po zabiegu [134]. Zabieg można uznać za skuteczny, jeżeli obniżenie sygnału w T2 jest równomierne i obejmuje cały obszar guza. Badanie MRI po zabiegu termoablacji stosowaliśmy jedynie u 4 pacjentów z guzami w jedynej nerce. Ze względu na podwyższony poziom kreatyniny kolejne obciążenie kontrastem w badaniu TK stwarzałoby dodatkowe ryzyko uszkodzenia funkcji nerki.

Pacjenci po zabiegu termoablacji w naszej pracy byli obserwowani średnio 23.3 ± 9.8 mies. (od 2 do 36 mies.), co odpowiada danym innych prac. Kutikov w pracy przeglądowej podaje, że okres obserwacji pacjentów po zabiegu termoablacji u większości autorów wynosi od 30 do 40 miesięcy [135]. Za wynik dobry uznawaliśmy brak wzmocnienia guza w badaniach obrazowych (TK lub MRI) po podaniu środka kontrastowego. To pozwoliło na porównywanie uzyskanych wyników z danymi z literatury, gdyż wyniki badań obrazowych obecnie są standardem w ocenie skuteczności termoablacji. Powodzenie leczenia zależy od wielu czynników – technicznych, związanych

z przeprowadzeniem zabiegu (natężenie generowanego prądu, czas zabiegu, stosowane metody obrazowania) oraz czynników anatomicznych (wielkość, lokalizacja, struktura guza). Wyniki leczenia analizowaliśmy ogólnie oraz z uwzględnieniem wyżej wymienionych czynników.

Natężenie generowanego prądu ma duży wpływ na wielkość obszaru martwicy, powstającego w wyniku termoablacji. Pavlovich przeprowadził 24 zabiegi termoablacji za pomocą urządzenia RITA o mocy 50W i w 5 przypadkach stwierdził trudności z osiągnięciem temperatury wewnątrz guza na poziomie 70°C [91]. Zabieg w tych przypadkach był nieskuteczny. Urządzenia o podobnej mocy najczęściej się stosuje przy termoablacji guzów w wątrobie. U wszystkich naszych chorych zabiegi były wykonane aparatem typu Radionics o mocy 200W. Wydaje się, że użycie prądu o podobnym natężeniu pozwala na osiągnięcie temperatury powyżej 60°C wewnątrz guza. Jest to szczególnie ważne ze względu na to, że guzy nerek z reguły są guzami dobrze unaczynionymi i użycie aparatów o mocy 50-110W, szczególnie w przypadku większych zmian, może być nieskuteczne. Nie odnotowaliśmy trudności z osiągnięciem oraz utrzymaniem temperatury, niezbędnej do niszczenia komórek nowotworowych.

Czas zabiegu (długość sesji) termoablacji również może mieć wpływ na efekt zabiegu. Większość autorów ustala ten czas indywidualnie. Wydaje się, że powinno się uwzględnić moc aparatu, średnicę oraz położenie guza, ustalając graniczną wartość dla wszystkich zmian, którą można zmieniać w zależności od wymienionych parametrów. W przypadku guzów wątroby czas ten najczęściej wynosi 12min. Matsumoto używał aparatu o mocy 150W i w przypadku guzów do 2cm zabieg trwał 5 minut, od 2 do 3cm – 7, a w guzach powyżej 3cm – 16 minut [97]. Autor stosował dodatkowe sesje w przypadku obecności radiologicznych cech niedoszczętności zabiegu, gdyż zabiegi wykonywano pod kontrolą TK. Z kolei Zagoria używając aparatu Radionics (200W) wykonywał termoablacje średnio 36min, wykonując dodatkowe sesje tylko, jeżeli nie udawało się osiągnąć temperatury powyżej 50°C [136]. Autorzy nie analizują efektu zabiegu od czasu trwania. U naszych chorych średni czas zabiegu wyniósł 21.6 ± 4.1 min. i nie różnił się zasadniczo w obu grupach (22.3 ± 4.3 versus 20.4 ± 3.6 min.). Stwierdzono, że przy czasie powyżej 25min. skuteczność termoablacji proporcjonalnie się zwiększa – w 75% przypadków przy czasie dłuższym niż 25min. udało się osiągnąć dobry efekt.

Metoda obrazowania również ma wpływ na skuteczność termoablacji. Jest oczywiste, że wprowadzenie elektrody pod kontrolą TK lub MRI jest bardziej dokładne, a jej centralne umiejscowienie pozwala równomiernie objąć martwicą całą zmianę oraz

zapobiec wystąpieniu ewentualnych powikłań. W większości guzów egzofitycznych USG pozwala na dokładne wprowadzenie elektrody. Jednak w przypadku zmian umiejscowionych w górnym biegunie, szczególnie przy niskim ustawieniu żeber, oraz w części centralnej nerki często występują trudności w precyzyjnym nakłuciu zmiany. Ahrar wykonywał termoablacje pod kontrolą TK lub za pomocą dostępu laparoskopowego, co pozwoliło osiągnąć wysoki procent skuteczności po pierwszym zabiegu - 96% [98]. W literaturze większość prac zwraca uwagę na przewagę TK lub MRI, jako metod obrazowania podczas wykonania termoablacji. Jednak Veltri, porównując własne wyniki termoablacji 90 guzów pod kontrolą USG z pracami, w których zabiegi wykonywano pod kontrolą TK lub MRI, nie stwierdził istotnych różnic – odsetek powikłań oraz skuteczność zabiegu były porównywalne [137]. Jedynie centralne umiejscowienie guzów było istotnym ujemnym czynnikiem prognostycznym. U naszych pacjentów w 79.1% przypadkach zabiegi termoablacji wykonywaliśmy pod kontrolą USG, w 16.3% - za pomocą dostępu otwartego oraz w 2.3% za pomocą laparoskopii. Trudności z nakłuciem guza pod kontrolą USG występowały w 4 przypadkach - w dwóch przypadkach zmiany umiejscawiały się w części centralnej nerki oraz w dwóch - w górnym biegunie. Dlatego uważamy, że w większości zmian umiejscowionych w części centralnej powinno się rozważyć stosowanie dokładniejszych metod obrazowania. Skuteczność po pierwszym zabiegu przy zastosowaniu USG wyniosła 63%, a z kolei przy wykonaniu termoablacji za pomocą dostępu otwartego lub laparoskopowego – 100%. Tak wysoka skuteczność termoablacji „na otwarty” lub „laparoskopowej” naszym zdaniem jest związana przede wszystkim z wysoką precyzją umiejscowienia elektrody wewnątrz guza. U trzech z czterech chorych guzy były mnogie. Carraway analizując stan wiedzy na temat termoabalcji zaleca stosowanie dostępu laparoskopowego w guzach umiejscowionych w części centralnej blisko szypuły nerkowej, a w zmianach mnogich – dostępu otwartego [138]. Jest to uzasadnione, gdyż największa ilość niepowodzeń oraz liczba powikłań jest większa przy centralnym umiejscowieniu guzów. Z kolei termoablacja guzów mnogich, szczególnie pod kontrolą USG, może być bardzo trudna ze względu na zaburzony obraz po termoablacji pierwszej zmiany. I chociaż udało się śródoperacyjnie precyzyjnie zlokalizować wszystkie guzy, u jednego z chorych w trakcie termoablacji „na otwarty” doszło do termicznego uszkodzenia ściany miedniczki nerkowej. Dlatego wydaje się nam, że dostęp otwarty z jednej strony pozwala dokładnie namierzyć guz, a z drugiej strony dokładna ocena rozległości strefy martwicy jest niemożliwa ze względu na to, że widoczna jest jedynie

egzofityczna powierzchnia guza. Dlatego w przypadku położenia guza blisko ściany miedniczki nerkowej lub moczowodu może dojść do podobnych powikłań.

Wśród czynników anatomicznych duży wpływ na skuteczność zabiegu ma wielkość guza. Ze względu na to, że pojedyncza elektroda z końcówką długości 3 cm wytwarza ognisko martwicy w kształcie elipsy około 2.5-3cm., najlepsze wyniki osiąga się przy termoablacji guzów o średnicy do 3cm. Zagoria wykonywał termoablację u 22 chorych z 24 guzami nerek i w 20 przypadkach (83%) osiągnął dobry efekt po pierwszym zabiegu [136]. Analizując niepowodzenie w czterech przypadkach, autor twierdzi, że związane to było przede wszystkim ze średnicą guza – u wszystkich chorych przekraczała ona 3cm (od 3 do 4cm u dwóch chorych oraz u dwóch od 4 do 5cm). U żadnego chorego ze średnicą guza poniżej 3cm nie odnotowano przetrwania fragmentu guza lub nawrotu przez okres od 1 do 35 miesięcy. Również Gervais po przeleczeniu za pomocą termoablacji 100 guzów stwierdził, że zmiany do 4cm uległy całkowitemu zniszczeniu po pierwszym zabiegu, z kolei przy guzach o średnicy powyżej 5cm skuteczność nie przekraczała 25% [99, 100]. U naszych pacjentów również stwierdziliśmy większą skuteczność zabiegu przy termoablacji guzów mniejszych. Przyjmując na podstawie analizy ROC graniczną średnicę guza 33mm stwierdziliśmy, że w przypadku guzów mniejszych niż 33mm pierwsza termoablacja była skuteczna w 84.2% przypadkach, przy guzach większych w 69%. Ze względu na to, że część guzów ma nieregularny kształt na podstawie trzech wymiarów wyliczano objętość guza, która jest bardziej dokładnym parametrem oceny wielkości. Zależność była bardzo podobna – skuteczność zabiegu przy guzach o mniejszej objętości jest wyższa. Według analizy ROC guzy o objętości poniżej 13cm³ udało się wyleczyć w 89.5% przypadkach, a przy guzach powyżej tej objętości – w 69%. Niektórzy autorzy proponują ciekawe rozwiązania zwiększenia skuteczności termoablacji, polegające na stosowaniu metod, powodujących powstanie martwicy o większej średnicy. Clark zamiast pojedynczej elektrody używał elastycznej kilku-igłowej elektrody tzw. RITA [80]. Skuteczność po pierwszym zabiegu termoablacji wyniosła 100%. Jednak autor zwraca uwagę na wysunięcie się końcówki elektrody poza zarys nerki w 41% przypadków. I chociaż nie odnotowano poważnych powikłań, u 4 z 26 chorych przeprowadzenie zabiegu wymagało wytworzenia okołonerkowego „fartucha” z wody w celu zapobiegania uszkodzeniu trzustki oraz jelita grubego.

Drugim czynnikiem anatomicznym, który może mieć wpływ na efekt zabiegu jest lokalizacja guza. Guzy egzofityczne, położone w dolnym biegunie nerki, są dobrze widoczne w badaniach obrazowych. Pozwala to na dokładne umiejscowienie elektrody

oraz na większą kontrolę nad powstającym ogniskiem martwicy. Z kolei w przypadku guzów umiejscowionych w górnym biegunie u pacjentów z niskim ustawieniem żeber oraz u osób otyłych często występują trudności z dokładnym nakłuciem zmiany. Dodatkowo, w przypadku wykonania zabiegu pod kontrolą USG, odbicie fali akustycznej od żebra oraz tkanka tłuszczowa mogą zakłócać obraz i tym samym monitorowanie przebiegu termoablacji. Z kolei przy guzach umiejscowionych centralnie, blisko większych naczyń, podczas termoablacji może dochodzić do obniżenia temperatury wewnątrz guza ze względu na efekt chłodzący tzw. „cooling-effect” od blisko położonego naczynia. Może to powodować powstanie nierównomiernego obszaru martwicy. Chwang w badaniu eksperymentalnym wykazał, że przy zamknięciu tętnicy nerkowej na około 2 minuty obszar martwicy po termoablacji był większy o 60% w porównaniu z grupą kontrolną [139]. Również w przypadku zmian centralnych, umiejscowionych na pograniczu miąższu nerki oraz układu kielichowo-miedniczkowego ze względu na różne wartości przewodnictwa tkanek może dochodzić do nierównomiernego rozkładu prądu i powstaniu strefy niekompletnej termoablacji [94]. Dlatego większość autorów podaje, że lepsze wyniki osiąga się przy leczeniu zmian umiejscowionych w dolnym lub górnym biegunie w porównaniu do guzów umiejscowionych centralnie. Varkarakis wykonał 63 zabiegi termoablacji i wszystkie guzy w zależności od lokalizacji były podzielone na centralne (17 guzów) oraz obwodowe (39 guzów). W zmianach obwodowych skuteczność zabiegu wyniosła 100%, w centralnych - 82% [90]. Autor twierdzi, że może być to związane z lokalizacją zmian w pobliżu większych naczyń i związanym z tym chłodzeniem guza. Oprócz tego autor zaznacza, że obawa przed ewentualnymi powikłaniami również ma znaczenie. Podobne wyniki przedstawia Gervais – przy zmianach peryferyjnych procent wyleczeń sięgał 100%, a przy zmianach centralnych – 78% [99, 100]. Jednak zaznacza, że większość guzów centralnych lub o większej średnicy z powodzeniem mogą być leczone ponownym zabiegiem. Uzyskane przez nas dane są podobne do danych z literatury. W przypadku zmian położonych w dolnym biegunie dobry efekt osiągnięto w 85.7% przypadków, a przy guzach umiejscowionych centralnie jedynie w 54.6%. Z kolei termoablacja zmian w górnym biegunie była skuteczna w 71.4% przypadków. Dlatego naszym zdaniem w miarę możliwości termoablacje zmian centralnych powinny być wykonywane pod kontrolą dokładniejszych metod obrazowania (TK lub MRI) ze względu na bardziej precyzyjne umiejscowienie elektrody oraz większą możliwość śródoperacyjnej oceny rozległości strefy martwicy.

Podsumowując, skuteczność termoablacji u naszych pacjentów po pierwszym zabiegu wyniosła 71,9%. Większość autorów podaje, że zaletą termoablacji ze względu na małą inwazyjność jest możliwość powtórzenia zabiegu, co jest szczególnie ważne u pacjentów obciążonych. Z kolei u pacjentów, którzy się kwalifikują do znieczulenia ogólnego można rozważyć wykonanie zabiegu częściowej nefrektomii tradycyjną metodą lub za pomocą laparoskopii [107]. Dziewięciu chorych, u których stwierdziliśmy w badaniu TK cechy przetrwania fragmentu guza poddano ponownej termoablacji, osiągając dobry efekt w 4 z 9 przypadków. Dlatego skuteczność po dwóch zabiegach wyniosła 84.4%. U 2 z 5 chorych, u których stwierdzono dalszą obecność wzmocnienia kontrastowego w obrębie guza wykonano trzeci zabieg termoablacji z dobrym efektem w jednym przypadku. Całkowita skuteczność termoablacji po wszystkich zabiegach wyniosła 87.5%. Porównanie wyników leczenia jest bardziej miarodajne, jeżeli porównuje się je z pracami autorów, stosujących podobny rodzaj urządzenia do termoablacji (200W) oraz metodę obrazowania (USG). Wyniki uzyskane w naszej pracy są podobne do danych z literatury. Gervais wykonał termoablacje 100 guzów u 85 pacjentów, stosując podobny do naszego protokół leczenia [99, 100]. Termoablacja była wykonywana głównie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz u pacjentów z guzem w jedynej nerce lub guzami mnogimi. Dość duża ilość chorych miała guzy powyżej 3cm średnicy, u których termoablacja była wykonywana za pomocą potrójnej elektrody. Skuteczność po pierwszym zabiegu wyniosła 75%, a po kolejnych zabiegach 90%. Okres obserwacji wyniósł 27.5mies. Z kolei Veltri dokonał termoablacji 90 guzów u 71 pacjentów [137]. Kryteria kwalifikacji do zabiegu były podobne. Ogólna skuteczność po wszystkich etapach wyniosła 87.5% Przy okresie obserwacji 24.4mies. Ciekawą częścią pracy jest analiza czynników ryzyka niepowodzenia zabiegu. Autor podkreśla wyraźną ujemną wartość prognostyczną dla guzów umiejscowionych centralnie. Salagierski wykonał 45 termoablacji u 42 pacjentów, u których były przeciwwskazania do tradycyjnych metod leczenia [140]. Średni wymiar guzów, poddanych zabiegowi wyniósł 37.5mm. i termoablace były wykonywane w sedoanalgezji. Skuteczność po pierwszym zabiegu wyniosła 93%, a po drugim – 100%. W okresie 14-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono wznowy miejscowej. Autor również odnotowuje, że termoablacja jest obarczona bardzo niskim ryzykiem powikłań – u żadnego chorego nie odnotowano poważnych powikłań.

Ze względu na to, że część pacjentów stanowili pacjenci z guzami w jedynej nerce, skuteczność zabiegu termoablacji również porównywaliśmy w obu grupach. Nie stwierdziliśmy różnic, co do efektu zabiegu: po pierwszym zabiegu termoablacji

skuteczność w I grupie wyniosła 72.2%, a w II grupie – 71.4%. Ze względu na to, że nerka przeciwległa była usunięta z powodu nowotworu u wszystkich chorych, większość pacjentów w obawie przed nawrotem choroby nowotworowej nie akceptowała opcji postępowania wyczekującego tzw. bacznej obserwacji. Z drugiej strony obecność chorób współistniejących nie pozwalała na przeprowadzenie zabiegu częściowej nefrektomii, chociaż zostaje ona nadal standardem leczenia w podobnych przypadkach. Oprócz tego z danych z literatury wiadomo, że częściowa nefrektomia w przypadku guzów w jedynej nerce obciążona jest dość dużym ryzykiem powikłań i w odległym czasie po zabiegu przewlekła niewydolność nerek może się rozwijać nawet u 27% pacjentów [117]. Levinson wykonał termoablacje u 31 obciążonych internistycznie pacjentów z guzami w jedynej nerce [107]. Średni wymiar guza wyniósł 2cm. Skuteczność po pierwszym zabiegu wyniosła 96.8% i tylko u jednego chorego nie udało się osiągnąć efektu zabiegu. Z kolei w okresie obserwacji, który był dość długi i wyniósł 61.6mies., odnotowano trzy przypadki wznowy miejscowej, które w dwóch przypadkach były leczone ponowną termoablacją. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w poziomie kreatyniny przed oraz w odległym czasie po zabiegu. Przeżycie wolne od przerzutów wyniosło 100%. Przeżycie ogólne stanowiło 71% i chorzy ci zmarli z powodu chorób współistniejących. Również Krambeck podaje podobne wyniki leczenia 55 guzów nerek u 30 pacjentów ze skutecznością 98% [141]. W większości przypadków (80%) zabieg był wykonany przezskórnie, a u części chorych za pomocą dostępu otwartego. Nie odnotowano poważnych powikłań i pogorszenia funkcji nerek. Hoffmann analizując wyniki leczenia 10 pacjentów z guzem w jedynej nerce twierdzi, że termoablacja w tej grupie chorych jest bezpiecznym zabiegiem o wysokiej skuteczności [120]. Zwraca jednak uwagę, że chociaż ryzyko wystąpienia powikłań nie jest większe niż u innych chorych, ich obecność może mieć znacznie poważniejsze skutki, gdyż dotyczy jedynej nerki. Dlatego w okresie pooperacyjnym chorzy ci powinni wymagać ścisłej kontroli z regularną oceną parametrów nerkowych. Uwzględniając dane z literatury oraz wyniki własne, zastosowanie termoablacji w przypadku zmian w jedynej nerce jest jak najbardziej uzasadnione, szczególnie u chorych obciążonych wysokim ryzykiem i powinno być jednym ze wskazań do zastosowania termoablacji w leczeniu guzów nerek.

Ze względu na to, że złotym standardem w leczeniu guzów nerek w stadium T1a była i zostaje częściowa nefrektomia, przy wdrożeniu nowych małoinwazyjnych metod niezbędnym jest ich porównanie. Wymaga to porównania wyników leczenia w podobnych grupach pacjentów. Jednak ze względu na to, że z założenia w większości przypadków

termoablacje wykonuje się w wybranej grupie chorych, dość często z przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego, porównanie to może być trudne. Stern porównał wyniki leczenia 37 chorych po częściowej nefrektomii (otwartej i laparoskopowej) oraz 40 pacjentów po termoablacji (przezskórnej i laparoskopowej) [106]. W obu grupach udało się osiągnąć wysoką skuteczność. Zarówno u dwóch pacjentów po częściowej resekcji jak i po termoablacji doszło do wznowy guza - prawdopodobieństwo braku wznowy raka nerki wyniosło odpowiednio 95.8 % i 93.4 %. Autor zaznacza, że wyniki te mogą ulec zmianie, gdyż dotyczą dość krótkiego okresu obserwacji (30 oraz 47mies.). Klunke na podstawie metaanalizy 99 prac porównujących wyniki częściowej nefrektomii, termoablacji, krioablacji oraz bacznej obserwacji stwierdził wyższe ryzyko wznowy miejscowej u pacjentów po termoablacji i krioablacji, jednak, jeżeli chodzi o ryzyko powstania przerzutów, nie stwierdzono istotnych różnic [142]. U naszych chorych również nie stwierdzono przypadków powstania przerzutów odległych. Jeden pacjent zmarł 6 miesięcy po zabiegu z powodu progresji współistniejącego raka pęcherza moczowego. Ogólne przeżycie wyniosło 96.2% przy okresie obserwacji 23.3 ± 9.8 mies.

W literaturze większość prac oceniających skuteczność RFA w leczeniu guzów nerek odnosi się do oceny miejscowej destrukcji guza za pomocą badań obrazowych – CT lub MRI. Jednak u pacjentów z guzami wątroby wykazano, że oprócz miejscowej destrukcji komórek nowotworowych RFA powoduje również specyficzną odpowiedź zapalną i immunologiczną. W 2002 roku Hansler w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazał, że RFA normalnej tkanki wątroby, pomimo powstania martwicy koagulacyjnej, powoduje nacieki z komórek limfoplazmatycznych na obwodzie zony martwicy [143]. Rok później Wissniowski wykazał, że RFA guzów pierwotnych wątroby powoduje u królików miejscową infiltrację przez neutrofile oraz komórki limfoplazmatyczne [114]. Infiltracja zwiększała się proporcjonalnie do upływającego czasu po dokonanych zabiegu. Trzy tygodnie od termoablacji autorzy stwierdzili obecność CD3+ dodatnich limfocytów nie tylko na granicy normalnej tkanki i tkanki guza, ale i bezpośrednio wśród uszkodzonych komórek nowotworowych. Co ciekawe, u zwierząt z chorobą rozsianą po termoablacji guza pierwotnego w wątrobie ogniska przerzutowe (otrzewna, płuca) w 50% uległy martwicy z silną reakcją zapalną. Ci sami autorzy badali proliferację *in vitro* T limfocytów wyizolowanych z krwi obwodowej zwierząt po termoablacji i stwierdzili zwiększoną odpowiedź T limfocytów na lizaty z komórek z guza pierwotnego w porównaniu z limfocytami wyizolowanymi przed ablacją, co świadczy o rozwinięciu się nowotworowo specyficznej odpowiedzi immunologicznej. Chociaż tylko u

dwóch z jedenastu zwierząt włączonych do badania nie było nawrotu choroby w okresie obserwacji (44-110 dni), to ta praca i tak stworzyła podstawę dla dalszych badań nad odpowiedzią immunologiczną po RFA.

Jak dotąd w literaturze obecne są nieliczne doniesienia, dotyczące analizy odpowiedzi immunologicznej *in vivo* po zastosowaniu termoablacji w leczeniu nowotworów wątroby człowieka, natomiast na temat odpowiedzi immunologicznej u pacjentów po termoablacji guzów nerek nie ma żadnych danych.

Zerbini badał pacjentów po termoablacji nieoperacyjnych pierwotnych guzów wątroby [113]. U chorych po RFA autorzy stwierdzili zwiększoną aktywację T limfocytów krwi obwodowej za pomocą lizatów z autologicznych komórek guza (przed zabiegiem u 7 z 20 pacjentów i 4 tygodnie po termoablacji - u 16 z 20 pacjentów). Prócz tego wykazano, że odpowiedź immunologiczna jest związana głównie z aktywacją CD4⁺ limfocytów, a tylko u niektórych chorych z aktywacją CD8⁺. Z drugiej strony, immunofenotypizacja krwi obwodowej wykazała jedynie statystycznie znamienne wzrost komórek NK, a inne subpopulacje limfocytów były niezmiennione. Prócz tego u części osób termablacja powoduje powstanie „pamięci immunologicznej”, która może naśladować efekt terapii adjuwantowej. Jednak autorzy nie stwierdzili korelacji pomiędzy zwiększoną odpowiedzią immunologiczną a brakiem nawrotu choroby.

Hansler przedstawił podobną pracę, z tymże oprócz osób z pierwotnym rakiem wątroby do badania zostali włączeni również chorzy z guzami przerzutowymi [111]. Badacze obserwowali 5-krotny wzrost aktywności zarówno CD4⁺ tak i CD8⁺ T limfocytów krwi obwodowej po termoablacji u pacjentów obu grup. Prócz tego autorzy oceniali cytotoksyczność T limfocytów krwi obwodowej na allogenicznych komórkach nowotworowych i zaobserwowali jej 300-krotny wzrost w 4. i 8. tygodniu po zabiegu. U dwóch pacjentów ze wznową miejscową stwierdzono obniżoną odpowiedź immunologiczną. Całkowita remisja po zabiegu RFA została osiągnięta u 10 z 12 pacjentów włączonych do badania.

Ali przebadął 5 pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby leczonych metodą RFA [112]. Autorzy stwierdzili zwiększoną aktywację mieloidalnych komórek dendrytycznych wyizolowanych z krwi obwodowej (MDC): wzrost ekspresji HLA-DR (z pikiem w 7. dobie po RFA), CD83 oraz CD86 (z pikiem w 14. dobie po RFA). Przy dalszej inkubacji komórek dendrytycznych z wyizolowanymi od zdrowego dawcy limfocytami (Allogenic mixed lymphocyte reaction) stwierdzili zwiększoną aktywację T limfocytów w 7. dobie po zabiegu z nieznacznym spadkiem w 14. dobie. Co ciekawe, u tych pacjentów poziom

interleukin (TNF- α oraz IL-1 β) we krwi obwodowej był również podwyższony, co może świadczyć o aktywacji komórek dendrytycznych we krwi obwodowej przed następną migracją do węzłów chłonnych.

Z kolei Napoletano oceniając subpopulacje limfocytów we krwi obwodowej u osób z pierwotnymi (4 pacjentów) i przerzutowymi guzami wątroby (14 pacjentów) stwierdził zmniejszoną ilość komórek CD3+, szczególnie CD4+ jedynie u osób z przerzutami [115]. Po 48 godzinach od zabiegu proliferacyjna aktywność T limfocytów po stymulacji PHA w tej grupie chorych była znacznie zwiększona. Prócz tego T limfocyty produkowały IFN- γ po stymulacji tumor associated MUC1 antygenem. Autorzy również zauważyli migrację T komórek pamięci z krwi obwodowej do tkanek.

W naszym badaniu wykazaliśmy zmiany w subpopulacjach limfocytów krwi obwodowej pacjentów po termoablacji guzów nerek, a wyniki zostały opublikowane w renomowanym czasopiśmie „Urologic Oncology” [144]. 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. Co ciekawe u połowy chorych ilość komórek aktywowanych była zwiększona w ciągu całego okresu obserwacji. Również w wycinkach z usuniętego guza u 2 pacjentów po nieskutecznym zabiegu termoablacji w badaniu histopatologicznym stwierdziliśmy nacieki z T- oraz B-limfocytów dookoła strefy martwicy. Celem naszej pracy nie była ocena korelacji zmian w subpopulacjach limfocytów z odległymi wynikami leczenia, gdyż na podstawie tylko tych parametrów nie można z dużym prawdopodobieństwem mówić o ich wpływie na przebieg choroby. Dlatego przedstawione wyniki należy traktować jako wstępne, mające zwrócić uwagę na reakcję układu immunologicznego determinowaną leczeniem RFA guzów nerek. Ważne jest też, że chorzy kierowani do tego typu leczenia najczęściej nie kwalifikują się do tradycyjnego postępowania operacyjnego i termoablacja jest dla nich przeważnie jedyną drogą usunięcia guza. Biorąc powyższe pod uwagę, dodatkowy efekt terapeutyczny, jaki może powstawać w wyniku immunizacji in vivo przez antygeny z uszkodzonych komórek guza, może wpływać na przebieg choroby. Dodatkowo, zważywszy na fakt, że kwalifikowane do leczenia guzy są zmianami o niewielkich wymiarach, wydaje się, iż reakcja obronna ustroju może mieć istotne pozytywne znaczenie.

Ze względu na to, że termoablacja powoduje powstanie bardzo rozległego obszaru martwicy tkanki guza, znane z literatury powikłania ze strony innych narządów oraz występujące objawy ogólne tzw. „post-RFA syndrom” również ocenialiśmy odpowiedź

zapalną u pacjentów po termoablacji guzów nerek. Carafiello na podstawie wyników termoablacji guzów narządów miękkich podaje, że objawy ogólnoustrojowe występują u jednej trzeciej pacjentów [126]. Najczęściej obejmują one gorączkę do 37.5-38.5°C (35%), dolegliwości bólowe (53%), mdłości (41%), wymioty (18%), ogólne osłabienie (18%) oraz mialgię (6%). Stwierdzono, że występują one najczęściej u pacjentów po termoablacji guzów wątroby. Autor nie stwierdził statystycznie znamiennej korelacji pomiędzy występowaniem dolegliwości a objętością guza poddanego termoablacji. Ustalono, że objawy te zwykle ustępują samoistnie w ciągu dwóch tygodni po zabiegu. Z kolei Wah w badaniu prospektywnym stwierdził, że wśród 17 pacjentów poddanych termoablacji guzów nerek u 12 (71%) występowały wszystkie wyżej wymienione objawy [145]. U pozostałych pacjentów odnotowano jedynie podwyższenie temperatury. Wszystkie objawy były przejściowe i ustępowały w ciągu 10 dni po zabiegu. Co ciekawe, autor stwierdził, że dolegliwości bólowe częściej występowały oraz były bardziej nasilone u pacjentów po termoablacji guzów wątroby. Ustalono, że dolegliwości częściej występowały po kolejnych termoablacjach i nie były związane z objętością guza. Wśród naszych pacjentów w 11 (25.6%) przypadkach obserwowaliśmy przejściowe objawy, związane z działaniem termoablacji: dolegliwości bólowe w 4 przypadkach (9.3%), stany podgorączkowe w 2 (4.7%) oraz mdłości i ogólne osłabienie w 5 przypadkach (11.6%). Objawy ustąpiły w ciągu 7 dni po zabiegu i nie wymagały leczenia. Nie stwierdziliśmy korelacji pomiędzy występowaniem dolegliwości a wielkością guza. Ze względu na to, że podobne ogólnoustrojowe objawy działania termoablacji związane są najprawdopodobniej z odpowiedzią zapalną na powstającą martwicę tkanki guza również ocenialiśmy parametry tej odpowiedzi. Obecnie w literaturze są jedynie prace, analizujące odpowiedź zapalną u pacjentów po termoablacji guzów wątroby. Jansen porównywał systemową odpowiedź zapalną u pacjentów po termoablacji guzów wątroby oraz po częściowej resekcji wątroby [146]. Ogólna ilość leukocytów oraz poziom białka CRP były bardziej zwiększone u pacjentów po termoablacji z pikiem w 24. oraz 48. godzinie po zabiegu. Również wartości LDH oraz AST jedną godzinę po zabiegu były bardziej zwiększone w przypadku termoablacji. Co ciekawe, znacznie korelowały one z objętością guza. Ogólnie autor ocenił odpowiedź zapalną po termoablacji jako umiarkowaną, niepowodującą żadnych poważnych powikłań. Ciekawą pracę eksperymentalną przedstawił Kelvin, który na modelu zwierzęcym porównał systemową odpowiedź zapalną po termoablacji, krioablacji oraz częściowej resekcji tkanki wątroby [147]. Stężenie prozapalnych cytokin (TNF- α oraz IL-1 β) 6 godzin po zabiegu było o wiele bardziej zwiększone po krioablacji

niż po termoablacji. Podobne różnice stwierdzono w zmianach LDH oraz stężeniu kwasu moczowego. Uzyskane wyniki wskazują, że krioablacja powoduje znacznie bardziej nasiloną odpowiedź zapalną niż termoablacja. Związane jest to najprawdopodobniej z różnym mechanizmem uszkodzenia tkanki. Bezpośrednio po termoablacji dochodzi do powstania martwicy koagulacyjnej z denaturacją białek wewnątrzkomórkowych i nieodwracalnym uszkodzeniem organel z zachowaniem błony komórkowej. Z kolei po krioablacji struktury wewnątrzkomórkowe zostają niezmienione, a błony komórkowe ulegają destrukcji, co powoduje przedostanie się do krwiobiegu substancji wewnątrzkomórkowych, również zapalnych. Dlatego u pacjentów po krioabacji opisane są przypadki poważnych ogólnoustrojowych reakcji - małopłytkowość, wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, niewydolność nerek i ostra niewydolność oddechowa, określane jako „cryoshock fenomenon” [148]. Powikłanie to częściej występuje po krioablacji dużych guzów wątroby i obarczone jest wysoką śmiertelnością. U naszych pacjentów podwyższone parametry odpowiedzi zapalnej (ilość leukocytów, neutrocytów oraz monocytów) obserwowaliśmy tylko w 2. tygodniu po zabiegu – odpowiednio w 73.3%, 73.3% oraz 53.3% przypadków. Nie stwierdziliśmy korelacji z występującymi objawami ogólnymi, gdyż część chorych z podwyższonymi parametrami nie zgłaszała żadnych dolegliwości. Również stężenia CRP oraz LDH były zwiększone tylko w 2 tygodniu po zabiegu – odpowiednio w 33.3% oraz 46.7%. Co ciekawe, u pacjentów ze zwiększonym poziomem LDH maksymalna średnica guza przekraczała 30mm. Podsumowując, uważamy, że odpowiedź zapalna u pacjentów po termoablacji guzów nerek jest umiarkowanie nasiloną i nie powoduje żadnych poważniejszych powikłań. Być może poziom LDH jest znacznikiem wielkości martwicy, jednak wymaga to kilku oznaczeń w różnych okresach u większej grupy chorych.

6. Wnioski

1. Termoablacja w leczeniu guzów nerek w stadium T1a może stanowić jedną z opcji leczenia u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które stanowią przeciwwskazania do tradycyjnych metod leczenia.
2. Wyniki leczenia guzów nerek metodą przezskórnej termoablacji są porównywalne do leczenia operacyjnego. Wydaje się, że dodatkimi czynnikami prognostycznymi są: lokalizacja (guzy umiejscowione w dolnym biegunie nerki), wielkość (guzy o średnicy mniejszej niż 33 mm lub objętości poniżej 13 cm³) oraz czas zabiegu (powyżej 25 min).
3. Przeprowadzenie zabiegu pod kontrolą USG jest łatwiejsze w przypadkach pojedynczych guzów egzofitycznych. Przy zmianach umiejscowionych centralnie powinno się używać bardziej precyzyjnych metod obrazowania (TK, MRI). Z kolei dostęp otwarty pozwala na dokonanie jednoetapowo termoablacji kilku zmian u pacjentów z guzami mnogimi.
4. Zabieg termoablacji obarczony jest niskim ryzykiem poważnych powikłań, które w większości przypadków wymagają jedynie obserwacji. Szczególna ostrożność powinna być zachowana u pacjentów z centralnie umiejscowionymi guzami oraz u chorych z guzami w jedynej nerce.
5. Termoablacja guzów nerek powoduje zmiany w subpopulacjach limfocytów u części chorych. Związane są one najprawdopodobniej z uwolnieniem antygenów nowotworowych po zabiegu i aktywacją odpowiedzi typu komórkowego, gdyż zmiany dotyczyły w większości przypadków populacji limfocytów CD4+ oraz CD8+. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań.
6. Termoablacja jest zabiegiem bezpiecznym, a indukowana odpowiedź zapalna jest umiarkowanie nasilona i nie powoduje żadnych poważniejszych powikłań. Być może poziom LDH jest znacznikiem wielkości martwicy, jednak wymaga to kilku oznaczeń w różnych okresach u większej grupy chorych.

7. Streszczenie

Nowotwór złośliwy nerki, włączając w to wszystkie jego odmiany, stanowi 2-3% wszystkich nowotworów u dorosłych i 90% wśród nowotworów wywodzących się z nerki. Metodą leczenia z wyboru jest radykalna nefrektomia lub częściowa nefrektomia. Ze względu na coraz częstsze rozpoznanie nowotworów w stadium T1a, jako alternatywę tradycyjnego postępowania, stosuje się małoinwazyjne metody leczenia - krioablację i ablację za pomocą fal o częstotliwości radiowej (RFA). Oprócz tego metody te mogą być stosowane jako leczenie standardowe w wybranych przypadkach RCC (jedna nerka, guzy obustronne, mnogie guzy nowotworowe, przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego lub znieczulenia). Wyniki tego leczenia są porównywalne z wynikami leczenia chirurgicznego. Leczenie to obarczone również niskim ryzykiem powikłań. RFA skutkuje miejscowym niszczeniem komórek nowotworowych, będącym wynikiem martwicy koagulacyjnej. Większość prac analizujących skutki stosowania terapii RFA guzów nerek polega na ocenie miejscowej progresji guza. W przypadku guzów wątroby wykazano, że, oprócz miejscowej destrukcji komórek nowotworowych, RFA powoduje również specyficzną odpowiedź zapalną i immunologiczną na uwalniane antygeny nowotworowe. W biopsjach z guza po termoablacji stwierdzono nacieki z makrofagów, komórek dendrytycznych i limfocytów naciekających guz. Prócz tego obserwowano wzrost produkcji zapalnych cytokin (TNF- α , IL-1 β) przez makrofagi oraz wzrost aktywności T-cytotoksycznych limfocytów we krwi obwodowej.

Celem pracy była ocena odległych wyników leczenia u 26 pacjentów po termoablacji guzów nerek oraz odpowiedzi immunologicznej i zapalnej u 15 z tych chorych na podstawie materiału Kliniki Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2007-2008. Wyniki odległe analizowano w zależności od parametrów guza (wielkość – maksymalny wymiar guza oraz objętość, lokalizacja) oraz parametrów technicznych (czas zabiegu, metoda obrazowania). Również analizowano powikłania oraz odpowiedź immunologiczną i zapalną.

Analiza danych radiologicznych na podstawie badania TK wykonanym 3 miesiące po zabiegu wykazała obecność wąskiego marginesu wzmocnienia kontrastowego na obwodzie guza w 9 przypadkach (28.1%). Dlatego skuteczność w obu grupach po

pierwszym zabiegu wyniosła 71.9%. Przy analizie zależności efektu od wielkości guza na podstawie maksymalnego wymiaru obserwowano lepszy efekt przy guzach mniejszych. Analiza wyników leczenia od objętości guza wykazała podobną zależność – skuteczność zabiegu przy guzach o mniejszej objętości jest wyższa. Również zauważono, że przy dłuższym czasie zabiegu skuteczność proporcjonalnie się zwiększa. W przypadku zmian położonych w części centralnej dobry efekt osiągnięto w 54.6% przypadkach, w biegunie górnym – w 71.4% oraz w biegunie dolnym – w 85.7%. Metoda obrazowania również ma wpływ na skuteczność termoablacji. Skuteczność przy zastosowaniu USG wyniosła 63%, a z kolei przy wykonaniu termoablacji za pomocą dostępu otwartego lub laparoskopowego – 100%. Po drugim zabiegu termoablacji dobry efekt osiągnięto w 4 z 9 przypadków. W związku z tym skuteczność po dwóch zabiegach termoablacji wyniosła 84.4%. U 2 z 5 chorych, u których stwierdzono dalszą obecność wzmocnienia kontrastowego w obrębie guza wykonano trzeci zabieg termoablacji z dobrym efektem w jednym przypadku. Całkowita skuteczność termoablacji po wszystkich zabiegach wyniosła 87.5%. Powikłania śródoperacyjne stwierdzono u 11 pacjentów – u 3 w trakcie zabiegu oraz u 8 - w okresie okołoperacyjnym. Wczesne powikłania pooperacyjne odnotowano u 2 chorych. Nie stwierdzono późnych powikłań pooperacyjnych. W naszym badaniu wykazaliśmy, jako pierwsi, zmiany w subpopulacjach limfocytów krwi obwodowej pacjentów po termoablacji guzów nerek, a wyniki zostały opublikowane w renomowanym czasopiśmie „Urologic Oncology” [144]. 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. Co ciekawe u połowy chorych ilość komórek aktywowanych była zwiększona w ciągu całego okresu obserwacji. Również w wycinkach z usuniętego guza u 2 pacjentów po nieskutecznym zabiegu termoablacji w badaniu histopatologicznym stwierdziliśmy nacieki z T- oraz B-limfocytów dookoła strefy martwicy.

Uzyskane wyniki pozwoliły sformułować następujące wnioski:

1. Termoablacja w leczeniu guzów nerek w stadium T1a może stanowić jedną z opcji leczenia u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które stanowią przeciwwskazania do tradycyjnych metod leczenia.
2. Wyniki leczenia guzów nerek metodą przezskórnej termoablacji są porównywalne do leczenia operacyjnego. Wydaje się, że dodatkimi czynnikami prognostycznymi są: lokalizacja (guzy umiejscowione w dolnym biegunie nerki), wielkość (guzy o

średnicy mniejszej niż 33 mm lub objętości poniżej 13 cm³) oraz czas zabiegu (powyżej 25 min).

3. Przeprowadzenie zabiegu pod kontrolą USG jest łatwiejsze w przypadkach pojedynczych guzów egzofitycznych. Przy zmianach umiejscowionych centralnie powinno się używać bardziej precyzyjnych metod obrazowania (TK, MRI). Z kolei dostęp otwarty pozwala na dokonanie jednoetapowo termoablacji kilku zmian u pacjentów z guzami mnogimi.
4. Zabieg termoablacji obarczony jest niskim ryzykiem poważnych powikłań, które w większości przypadków wymagają jedynie obserwacji. Szczególna ostrożność powinna być zachowana u pacjentów z centralnie umiejscowionymi guzami oraz u chorych z guzami w jedynej nerce.
5. Termoablacja guzów nerek powoduje zmiany w subpopulacjach limfocytów przynajmniej u części chorych. Związane są one najprawdopodobniej z uwolnieniem antygenów nowotworowych po zabiegu i aktywacją odpowiedzi typu komórkowego, gdyż zmiany dotyczyły w większości przypadków populacji limfocytów CD4⁺ oraz CD8⁺. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań.
6. Termoablacja jest zabiegiem bezpiecznym, a indukowana odpowiedź zapalna jest umiarkowanie nasiloną i nie powoduje żadnych poważniejszych powikłań. Być może poziom LDH jest znacznikiem wielkości martwicy, jednak wymaga to kilku oznaczeń w różnych okresach u większej grupy chorych.

8. Piśmiennictwo

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary. Lyon 2001.
2. EUCAN, International Agency for Research on Cancer, www.dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm
3. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2008.
4. Patard J.J., Rodriguez A., Rioux-Leclercq N., Guillé F., Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumors. *BJU Int* 2002;90:358-63.
5. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93:88-96. Review.
6. Bergström A., Hsieh C.C., Lindblad P., Lu C.M., Cook N.R., Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85:984-90.
7. Novick A.C., Campbell S.C. Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbells Urology*. Philadelphia WB Saunders 2002;2672-2731.
8. Lee C.T., Katz J., Fearn P.A., Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7:135-40.
9. Doda S.S., Mathur R.K., Buxi T.S. Role of computed tomography in staging of renal cell carcinoma. *Comput Radiol* 1986;10:183-8.
10. Heidenreich A., Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004;22:307-15.
11. Miles K.A., London N.J., Lavelle J.M., Messios N., Smart J.G. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991;13:37-42.
12. Cieszanowski A., Pruszyński B. *Radiologia* (red) B. Pruszyński. Wyd. Lek. PZWL Warszawa 1999;314-334.

13. Hricak H., Demas B.E., Williams R.D., McNamara M.T., Hedgcock M.W., Amparo E.G., Tanagho E.A. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* 1985;154:709-15.
14. Janus C.L., Mendelson D.S. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991;32:69-118.
15. Kramer L.A. Magnetic resonance imaging of renal masses. *World J Urol* 1998;16:22-8.
16. Borkowki A., Czaplicki M. Nowotwory i torbiele nerek. Wyd. Lek. PZWL Warszawa 2002;168-195.
17. Lim D.J., Carter M.F. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150:1112-4.
18. Kabala J.E., Gillatt D.A., Persad R.A., Penry J.B., Gingell J.C., Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 1991;64:683-9.
19. Henriksson C., Haraldsson G., Aldenborg F., Lindberg S., Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26:363-6.
20. Kang D.E., White R.L. Jr., Zuger J.H., Sasser H.C., Teigland C.M. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:1806-9.
21. Craven W.M., Redmond P.L., Kumpe D.A., Durham J.D., Wettlaufer J.N. Planned delayed nephrectomy after ethanol embolization of renal carcinoma. *J Urol* 1991;146:704-8.
22. Wesołowski S., Malanowska S., Czaplicki M., Borkowski A., Malewski A. W. Renal arterial embolization in cases of renal neoplasms. Own experiences. *Int Urol Nephrol* 1980;12,4: 317-324.
23. Brierly R.D., Thomas P.J., Harrison N.W., Fletcher M.S., Nawrocki J.D., Ashton-Key M. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int* 2000;85:14-8.
24. Sobin L.H., Wittekind C.H.. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. 6th edn. New York Wiley-Liss 2002;193-195.

25. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. In: Pathologi and Genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons IARC Press 2004;7.
26. Cheville J.C., Lohse C.M., Zincke H., Weaver A.L., Blute M.L. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:612-24.
27. Delahunt B., Eble J.N., McCredie M.R., Bethwaite P.B., Stewart J.H., Bilous A.M. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001;32:590-5.
28. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63.
29. Kim H.L., Belldegrun A.S., Freitas D.G., Bui M.H., Han K.R., Dorey F.J., Figlin R.A. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170:1742-6.
30. Furge K.A., Lucas K.A., Takahashi M., Sugimura J., Kort E.J., Kanayama H.O., Kagawa S., Hoekstra P., Curry J., Yang X.J., Teh B.T. Robust classification of renal cell carcinoma based on gene expression data and predicted cytogenetic profiles. *Cancer Res* 2004;64:4117-21.
31. Karakiewicz P.I., Suardi N., Capitanio U., Jeldres C., Ficarra V., Cindolo L., de la Taille A., Tostain J., Mulders P.F., Bensalah K., Artibani W., Salomon L., Zigeuner R., Valéri A., Descotes J.L., Rambeaud J.J., Méjean A., Montorsi F., Bertini R., Patard J.J. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55:287-95.
32. Kozłowski J.M. Management of distant solitary recurrence in the patients with renal cancer. Contralateral kidney and other sites. *Urol Clin N Amer* 1994;21,4:601-624.
33. Stadler W.M., Huo D., George C., Yang X., Ryan C.W., Karrison T., Zimmerman T.M., Vogelzang N.J. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003;170:1141-5.
34. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., Russo P., Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-96.
35. Melichar B., Koralewski P., Ravaud A., Pluzanska A., Bracarda S., Szczylik C., Chevreau C., Filippek M., Delva R., Sevin E., Négrier S., McKendrick J., Santoro

- A., Pisa P., Escudier B. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:1470-6.
36. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L., Chang A.E., Schwartzentruber D.J., Aebersold P., Leitman S., Linehan W.M., Seipp C.A, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:622-32.
 37. Figlin R.A., Thompson J.A., Bukowski R.M., Vogelzang N.J., Novick A.C., Lange P., Steinberg G.D., Belldegrun A.S. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2521-9.
 38. Asemussen A.M., Brossart P. Vaccination strategies in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:1169-74.
 39. Patel P.H., Chadalavada R.S., Chaganti R.S., Motzer R.J. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:7215-20.
 40. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Oudard S., Negrier S., Szczylik C., Pili R., Bjarnason G.A., Garcia-del-Muro X., Sosman J.A., Solska E., Wilding G., Thompson J.A., Kim S.T., Chen I., Huang X., Figlin R.A. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90.
 41. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P., Ravaud A., Bracarda S., Szczylik C., Chevreau C., Filipek M., Melichar B., Bajetta E., Gorbunova V., Bay J.O., Bodrogi I., Jagiello-Gruszfeld A., Moore N. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
 42. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawska E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I., Kovacevic Z., Lesovoy V., Schmidt-Wolf I.G., Barbarash O., Gokmen E., O'Toole T., Lustgarten S., Moore L., Motzer R.J. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
 43. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczylik C., Oudard S., Siebels M., Negrier S., Chevreau C., Solska E., Desai A.A., Rolland F., Demkow T., Hutson T.E., Gore M., Freeman S., Schwartz B., Shan M., Simantov R., Bukowski R.M. TARGET

- Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
44. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., Van Poppel H., Crawford E.D. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6.
 45. van der Poel H.G., Roukema J.A., Horenblas S., van Geel A.N., Debruyne F.M. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999;35:197-203.
 46. Sagalowsky A.I., Kadesky K.T., Ewalt D.M., Kennedy T.J. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151:1181.
 47. Blom J.H., van Poppel H., Maréchal J.M., Jacqmin D., Schröder F.H., de Prijck L., Sylvester R.; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;55:28-34.
 48. Swanson D.A., Borges P.M. Complications of transabdominal radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1983;129:704.
 49. Lattouf J.B., Trinh Q.D., Saad F. The contemporary role of surgery in kidney cancer. *Curr Oncol* 2009;16: 8–15.
 50. 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;15,91:354-61.
 51. Clayman R.V., Kavoussi L.R., Figenschau R.S., Chandhoke P.S., Albala D.M. Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report. *J Laparoendosc Surg* 1991;1:343-9.
 52. Wille A.H., Roigas J., Deger S., Tüllmann M., Türk I., Loening S.A. Laparoscopic radical nephrectomy: techniques, results and oncological outcome in 125 consecutive cases. *Eur Urol* 2004;45:483-8.
 53. Desai M.M., Strzempkowski B., Matin S.F., Steinberg A.P., Ng C., Meraney A.M., Kaouk J.H., Gill I.S. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005;173:38-41.
 54. Meraney A.M., Gill I.S., Savage S.J. et al. Oncologic adequacy of laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2000;163:787.

55. Yoshino Y., Ono Y., Hattori R. et al. Long-term cancer control of laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;173:296.
56. Permpongkosol S., Sroka M., Chan D.Y. et al. Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005;174:1222-1225.
57. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166:6-18. Review.
58. Delakas D., Karyotis I., Daskalopoulos G., Terhorst B., Lymberopoulos S., Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002;60:998-1002.
59. Novick A.C. Laparoscopic and partial nephrectomy. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6322-7.
60. 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;163:730-6.
61. Fergany A.F., Hafez K.S., Novick A.C. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000;163:442-5.
62. Crispen P.L., Wong Y.N., Greenberg R.E., Chen D.Y., Uzzo R.G. Predicting growth of solid renal masses under active surveillance. *Urol Oncol* 2008;26:555-9.
63. Chosy S.G., Nakada S.Y., Lee Jr. F.T., Warner T.F. Monitoring renal cryosurgery: Predictors of tissue necrosis in swine. *J Urol* 1998;159:1370-4.
64. Gill I.S., Novick A.G., Meraney A.M. Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. *Urology* 2000;56:748-753.
65. 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;19:1302-10.
66. Malcolm J.B., Berry T.T., Williams M.B., Logan J.E., Given R.W., Lance R.S., Barone B., Shaves S., Vingan H., Fabrizio M.D. Single center experience with percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. 2009;23:907-11.
67. 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;53:810-6.

68. 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;90:814-22.
69. Hirao Y., Fujimoto K., Yoshii M. et al. Non-ischemic nephron-sparing surgery for small renal cell carcinoma: Complete tumor enucleation using a microwave tissue coagulator. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:95-102.
70. Liang P., Wang Y., Zhang D., Yu X., Gao Y., Ni X. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation for small renal cancer: initial experience. *J Urol* 2008;180:844-8.
71. 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*;11:251-8.
72. 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;161:599-600.
73. Hall W.H., McGahan J.P., Link D.P., deVere White R.W. Combined embolization and percutaneous radiofrequency ablation of a solid renal tumor. *Am J Roentgenol* 2000;174:1592-4.
74. Mulier S., Ni Y., Frich L., Burdio F., Denys A.L. et al. Experimental and clinical radiofrequency ablation: proposal for standardized description of coagulation size and geometry. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1381-1396.
75. Nikfarjam M., Muralidharan V., Christophi C. Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors. *J Surg Res* 2005;127:208-23. Review.
76. 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.
77. 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;64:660-3.
78. Hsu T.H., Fidler M.E., Gill I.S. Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in porcine model. *Urology* 2000;56:872-5.
79. Bastide C., Garcia S., Anfossi E., Ragni E., Rossi D. Histologic evaluation of radiofrequency ablation in renal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:980-3.

80. Clark T.W., Malkowicz B., Stavropoulos S.W. et al. Radiofrequency ablation of small renal cell carcinomas using multitined expandable electrodes: preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:513–519.
81. Gillams A.R., Lees W.R. CT mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:476-480.
82. 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;175:454-8.
83. 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;16:1551-1555.
84. 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;29:1093-1096.
85. Leyendecker J.R., Dodd G.D., Halff G.A. Sonographically observed echogenic response during intraoperative radiofrequency ablation of cirrhotic livers: pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2002;178:1147-51.
86. Boss A., Clasen S., Kuczyk M., Schick F., Pereira P.L. Image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Eur Radiol*. 2007;17:725-33.
87. 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;232:835-45.
88. 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;237:366-70.
89. 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: 191-193.

90. 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 followup. *J Urol* 2005;174:456-60.
91. 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;167:10-5.
92. 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. Wagner A.A., Solomon S.B., Su L.M. Treatment of renal tumors with radiofrequency ablation. *J Endourol* 2005;19:643-52.
93. 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;171:1814-8.
94. Rhim H., Dodd G.D., 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;24:41-52.
95. 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;13:2346-52.
96. 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;65:877-81.
97. 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.
98. 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. *Am J Roentgenol* 2005;185:64-73.

99. 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. *Am J Roentgenol* 2005;185:72-80.
100. Lui K.W., Gervais D.A., Arellano R.A., Mueller P.R. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Clin Radiol* 2003;58:905-13.
101. Israel G.M., Bosniak M.A. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005;236: 441-450.
102. Zagoria R.J., Traver M.A., Werle D.M. et al. Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *Am J Roentgenol* 2007;189:429–436.
103. 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;174:61-3.
104. Kunkle D.A., Egleston B.L., Uzzo R.G.. Excise, Ablate or Observe: The Small Renal Mass Dilemma—A Meta-Analysis and Review. *J Urol* 2008; 179:1227-1234.
105. 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.
106. Levinson A.W., Su L.M., Agarwal D. et al. 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. 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;173:1012-22.
108. 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;22:247-50.
109. Schueller G., Stift A., Friedl J., Dubsky P., Bachleitner-Hofmann T., Benkoe T., Jakesz R., Gnant M. Hyperthermia improves cellular immune response to human hepatocellular carcinoma subsequent to co-culture with tumor lysate pulsed dendritic cells. *Int J Oncol* 2003;22:1397-402.
110. 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;12:3716-21.
111. 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;43:817-22.
 112. Zerbini A, Pilli M., Penna A., Pelosi G., Schianchi C., Molinari A., Schivazappa S., Zibera C., Fagnoni F.F., Ferrari C., Missale G. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumorspecific T-cell responses. *Cancer Res* 2006;66:1139-46.
 113. Wissniowski T.T., Hansler 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;63:6496-500.
 114. Napoletano C., Taurino F., Biffoni M. et al. RFA strongly modulates the immune system and anti-tumor immune responses in metastatic liver patients. *Int J Oncol* 2008;32:481-90.
 115. den Brok M.H., Suttmuller 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;64:4024-9.
 116. 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;168:454-9.
 117. 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.
 118. Crowley J.D, Shelton J., A.J. Iverson et al. Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model. *Urology* 2001;57:976–980.
 119. 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;33:230-6. Review.
 120. Tuncali K., vanSonnenberg E., Shankar S., Morteale K.J., Cibas E.S., Silverman S.G. Evaluation of patients referred for percutaneous ablation of renal

- tumors: importance of a preprocedure diagnosis. *Am J Roentgenol* 2004;183:575–582.
121. Lebrete T., Poulain J.E., Molinie V., Herve J.M., Denoux Y., Guth A. et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol* 2007;178:1184.
 122. 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;169:71-4.
 123. Lehman D.S., Landman J. Cryoablation and radiofrequency for kidney tumor. *Curr Urol Rep* 2008;9:128-34. Review.
 124. 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;172:874-7.
 125. 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;51:550-4.
 126. Jacobsohn K.M., Ahrar K., Wood C.G., Matin S.F. Is radiofrequency ablation safe for solitary kidneys? *Urology* 2007;69:819-23.
 127. 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;174:350-2.
 128. Farrell M.A., Charboneau J.W., Callstrom M.R., Reading C.C., Engen D.E., Blute M.L. Paraneuphric water instillation: a technique to prevent bowel injury during percutaneous renal radiofrequency ablation. *Am J Roentgenol* 2003;181:1315-7.
 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. *Am J Roentgenol* 2003;180:1503-8.

130. Matin S.F., Ahrar K., Cadeddu J.A. et al. Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study. *J Urol* 2006;176:1973-7.
131. 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.
132. C.J. Weight, Kaouk J.H., Hegarty N.J. et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol* 2008;179:1277–1281.
133. 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. *Am J Roentgenol* 2009;192:1571-8.
134. Kutikov A., Kunkle D.A., Uzzo R.G. Focal therapy for kidney cancer: a systematic review. *Curr Opin Urol* 2009;19:148-53.
135. 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. *Am J Roentgenol* 2004;183:201-7.
136. Veltri A., Garetto I., Pagano E., Tosetti I., Sacchetto P., Fava C. Percutaneous RF thermal ablation of renal tumors: is US guidance really less favorable than other imaging guidance techniques? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32:76-85.
137. Carraway W.A., Raman J.D., Cadeddu J.A. Current status of renal radiofrequency ablation. *Curr Opin Urol* 2009;19:143-7.
138. 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;231:500-5.
139. 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;13:1375–1379.
140. Krambeck A.E., Farrell M.A., Callstrom M.R., Atwell T.D., Charboneau J.W., Chow G.K., Dimarco D.S., Patterson D.E. Radiofrequency ablation of renal tumors in the solitary kidney. *Can J Urol* 2008;15:4163-8.

141. Kunkle D.A., Egleston B.L., Uzzo R.G. Excise, Ablate or Observe: The Small Renal Mass Dilemma—A Meta-Analysis and Review. *J Urol* 2008; 179:1227-1234.
142. Hänsler J., Neureiter D., Strobel D., Müller W., Mutter D., Bernatik T., Hahn E.G., Becker D. Cellular and vascular reactions in the liver to radiofrequency thermo-ablation with wet needle applicators. Study on juvenile domestic pigs. *Eur Surg Res* 2002;34:357-63.
143. 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 Feb 27. [Epub ahead of print]
144. Wah T.M., Arellano R.S., Gervais D.A., Saltalamacchia C.A., Martino J., Halpern E.F., Maher M., Mueller P.R. Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome: prospective survey. *Radiology* 2005;237:1097-102.
145. Jansen M.C., van Wanrooy S., van Hillegersberg R., Rijken A.M., van Coevorden F., Prevoo W., van Gulik T.M. Assessment of systemic inflammatory response (SIR) in patients undergoing radiofrequency ablation or partial liver resection for liver tumors. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:662-7.
146. 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;11:650-7.
147. Seifert J.K., Morris D.L. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 1999;23:109-13.