

## RADIOFREKVENČNÍ ABLACE JATERNÍCH MALIGNIT

### RADIOFREQUENCY ABLATION OF LIVER MALIGNANCIES

KAPLAN Z., ONDRÁK M., JELÍNEK P.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO, ODDĚLENÍ INTENZIVNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE  
CHIRURGICKÉ ONKOLOGIE

**Souhrn:** Primární i sekundární nádory jater představují terapeutický problém. Pouze méně než 15% pacientů s jaterním postižením jsou kandidáty chirurgické resekce, která s 20-30% úrovní pětiletého přežití je stále považována za zlatý standart v léčbě tohoto onemocnění. U nemocných léčených ostatními modalitami léčby včetně chemoterapie je pětileté přežití na úrovni nižší než 1%. Radiofrekvenční ablace (RFA) je relativně novou metodou indikovanou v terapii neresekabilních nádorů jater. Principem metody je využití vysokofrekvenčního proudu generovaného v RF generátoru, který je elektrodou různého tvaru a konstrukce dopraven do cílového ložiska, kde způsobí koagulační nekrózu. V současné době v klinické praxi dominují přístroje tří světových výrobců – Radionics, RITA Medical System a Radiotherapeutics. Systém Radionics využívá jednoduché či cluster Cool tip chlazené elektrody a impedanční zpětné vazby v algoritmu RFA. Poslední dva jmenované používají deštníkové expandibilní elektrody s možnou dvoustupňovou ablací cílového ložiska. Výhodou této ablační metody je možnost aplikace perkutánním přístupem, peroperačním laparotomickým přístupem (event. i v kombinaci s chirurgickou resekci) resp. miniinvasivní laparoskopickou cestou. Indikační kritéria RFA nebyla dosud přesně stanovena a jsou stále upravována. Základním indikačním kritériem je neresekabilní nádor jaterní tkáně či recidivující jaterní postižení, případně jaterní postižení u pacientů kontraindikovaných chirurgické resekci. Cílem metody je kompletní destrukce nádorového ložiska. V případě rozsáhlejšího postižení jaterního parenchymu větším ložiskem překračujícím ablační možnosti dané elektrody lze využít opakovaně inserce elektrody k zajištění kompletní destrukce cílového ložiska. V těchto případech je však riziko lokální rekurence několiknásobně vyšší. Indikačním limitem může být i počet ložisek. Dle předběžných výsledků udávaných v literatuře (Curley, Wood, Solbiati) se RFA jeví jako bezpečná a účinná metoda s minimem komplikací. Autoři zmiňují v přehledu principy této metody, jednotlivé přístupy a indikační kritéria této metodiky spolu s výsledky prvních publikovaných studií.

**Klíčová slova:** Radiofrekvenční ablace - RFA - nádory jater - elektrody

**Summary:** Primary and secondary hepatic malignancies represent a therapeutic challenge. With its 20% - 30% five-year survival rate, surgical resection is still considered the gold standard in treatment of hepatic malignancies, however, only less than 15% of these patients are hepatic resection candidates. The remaining patients treated with other modalities including chemotherapy show a lower than 1% five-year survival rate. Radiofrequency ablation (RFA) is a relatively novel treatment modality indicated in treatment of unresectable hepatic malignancies. Modern RFA systems generate a high-frequency electrical current passing through the non-insulated tip of the needle-electrode into the target tissues to cause a thermal induced coagulation necrosis. The three major brands of RFA equipment currently available are Radionics, RITA Medical System, and Radiotherapeutics. The Radionics system utilizes single or cluster Cool tip electrodes with an impedance reaction in the RFA algorithm. The other two commercial manufacturers use umbrella RFA electrodes with multiple probes and two-stage ablation option. The advantage of this ablation method lies in the possibility of a percutaneous approach, a minimally invasive laparoscopic access, or via laparotomy eventually combined with a surgical resection. The RFA indication criteria keep being evolved and are yet to be distinctly established. The goal of the method is a complete destruction of the tumor tissue. The main indication for the use of RFA is an unresectable primary or recurrent hepatic tumor. RFA should also be considered in patients unable to undergo a surgical resection via laparotomy. In case of large lesions multiple overlapping ablations are required to ensure a complete tumor destruction. However, in these cases the risk of local recurrence is significantly higher. The total number of hepatic lesions can represent a limiting indication factor as well. According to the preliminary clinical experiences published so far (Curley, Wood, Solbiati) the RFA appears to be a safe and effective method with few major complications. The authors describe the principles and indications of the RFA method, compare various approaches and indication criteria, and report the results of the initial trials.

**Keywords:** Radiofrequency ablation - RFA - Liver cancer - Electrodes

#### Úvod

Primární i sekundární nádory jater stále představují terapeutický problém.

Jaterní parenchym je po lymfatických uzlinách druhým orgánem nejčastěji postiženým metastatickým procesem (1, 2). Nejvíce jsou zastoupeny metastázy kolorektálního karcinomu. Metastatické postižení při gynekologických a endokrinních nádorech GIT, u karcinomu prsu a nádorů ledvin je v našich podmínkách méně časté. Z primárních nádorů jater je v ČR nejčastější hepatocelulární karcinom.

Z takto postižených nemocných je méně než 15% indikováno k chirurgické resekci, která je s udávanou úrovní pětiletého přežití na hladině 20-30% (dle některých autorů až 50% při solitárním jaterním postižení) stále považována za zlatý standart v léčebném algoritmu takto pokročilého onemocnění

(3, 4, 5, 6, 7). U nemocných léčených jinými modalitami léčby včetně chemoterapie je pětileté přežití na úrovni nižší než 1% (8, 9, 10, 11).

Z výše uvedeného je zřejmé, že zbývá stále ještě značné procento pacientů, kterým nelze nabídnout resekční výkon jako potenciálně kurativní metodu léčby. Tito pacienti jsou vedle systémové a lokoregionální chemoterapie odkázáni na metody ablativní, v rámci kterých je v poslední době stále častěji aplikována „staronová“ metoda radiofrekvenční ablace (RFA).

#### Historie

Historie termoablačních experimentů sahá do konce 19. století, kdy francouzský fyzik Arsene d'Arsonval popsals tepelné účinky vysokofrekvenčního proudu na živou tkáň. Vzhledem

k nedostatku přístrojů však nebyly jeho experimenty zavedeny do klinické praxe.

První léčebně využitelný generátor vysokofrekvenčního proudu se objevil až o několik let později – začátkem 20. století a byl využíván k termální ablacii drobných kožních lézí. Mezi nejstarší oficiálně dokladované zprávy o využití vysokofrekvenčního proudu v lékařství jsou experimentální záznamy neurochirurga Harveye Cushinga, který využíval radiofrekvenční proudy k léčbě patologických ložisek v centrálním nervovém systému. Spolu s fyzikem Williamem Boviem zkonstruovali první elektroauter využívaný v chirurgii, kterým Cushing v roce 1926 poprvé v historii neurochirurgie odňal vaskularizovaný mozkový nádor bez jakéhokoliv krvácení. Tento první komerčně dostupný elektroauter byl oficiálně představen Cushingem a Boviem roku 1928. Vzhledem k tomu, že proudové vlny generované tímto zařízením byly stejné frekvence jako frekvence rádiových vln byly nazvány radiofrekvenčními vlnami (12).

Od 50. let 20. století byly radiofrekvenční přístroje využívány v experimentální neurochirurgii a koncem 80. let minulého století zejména v kardiologii k RFA aberantních srdečních drah (13). Prakticky až v poslední dekádě 20. století byly začleněny do onkologických ablativních metodik.

První publikované experimenty s perkutánní RFA v termální ablacii jaterních nádorů jsou experimenty italských onkologů, kteří začali využívat této metodiky v terapii centrálně uložených primárních nádorů jater (14). Úspěchy této metody byly dokladovány sledováním takto ošetřených pacientů s dokumentovanou CT a angiografickou regresí takto abladovaných nádorů.

### Princip metody RFA

Radiofrekvenční energie je definována jako vysokofrekvenční část elektromagnetického spektra (15).

Stejně jako původní RF generátory využívají moderní radiofrekvenční přístroje stejných principů - tedy generace vysokofrekvenčního proudu (100-500 kHz), který je elektrodou různého tvaru a velikosti dopraven do tkáně, kde je měněn v teplo. Vzhledem k tomu, že živé tkáně jsou tvořeny solnými roztoky s relativně špatnou vodivostí, dochází při průchodu radiofrekvenčního (RF) proudu tkání k pohybu iontů a molekul vody, což má za následek zahřátí tkáně. Maximum tepelné energie, která vzniká při průchodu RF proudu tkání, je koncentrováno kolem aktivní elektrody a klesá spolu se vzdáleností od elektrody. Buňky v okolí pracovní části elektrody jsou zahřívány na teplotu 50 stupňů a vyšší, při této teplotě se začínají rozpouštět buněčné membrány a dále dochází k postupné denaturaci buněčných bílkovin s jejich ireverzibilním poškozením. Vyšší RF proud způsobí větší pohyb iontů a tedy i vyšší tepelnou energii avšak pouze do určité míry dané odporem tkáně. Při velmi vysokých teplotách dochází k odpařování tkáně (vaporizace) a uhelnatění (karbonizaci) buněk v okolí elektrody a sníženému ablačnímu účinku.

Strategie termoablačních metod vychází z obecně platného biofyzikálního vztahu mezi elektrickou energií (napětím), proudem a impedancí (odporem) tkáně. Je-li aplikován příliš vysoký proud, dochází v okolí elektrody k vaporizaci buněk a tím ke zvýšení elektrického odporu tkáně, což má za následek omezení dalšího toku proudu a tím i zvyšování teploty (16,17). Při ablacii větších ložisek musí být tedy přesně regulována velikost aplikovaného RF proudu k dosažení maximálního účinku bez „přepálení“. V praxi lze toto sledovat dle typu použitého přístroje buď přímým měřením výsledné teploty abladovaného ložiska (RITA), nebo monitoringem impedance v abladované tkáni, která má být v rozmezí 35-100 Ohm (Radionics, Radiotherapeutics). Hodnoty nad 100 Ohm znamenají pálení tkáně s její karbonizací a tedy i snížený ablační účinek.

Základním předpokladem úspěšné radiofrekvenční ablace je kompletní zničení nádorového ložiska s minimálním poško-

zením okolních tkání, přičemž v onkologické indikaci má být respektován požadavek ablace 5-10 mm „bezpečnostního“ okraje zdravé tkáně v okolí tumoru pro předpokládaný výskyt potenciálních maligních buněk ve tkáňových šterbinách v okolí ložiska (16, 17).

Velikost a tvar abladovaného ložiska závisí na

- generovaném teple uvnitř ložiska
- „bioteplných“ vlastnostech cílové tkáně, které jsou charakterizovány ztrátou tepla ve tkáni (vedením tepla ve tkáni, vaskularizací tkáně a jejího okolí)
- velikosti a tvaru použité elektrody

Vztahy mezi teplotou uvnitř abladovaného ložiska a mírou termálního poškození (a tedy i dokonalostí koagulační nekrózy) se zabýval Cosman et al. (18). Dle jeho výsledků lze očekávat poškození nádorových buněk tangovaných chemoterapií a radioterapií již při teplotách kolem 42-45 °C, avšak po relativně krátké době dochází opět k reparaci buněčných systémů a nádorové buňky opět expandují (19, 20).

Ireverzibilní buněčné změny nastávají teprve při dlouhodobé expozici buněk teplotám 46 °C a dále progredují při dalším teplotním nárůstu (21). Při teplotách 50-100 °C nastává smrt buněk během 4-6 minut.

Biologickou podstatou ireverzibilních buněčných termoablačních změn je denaturace buněčného cytosolu a mitochondriálních enzymů spolu s jadernými acid-histon proteiny. Dále dochází k roztavení membránové fosfolipidové dvojvrstvy a při unikání buněčných plynů k jejímu rozpadu (22, 23).

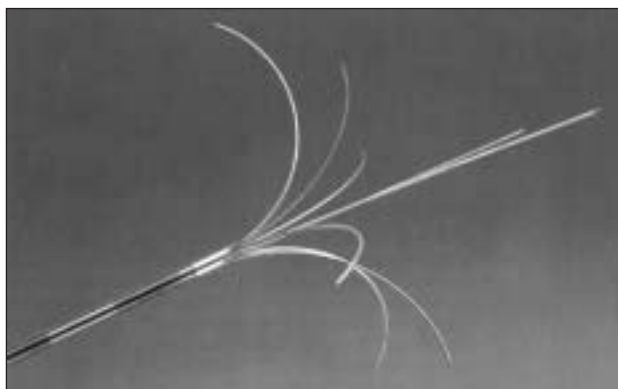
Všechny tyto formy koagulační nekrózy nemusí mít zejména v časně fázi po ablacii zřejmou morfologickou odezvu při histopatologickém hodnocení abladované tkáně, což lze dokladovat opakovaným histologickým hodnocením abladovaného ložiska bez jakéhokoliv zřejmého buněčného poškození při standardním typu tkáňového barvení.

Jako optimální teplota RFA je udávána teplota od 50 do maximálně 100 °C. Teploty vyšší (nad 105 °C) způsobují vaporizaci a karbonizaci tkáně, které extrémně zvyšují tkáňový odpor a tak snižuje ablační účinnost RF proudu (24).

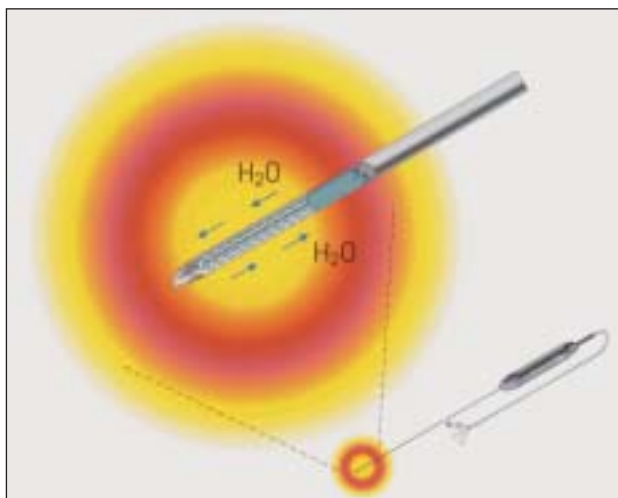
Úspěch všech termálních ablačních metod, RFA nevyjímaje, je závislá na adekvátním předání generovaného proudu v cílové tkáni. Schopnost cílové tkáně absorbovat dodanou tepelnou energii je ovlivněna mnoha faktory, které svou biofyzikální rovnicí definoval Pennes (25). Tyto složité „bioteplné“ interakce později zjednodušil Goldberg (26), který dle výsledků svých experimentů formuloval základní vztah mezi indukovanou termální ablací a výslednou koagulační nekrózou, jako **výsledek interakce aplikované ablační energie (oslabené o tepelnou ztrátu) a lokální tkáňové odezvy**. Z tohoto postulátu rezultují snahy o potenciaci ablačního účinku buď zvýšením použité **RF energie** (které je však vzhledem k hrozcivému „přepálení“ tkáně limitováno) nebo ovlivněním **tkáňové odezvy** cílového ložiska (lokální aplikací fyziologického roztoku, cytostatik... ). **Tepelnou ztrátu** v okolí abladovaného ložiska lze ovlivnit snížením krevního průtoku v cílové tkáni (např. embolizací nebo vaskulární exkluzí orgánu - Pringle).

Velikost, tvar i rozsah abladovaného ložiska je dán typem použité elektrody, která zajišťuje předání generovaného RF proudu do cílové tkáně nádorového ložiska. Původní monopolární elektrody, využívané v neurochirurgii a invazivní kardiologii k likvidaci hyperaktivních neurologických fokusů nebo přerušování intrakardiálních aberantních drah, dokázaly zkoagulovat okrasek tkáně do velikosti 1,6 cm (27). Podobně Goldberg, který experimentoval s různými průměry (12-24 gauge) a délkami (0,5-8 cm) elektrod, nedosáhnul v případě konvenčních nechlazených monopolárních elektrod většího ablačního účinku než 1,8 cm podél aktivní části elektrody. Během těchto experimentů však potvrdil, že průměr výsledné koagulační nekrózy koreluje s průměrem elektrody a průběhem (resp. dobou trvání a zvoleným algoritmem) ablace (28). Délka abladovaného ložiska odpovídá délce neizolované pracovní části elektrody, teplota její pracovní části v průběhu ablace však není

Obr. 1. Deštníkový tvar elektrody s vysunutými háčky (Rita).



Obr. 2. Cool tip elektroda. Uvnitř elektrody schematicky znázorněny dvě dutiny promývané ledovým fyziologickým roztokem k ochlazení aktivní části elektrody.



v celém rozsahu stejná. Nejvyšší teploty jsou na proximálním a distálním konci pracovní části elektrody. Teplotní rozdíl je také přímo úměrné délce pracovní části elektrody, což koreluje s rozsahem a také kvalitou koagulační nekrózy podél pracovní části elektrody. Tyto závěry pak přiměly výrobce k mnoha dalším zkouškám a novým a novým tvarům elektrod se snahou o zvýšení ablačního účinku a dosažení bezpečnější koagulační nekrózy. Výsledkem těchto pokusů je dnes hojně rozšířený expandibilní deštníkový tvar RF elektrody (RITA, Radiotherapeutic - obr.1). Podstatou tohoto systému je různě velký počet srpovitě zahnutých tenkých vláken deštníkovitě se rozvětvujících z centrálního kanálu elektrody tak, aby maximální možnou měrou vyplnily potenciální ložisko.

Další běžně užívanou elektrodou je elektroda s vnitřním chlazením („cooled tip“). Jedná se o monopolární elektrodu jejíž pracovní část o průměru 14-18 gauge obsahuje dvě oddělené dutiny. Jedním kanálkem je speciální pumpou přiváděn ledový roztok, který je po ochlazení pracovní části elektrody v průběhu termoablace odveden zpět do zásobníku s ledovou tříští mimo vlastní elektrodu (obr.2). Tento systém chlazení zabráňuje nadměrnému zvýšení teplot v průběhu termoablace a přepálení v okolí elektrody s jeho negativními důsledky. Pomocí elektrod s vnitřním chlazením je možné dosáhnout většího průměru koagulační nekrózy než při použití konvenčních monopolárních elektrod. Goldberg v experimentu dosáhl při použití tohoto typu elektrod o délce pracovní části 1, 2, 3 resp. 4 cm koagulační nekrózy o průměrové velikosti 2,5-4,5 cm. K obdobným závěrům dospěl i Lorentzen (29).

V případě jaterních metastáz abladovaných in vivo později Solbiati prokázal ve svých klinických studiích s „cooled tip“ son-

dami velikost koagulační nekrózy v jaterním parenchymu o průměru  $2,8 \pm 0,4$  cm (30). Dalšího zvýšení průměru koagulační nekrózy je možné použitím „clusterových“ elektrod. Jedná se o monopolární „cooled tip“ elektrody vzájemně sdružené v pravidelném odstupu do vzdálenosti 10 mm od sebe, přičemž tato vzdálenost, jak bylo prokázáno, je neoptimálnější jak co do velikosti výsledné koagulační nekrózy, tak i bezpečnosti a rovnoměrnosti výsledné termoablace. S použitím tohoto typu elektrod lze dosáhnout bezpečné termoablace až do průměrové velikosti 5 resp. 7 cm (31).

V některých experimentech byla RFA prováděna bipolárními sondami. Výsledné ložisko koagulační nekrózy je eliptického tvaru a leží mezi oběma sondami, které jsou inzerované v cílové tkáni 1-4 cm od sebe. Pomocí tohoto typu elektrod byly popsány termoablace ložisek o průměrové velikosti do 3 cm, resp. 5 cm při použití perfúze tkáně fyziologickým roztokem před RFA (32, 33). Vzhledem k nepravidelnému tvaru a obtížně předvídatelné velikosti výsledné koagulační nekrózy není tento typ elektrod příliš používán.

Podobně jako typ použité elektrody ovlivňuje velikost výsledné koagulační nekrózy i algoritmus generátoru RFA. V souladu s experimentálními závěry jsou dnešní moderní RF generátory vybaveny programem pulsní generace RF proudu, při kterém dochází ke střídání vysokoenergetických pulsů RF proudu s pulsy o nízké energii, což umožňuje hlubší penetraci do tkáně a její kvalitnější termokoagulaci (31). Při použití háčkovitých elektrod deštníkového tvaru dochází ke střídání velikosti RF proudu na jednotlivých háčcích pracovní části elektrody, což brání přepálení tkáně.

### Současné RF přístroje a jejich specifika

V současné době jsou celosvětově používány tři typy RF přístrojů lišících se typem elektrod a algoritmem průběhu radiofrekvenční ablace. Každý typ přístroje i použité elektrody má svoji specifickou charakteristiku, která musí být respektována v průběhu ablačního výkonu.

#### Radionics

Systém využívající „cool tip“ elektrody s vnitřním chlazením v jednoduché nebo clusterové podobě. Elektroda je v průběhu ablačního procesu ochlazována ledovým roztokem ze speciálního zásobníku k zabránění vaporizace a karbonizace tkáně, což umožňuje větší rozsah výsledné koagulační nekrózy, než je tomu u konvenčních monopolárních elektrod (obr. 2). Za optimálních podmínek je průměrná velikost výsledné sférické koagulační nekrózy až 3 cm při použití jednoduchých elektrod, resp. 5 cm při použití elektrody clusterové. Generátor má automatické či manuální nastavení výšky RF proudu a výkonu s možností pulsní generace. Doporučený interval RFA jednoho ložiska se pohybuje mezi 12-15 minutami.

#### Radiotherapeutics

Přístroj s LeVeen expandibilní elektrodou s 10 resp. 12 háčky deštníkového tvaru s proměnlivou úrovní RF proudu kolem jednotlivých háčků v závislosti na impedanci okolní koagulované tkáně. Velikost RF proudu se v daném okamžiku skokově mění k zabránění „přepálení“ tkáně v okolí části elektrody, což umožňuje kvalitnější a bezpečnější termoablaci tkáně.

#### RITA Medical System

Přístroj s expandibilní háčkovou elektrodou, jednotlivé háčky se vysouvají z centrálního kanálu a deštníkovitě se větví (obr. 1). Tento systém umožňuje proměnlivé vysunutí háčků elektrody, které tvoří vlastní pracovní část elektrody a tedy přírůbkou velikosti koagulační nekrózy velikosti ložiska. K termoablaci ložiska dochází ve dvou krocích, kdy nejdříve po částečném vysunutí háčkových elektrod je abladováno centrální „jádro“ ložiska o menším průměru a poté po plném vysunutí háčkových elektrod na konečnou délku je dokončena ablace celého ložiska.

Oba výše zmíněné systémy expandibilních elektrod umožňují, při použití elektrod nových typů za optimálních podmínek, ablace až 7 cm ložisek.

Pro zvětšení výsledné koagulační nekrózy u větších ložisek za použití standardně dostupných moderních RF generátorů lze využít některý z následujících principů:

- pulzní generace RF proudu v ablačním algoritmu přístroje
- chlazení tkáně fyziologickým roztokem před a v průběhu RFA
- lokální aplikace látek ovlivňující průběh termoablačního procesu (supraparamagnetické iontové roztoky, cytostatika s využitím efektu hypertermie)
- snížení prokrvení tkáně a tím i tepelné ztráty v průběhu RFA (embolizační metody, peroperační vaskulární okluze abladovaného orgánu - např. Pringleho manévrem)

K termoablace ložisek, která svými rozměry zřejmě přesahují ablační možnosti kterékoliv z dostupných elektrod (ložiska nad 5 resp. 7 a více cm), je používána vícenásobná inserce RF elektrody, která s sebou však přináší vyšší riziko komplikací.

### Indikace RFA

Indikační kritéria RFA nebyla dosud pevně stanovena a dále se vyvíjí. Cílem RFA je kompletní destrukce jaterního nádorového ložiska a dosažením remise onemocnění. Pro zabránění lokální rekurence je nutné především exaktní cílení ložiska a jeho kompletní ablace (34).

RFA je indikována buď samostatně jako primární výkon, nebo v kombinaci s chirurgickou resekcí. Udává se, že až u 20 % pacientů indikovaných k elektivní resekci jater jsou v průběhu operační revize nalezena další ložiska, která znemožňují či zásadním způsobem ovlivňují provedení původně plánované chirurgické resekce. Např. u pacienta s 8cm tumorem levého jaterního laloku při současném postižení pravého laloku, které není řešitelné rozšířeným resekčním výkonem nebo současnou pravostrannou extraanatomickou resekcí, lze provést levostrannou hemihepatektomii v kombinaci s RFA pravostranné léze. V těchto případech lze tedy s výhodou volit kombinaci obou modalit a to i u pacientů jinak chirurgicky neřešitelných.

Další okolností, která vybízí k indikaci RFA, jsou případy incidentálního nálezu jaterní metastázy v průběhu primární extrahepatální resekce k dosažení kurativního výkonu v jedné době (např. při primární resekci rekta či tračnicku s incidentálním nálezem jaterního postižení v průběhu operační revize). Jaterní resekce takto zjištěného ložiska (je-li možná) může být provedena po přípravě pacienta v druhé době.

Diskutovanou zůstává indikace RFA jaterních metastáz v případě extraperitoneálních malignit (karcinom mamy, plic, jícnu, pankreatu...), které zpravidla nejsou indikovány k chirurgické resekci. Dle některých autorů i v těchto případech lze prostřednictvím RFA účinně kontrolovat postižení jaterní tkáně s výsledným benefitem pro tyto nemocné (35, 36) stejně jako v případech neresekabilních primárních HCC (37, 38). Další indikací je provedení RFA ložisek HCC u pacientů čekajících na vhodného dárce, tedy před elektivní transplantací.

Jako všechny léčebné metody má i RFA svoje limity. Je jím zejména velikost ložiska indikovaného k ablačnímu výkonu. Dle předběžných závěrů je zřejmé, že RFA ložisek větších než 5 cm je zatížena velmi vysokým procentem lokálních rekurencí (39, 40, 41).

Dalším omezením RFA představuje počet jaterních ložisek. Publikované závěry jednotlivých autorů se různí. Někteří provádějí RFA bez početního omezení, jiní stanovují pomyslnou hranici 4 lézí.

Nejlogičtějším se zdá následující postup: U pacientů s více než 4mi jaterními ložisky se uvažuje o dalších okultních, konvenčních paraklinických metodami za dané situace nezjistitelných. Absolvují tedy nejdříve CHT a po třech měsících by měli být přešetřeni. Jestliže nejsou známky progresu jsou následně indikováni k RFA.

### Možnosti provedení RFA

Jednou z mnoha výhod RFA oproti konvenčním ablačním metodám je možnost jejího provedení všemi třemi základními „přístupy“ - tedy perkutánně, peroperačně laparotomicky či miniinvasivním laparoskopickým přístupem.

#### Perkutánní RFA

Perkutánní RFA využívá velké množství pracovišť s příznivými výsledky (14, 30, 35, 41). Výhodou tohoto způsobu aplikace jest krom nízké morbidity také cena a dále možnost ambulantní aplikace související s minimální invazivitou takto provedeného výkonu. Další výhodou je možnost využití všech tří zobrazovacích modalit (UTZ, CT, MR - obr. 3) v identifikaci a cílení ložiska, na rozdíl od peroperačních zákroků, kdy je nutné se spoléhat na UTZ navigaci.

K perkutánní RFA jsou indikováni nemocní s rizikem celkové anestézie (výkon je možno provést v lokální anestézii) a dále pacienti s rekurencí či progresí nádorového onemocnění. (27, 41, 42). Nevýhodou tohoto přístupu je nižší přesnost detekce cílového ložiska (a tedy i následné inserce RF sondy) s vyšším rizikem poranění okolních struktur.

Obr. 3. Perkutánní RFA pod CT kontrolou. Na CT snímku patrná jednoduchá Cool tip elektroda zavedena do centra ložiska.



#### Peroperační RFA

RFA v průběhu otevřených laparotomických operací či v průběhu laparoskopického výkonu vykazuje jednak větší přesnost co do kompletnosti destrukce abladovaných ložisek a zároveň tak i nižší procento lokální rekurence onemocnění (34, 44). Toto souvisí zejména s možností exaktního peroperačního cílení v průběhu operačního výkonu, kdy lze po mobilizaci jater za kontroly peroperačního UTZ přesně lokalizovat a relativně bezpečně zavést sondu i do ložisek transabdominálně těžko přístupných. Další nezanedbatelnou předností tohoto přístupu je možné zpřesnění stagingu v průběhu operace (laparotomie resp. laparoskopie) s možným odhalením synchronních metastáz preoperačně neidentifikovatelných. Tento „upstaging“ je udáván až u 20 % nemocných. Důležitým momentem je rovněž možnost ošetření ložisek transabdominálním UTZ či CT neidentifikovatelných (obr. 4). Zásadní výhodou peroperační aplikace je však možnost kombinace RFA s resekčním výkonem, jak na modelových příkladech uvedeno výše. Krom možnosti přesného a bezpečného zavedení RF sondy v průběhu otevřeného výkonu, kdy při kontrole zraku máme možnost exaktně zacílit nádorové ložisko a po uvolnění okolních struktur tyto ušetřit event. termického poškození v průběhu termoablace, lze využít Pringleho manévru při laparotomické RFA s vaskulární jaterní exkluzí pro zvýšení ablačního účinku (23, 44, 45). Další výhodou operačního přístupu je možnost zave-

Obr. 4. RFA v laparoskopickém obraze. Patrná metastáza mammárního karcinomu s centrálně zavedenou jednoduchou Cool tip elektrodou.



dení intraarteriálního portu k pooperační lokoregionální CHT v průběhu operačního výkonu, což může zlepšit celkové přežití v indikovaných případech.

### Klinické výsledky

Analýza klinických studií zabývajících se RFA v terapii jaterních malignit je komplikována mnoha okolnostmi, z nichž nejzákladnější je zejména krátké období od prvních provedených zákroků, nezbytné ke dlouhodobému zhodnocení této metody. Dalším momentem ztěžujícím aktuální hodnocení této metody je stále se zlepšující účinnost inovovaných RF přístrojů a sond, což se logicky promítá i do stále lepších výsledků při použití nových generátorů a sond, než tomu bylo v začátcích jednotlivých trialů.

Jednu z prvních rozsáhlejších studií publikoval v roce 1999 Curley (40), který abladoval celkem 169 jaterních ložisek u 123 pacientů. 31 pacientů bylo léčeno perkutánní aplikací RFA, zbývajících 92 pacientů pak peroperačně. U 48 pacientů byl abládován primární nádor, u zbývajících 75 pacientů pak sekundární nádorová ložiska. Průměrná velikost ložiska byla 3,4 cm (0,5-12 cm). Publikované léčebné výsledky následujícího 15ti měsíčního sledování vyzněly velice příznivě. Všechna abládovaná ložiska při hodnocení konvenčními zobrazovacími metodami vykazovala kompletní nekrózu. Pouze ve třech případech (1,8 %) došlo k lokální recidivě onemocnění, avšak u 34 pacientů (27 %) došlo k disseminaci onemocnění. Ve svém souboru Curley nezaznamenal žádné úmrtí v souvislosti s RFA a ke komplikacím došlo pouze ve třech (2,4 %) případech (2x absces, 1x krvácení do abládovaného ložiska).

K obdobným optimistickým závěrům dospěl i Wood, který ve své studii hodnotí RFA celkem 231 jaterních ložisek u 84 pacientů (46). Wood navíc ve svém souboru kombinuje RFA krom resekční léčby i s metodami kryodestrukčními či lokoregionální CHT. Průměrná velikost abládovaných ložisek byla 3 cm, průměrná délka hospitalizace takto ošetřených nemocných 3,6 dní. Komplikace (jaterní absces, pooperační krvácení, popálení a nekróza bránice a břišní stěny) se objevily u 8 % pacientů, v jednom případě vedlo popálení bránice s rozvojem jaterního abscesu k úmrtí pacienta. Lokální recidiva byla zaznamenána v 18 % případů.

Velká studie italských autorů zveřejnila výsledky RFA u 117 pacientů se 179 jaterními ložisky sekundárního kolorektálního karcinomu (41). Průměrná velikost ložisek oscillovala mezi 0,9-9,6 cm a všechna byla ošetřena perkutánně za navigace konvenčními zobrazovacími metodami. Průměrný medián přežití byl 36 měsíců s roční, dvouletou resp. tříletou úrovní pře-

žití ve 93%, 69%, resp. 46% případů. U dvou třetin pacientů se objevila recurence do dvanácti měsíců od ablace. Při hodnocení úrovně lokální recurence a velikosti abládovaného ložiska autoři dospěli k následujícím závěrům: Při ablaci ložiska do 2,5 cm byla úroveň lokální recidivy na 22 %, u ložisek v rozmezí 2,6-4,0 cm na úrovni 53 % a u ložisek větších než 4,1 cm byla v 68 % případů. K obdobným závěrům při bližším hodnocení svých experimentů dospěli i Curley a Wood, kteří na základě svých zkušeností doporučují RFA u ložisek do maximální velikosti 5-6 cm.

### Sledování operovaných nemocných

Důsledné sledování pacientů po RFA je důležité nejen pro výsledná hodnocení této metody, ale i pro včasné odhalení event. lokální recidivy maligního procesu.

K dispenzarizaci pacientů je užíváno všech tří základních zobrazovacích metod (UTZ, CT, MR), avšak autoři většiny studií doporučují spíše kontrastní CT a MR před UTZ vyšetřením, které by i zpřesněné pulsní dopplerometrií, má při sledování abládovaných ložisek pouze omezenou výpovědní hodnotu.

V CT obraze je správně abládované ložisko zpravidla sférického tvaru, hypodenzního charakteru, hladkých, zřetelných okrajů bez homogenního syčení při kontrastním vyšetření.

Velikost výsledné koagulační nekrózy by měla být vždy o něco větší než ložisko původního nádoru (23, 42). Lokální recidiva nádoru se projevují buď progresí původního nádorového ložiska nebo neostrotí jeho okrajů s nehomogenním syčením při kontrastním vyšetření, event. okrskem evidentní malignity v jiné lokalitě. V některých případech bývá těžké rozeznat počínající recidivu onemocnění od již abládovaného ložiska, kdy velikostní progresie v místě provedené termoablace souvisí s reparačními procesy v jaterním parenchymu. Zvláště v těchto sporných případech je nutné pečlivé srovnání aktuálního nálezu s původními CT (MR) snímky k posouzení dynamiky procesu, event. doplnění PET.(47). Nedílnou součástí dispenzarizačního algoritmu je klinické vyšetření spolu s odběrem onkomarkerů, jejichž elevace může přispět ke správné interpretaci morfologicky sporných nálezů.

### Závěr

RFA je sama o sobě velmi progresivní léčebnou metodou jaterních nádorů, která však navíc umožňuje zvýšit procento pacientů vhodných k chirurgické resekci, která jako jediná z dosavadních léčebných modalit poskytuje reálnou naději na stabilizaci tohoto onemocnění.

Technologie RFA postupně vytlačuje ostatní ablační metody. Její výhodou je nižší morbidita, kratší operační čas a dle předběžných klinických studií srovnatelné, ne-li lepší výsledky ve srovnání s ostatními ablativními metodami. Nezanedbatelnou výhodou této metody je možnost miniinvasivního přístupu, což umožňuje maximálně zkrátit ablační výkon u polymorbidních pacientů a dále možnost opakované i několikaásobné aplikace u rekurentních onemocnění či v případech jeho progresie. V souladu s předběžnými výsledky publikovaných klinických studií i dle našich zkušeností nelze než závěrem citovat slova S.A. Curleye: „RFA je bezpečnou, dobře tolerovanou a efektivní léčbou neresekabilních nádorů jater“ (40).

Pro exaktní hodnocení této metody však bude zapotřebí ještě dalších klinických hodnocení a především dlouhodobého sledování takto ošetřených pacientů. Zajímavé jistě budou i první výsledky v použití této metody v terapii extrahepatálních malignit.

## Literatura

1. Weiss, L., Grundmann, E., Torhorst, J., et al. *Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies*. J Patol. 1986, 150, s. 195-203.
2. Penka, I. *Biofragmentabilní anastomóza gastrointestinálního traktu*. Grada 2004, ISBN 80-247-0627-X.
3. Tsuzuki, T., Sugioka, A., Ueda, M. *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma*. Surgery 1990, 107, s. 511-520.
4. Choi, T. K., Lai, Edward C. S., Fan, S. T., et al. *Results of surgical resection for hepatocellular carcinoma*. Hepatogastroenterology 1990, 37, s. 172-175.
5. Nagorney, D. M., van Herden, J. A., Ilstrup, D. M., et al. *Primary hepatic malignancy: surgical management and determinants of survival*. Surgery 1989, 106, 740-748.
6. Paquet, K. J., Koussouris, P., Mercado, M. A., et al. *Limited hepatic resection for selected cirrhotic patients with hepatocellular or cholangiocellular carcinoma: a prospective study*. Br J Surg 1991, 78, s. 459-462.
7. Franco, D., Capussotti, L., Smadja, C., et al. *Resection of hepatocellular carcinoma: results in 72 European patients with cirrhosis*. Gastroenterology 1990, 98, s. 733-738.
8. Hughes, K. S., Simon, R., Songhorabadi, S., et al. *Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection*. Surgery 1988, 103, s. 278-284.
9. Fong, Y., Cohen, A. M., Fortner, J. G., et al. *Liver resection for colorectal metastases*. J Clin Oncol 1997, 15, s. 938-946.
10. Blumgart, L. H., Fong, Y., *Surgical options in the treatment of hepatic metastases from colorectal cancer*. Curr Probl Surg 1995, 32, s. 333-421.
11. Tuttle, T., *Hepatectomy for noncolorectal liver metastases*. Curley SA, Liver cancer. 1998, s. 201-211.
12. Cushing, H., *Electro-surgery as an aid to the removal of intracranial tumors*. Surg Gynecol Obstet 1928, 47, s. 751-784.
13. Huang, S. K., Graham, A. R., Wharton, K., *Radiofrequency catheter ablation of the left and right ventricles: anatomic and electrophysiologic observation*. Pacing Clin Electrophysiol 1988, 11, s. 449-459.
14. Rossi, S., *Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma*. J Intervent Radiol 1993, 9, s. 97-103.
15. Pearce, J. A., *Review of electrical field relations*. In: Electrosurgery. New York: Wiley medical Publications, 1986, s. 224-234.
16. Dodd, G. D., Soulen, M. C., Kane, R. A., et al. *Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough*. Radiographics 2000, 20, s. 9-27.
17. Gazelle, G. S., Goldberg, S. N., Solbiati, L., et al. *Tumor ablation with radiofrequency energy*. Radiology 2000, 217, s. 6333-6346.
18. Cosman, E. R., Nashold, B. S., et al. *Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone*. Neurosurgery 1984, 15, s. 945-950.
19. Seegenschmiedt, M. H., Brady, L. W., Sauer, R., *Interstitial thermoradiotherapy: review of technical and clinical aspects*. Am J Clin Oncol, 1990, 13, s. 352-363.
20. Trembley, B. S., Ryan, T. P., Strohbehn, J. W., *Interstitial hyperthermia: physics, biology and clinical aspects*. In: Urano M. Hyperthermia and Oncology, vol. 3. Utrecht: VSP, 1992, s. 11-98.
21. Larson, T. R., Bostwick, D. G., Corcia, A., *Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia*. Urology 1996, 47, s. 463-469.
22. Zevas, N. T., Kuwayama, A., *Pathological characteristics of experimental thermal lesions: comparison of induction heating and radiofrequency electrocoagulation*. J Neurosurg 1972, 37, s. 418-422.
23. Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Compton, C. C. et al., *Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation*. Cancer 2000, 88, s. 2452-2463.
24. Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Halpern, E. F., *Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size*. Acad Radiol 1996, 3, s. 212-218.
25. Pennes, H. H., *Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting of human forearm*. J Appl Physiol 1948, 1, s. 93-122.
26. Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Mueller, P. R., *Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques and diagnostic imaging guidance*. Am J Radiol 2000, 174, s. 323-331.
27. Rossi, S., Fornari, F., Pathies, C., et al. *Thermal lesions induced by 480 kHz localized current field in guinea pig and pig liver*. Tumori 1990, 76, s. 54-57.
28. Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Dawson, S. L., *Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, ablation duration and temperature on lesion volume*. Acad Radiol 1995, 2, s. 399-404.
29. Lorentzen, T., *A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design*. Acad Radiol 1996, 3, s. 556-563.
30. Solbiati, L., Ierace, T., Goldberg, S. N., et al. *Hepatic metastases: percutaneous radiofrequency ablation with cooled-tip electrodes*. Radiology 1997, 295, s. 367-374.
31. Golberg, S. N., Solbiati, L., Hahn, P. F., et al. *Large volume tissue ablation with radiofrequency by using a clustered, internally-cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases*. Radiology 1998, 209, s. 371-379.
32. McGahan, J. P., Wei-Zhong, G., Brock, J. M., et al. *Hepatic ablation using bipolar radiofrequency electrocautery*. Acad Radiol 1996, 3, s. 418-422.
33. Burdío, F., Guemes, A., Burdío, J. M., et al. *Bipolar Salin-enhanced Electrode for Radiofrequency Ablation: Results of Experimental Study of in Vivo Porcine Liver*. Radiology 2003, 229, s. 447-456.
34. Siperstein, A., Garland, A., Engle, K., et al. *Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors*. Am Surg Oncol 2000, 7(2), s. 106-113.
35. Livraghi, T., Goldberg, S., Solbiati, L., et al. *Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients*. Radiology 2001, 220, (1), s. 145-149.
36. Chung, M., Wood, T., Tsioulis, G., et al. *Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies. A phase 2 trial*. Surg Endosc 2001, 15(9), s. 1020-1026.
37. Buscarini, L., Buscarini, E., Di Stasi, M., et al. *Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results*. Eur Radiol 2001, 11(6), s. 914-921.
38. Curley, S., Izzo, F., Ellis, L., et al. *Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis*. Ann Surg 2000, 232(3), s. 381-391.
39. Bowles, B. J., Machi, J., Limm, W. M., et al. *Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors*. Arch Surg 2001, 136, s. 864-869.
40. Curley, S. A., Izzo, F., Delrio, P., et al. *Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients*. Ann Surg 1999, 230, s. 1-8.
41. Solbiati, L., Livraghi, T., Goldberg, S. N., et al. *Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long term results in 117 patients*. Radiology 2001, 221, s. 159-166.
42. Solbiati, L., Ierace, T., Goldberg, S. N., et al. *Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow up in 16 patients*. Radiology 1997, 202, s. 195-203.
43. Berber, E., Flesher, N. L., Siperstein, A. E., *Initial clinical evaluation of the RITA 5- centimeter radiofrequency thermal ablation catheter in the treatment of liver tumors*. Cancer J 2000, 6, s. 319-329.
44. Patterson, E. J., Scudamore, C. H., Owen, D. A., et al. *Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size*. Ann Surg 1998, 227, s. 559-565.
45. Chinn, S. B., Lee, F. T. Jr., Kennedy, G. D., et al. *Effect of vascular occlusion on radiofrequency ablation of the liver: results in a porcine model*. AJR 2001, 176, s. 789-795.
46. Wood, T. F., Rose, D. M., Chung, M., et al. *Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations and complications*. Ann Surg Oncol 2000, 7, s. 593-600.
47. Ravikummar, T. S., Jones, M., Serrano, M., et al. *The role of PET scanning in radiofrequency ablation of liver metastasis from colorectal cancer*. Cancer J 2000, 6, s. 330-343.