



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΜΣ «Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Θερμοκαυτηριασμός Όγκων υπό Καθοδήγηση Cone Beam CT



ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ/ΑΜ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ
ΑΝΤΩΝΑΤΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ 20015

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΑΙΓΑΛΕΩ 2022

«Θερμοκαυτηριασμός Όγκων υπό Καθοδήγηση Cone Beam CT»

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ: ΑΝΤΩΝΑΤΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ

ΑΜ: 20015

Ημερομηνία εξέτασης: 8/11/2022

Η Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΓΕΩΡΓΙΑ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2	ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΛΑΒΔΑΣ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
3	ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΕΧΑΓΙΑΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη ΑΝΤΩΝΑΤΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ του ΣΟΦΟΚΛΗ με αριθμό μητρώου (ΑΜ) 20015 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση» του Τομέα Ακτινολογίας-Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας με τίτλο «Θερμοκαυτηριασμός Όγκων υπό Καθοδήγηση Cone Beam CT» και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ημερομηνία

Η δηλούσα

8/11/2022

Αντωνάτου Ελευθερία



ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΜΕ GDPR

Στη βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση παρουσιάζονται εικόνες περιστατικών από το τμήμα της Επεμβατικής Ακτινολογίας καθώς και του Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου του Metropolitan General, κατόπιν αιτήματος στους αρμόδιους. Τα μοναδικά δημογραφικά στοιχεία που θα χρησιμοποιηθούν είναι το φύλο και η ηλικία των εξεταζόμενων, σύμφωνα με τον κανονισμό για την προστασία των προσωπικών και ιατρικών δεδομένων.

Ευχαριστίες

Η ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την υποστήριξη της καθηγήτριάς μου, Αν. Καθηγήτριας του ΠΑΔΑ κας Γεωργίας Οικονόμου και την ευχαριστώ για την πολύτιμη βοήθειά της. Ευχαριστώ επίσης τον κο Εμμανουήλ Θεοδωρόπουλο, Διευθυντή Τμήματος Επεμβατικής Ακτινολογίας του Metropolitan General για την εξαιρετη συνεργασία μας κατά τη διάρκεια των περιστατικών, το χρόνο που διέθεσε για να μου παρέχει στοιχεία πάνω στο θέμα, αλλά και για την προθυμία και τη βοήθεια που ποτέ δε διστάζει να μου προσφέρει.

ΘΕΡΜΟΚΑΥΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΟΓΚΩΝ ΥΠΟ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ CBCT

Περίληψη

Τα κακοήθη νεοπλασματικά νοσήματα αποτελούν μία από τις πιο κοινές αιτίες θανάτου ανά τον κόσμο. Οι πιο καθιερωμένες θεραπευτικές μέθοδοι (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία κ.α.) επηρεάζουν τις μεταβολικές διεργασίες οδηγώντας στην καταστροφή των καρκινικών κύτταρων, αλλά και ενός αριθμού υγιών, αφήνοντας ωστόσο περιθώρια για υποτροπή της νόσου και εμφάνιση παρενεργειών. Η θεραπεία εκλογής για την αφαίρεση των περισσότερων νεοπλασιών είναι η χειρουργική εκτομή τους, η οποία για ορισμένα περιστατικά θεωρείται επαρκής ως μονοθεραπεία. Δυστυχώς όμως, μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών επωφελείται πλήρως από τη χειρουργική αφαίρεση, καθώς συχνά η ανατομική θέση του όγκου, το στάδιο της νόσου, η περιορισμένη οργανική λειτουργία, και το υψηλό ρίσκο των εκάστοτε επεμβάσεων περιορίζουν τα αποτελέσματα τους ή τις καθιστούν απαγορευτικές. Έτσι εισάγονται οι τεχνικές των ελάχιστα επεμβατικών μεθόδων του διαδερμικού θερμοκαυτηριασμού. Στόχος είναι μία επέμβαση, στην προκειμένη περίπτωση η απόδοση μιας μορφής ενέργειας κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας, με σκοπό την ίαση. Οι πιο συνήθεις τεχνικές θερμοκατάλυσης χρησιμοποιούν ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency Ablation - RFA), μικροκύματα (Microwave Ablation - MWA) και κρυοκατάλυση (Cryoablation - CRA). Τα τελευταία χρόνια, η τεχνική του διαδερμικού θερμοκαυτηριασμού, έχει βοηθηθεί ιδιαίτερα από την εξέλιξη των συστημάτων Υπολογιστικής Τομογραφίας Κωνικής Δέσμης (Cone Beam Computed Tomography - CBCT), τα οποία προσφέρουν βελτιωμένη καθοδήγηση και έλεγχο των επεμβατικών διαδικασιών. Η τεχνική απεικόνισης παίζει καθοριστικό ρόλο στην επιτυχία της θερμοκατάλυσης, μεγιστοποιώντας την αποτελεσματικότητά της μέσω διαρκούς παρακολούθησης του πλάνου, της πορείας αλλά και του επιτευχθέντος αποτελέσματος της θεραπείας.

Λέξεις κλειδιά: υπολογιστική τομογραφία κωνικής δέσμης, διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός, θερμοκατάλυση, ραδιοσυχνότητες, μικροκύματα, κρυοκατάλυση, απεικονιστική καθοδήγηση, επεμβατική ακτινολογία, επεμβατική ογκολογία

CBCT GUIDED THERMAL ABLATION OF TUMORS

Abstract

Malignant neoplastic diseases remain one of the most common causes of death worldwide. Conventional treatment techniques, like chemotherapy and radiation therapy, affect metabolic processes, causing cancer cells, as well as a number of healthy ones, to be destroyed immediately or gradually, leaving room for recurrence and side effects. The most appropriate treatment for the elimination of most tumors is their surgical removal, which in some cases can completely eliminate the tumor, thus healing the patient. Unfortunately, only a small percentage of cancer patients can fully benefit from this method of treatment, as often the unfavorable position of the tumor, the stage, the limited function of the organs, and the high risk of the respective surgeries make the surgical procedure prohibitive or may limit its therapeutic results. Thus, the techniques of minimally invasive methods of transcutaneous thermal ablation are introduced. The ultimate goal is one operation - one dose of energy in one session, which will result in treatment. The most common thermal ablation techniques are Radiofrequency Ablation (RFA), Microwave Ablation (MWA) and Cryoablation (CRA). In recent years, the process of transcutaneous thermal ablation has been particularly helped by the improvement in the control and guidance of invasive procedures with the evolution of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) systems. Imaging guidance plays a vital role in improving ablation success, maximizing its effectiveness through continuous monitoring of the plan, intra-procedural targeting, and post-procedural assessing of the achieved result of the treatment.

Keywords: cone beam computed tomography, percutaneous ablation, radiofrequency, microwave, cryoablation, image guidance, interventional radiology, interventional, oncology

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πρακτικό της Εξεταστικής Επιτροπής για την κρίση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας	2
Έκφραση Ευχαριστιών	4
Περίληψη στην ελληνική γλώσσα	5
Περίληψη στην αγγλική γλώσσα	6
Πίνακας Περιεχομένων	7
Εισαγωγή	8
1. Παθοφυσιολογία των καταλυτικών τεχνικών	9
1.1 Υπερθερμία	9
1.2 Υποθερμία/Ψύξη	12
2. Θερμοκατάλυση με ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency Ablation - RFA)	15
2.1 Ενέργεια στην RFA	16
2.2 RFA: Σχεδιασμός και Βασικές Αρχές Λειτουργίας	16
2.3 Χαρακτηριστικά των RFA βλαβών	18
2.4 Διαχείριση ασθενούς πριν και μετά την RFA	20
2.5 Εφαρμογή της RFA σε διάφορες περιπτώσεις καρκίνου	22
2.5.1 RFA ήπατος	22
2.5.2. RFA νεφρών	27
2.5.3. RFA οστεοειδούς οστεώματος	29
2.5.4 RFA πνευμόνων	32
3. Θερμοκατάλυση με μικροκύματα (Microwave Ablation - MWA)	34
3.1 Ενέργεια στην MWA	36
3.2 MWA: Σχεδιασμός και Βασικές Αρχές Λειτουργίας	37
3.3 Εφαρμογή της MWA σε διάφορες περιπτώσεις καρκίνου	41
3.3.1 MWA ήπατος	41
3.3.2 MWA πνευμόνων	44
3.3.3 MWA οστών	44
4. Cryoablation – Κρυοκατάλυση	45
5. Η CBCT στην επεμβατική ογκολογία	52
5.1 Περιορισμοί	53
5.2 Σχεδιασμός	54
5.3 Ρομποτικά συστήματα καθοδήγησης	58
6. Συμπεράσματα	59
Βιβλιογραφία	60

Εισαγωγή

Κατά το γνωστό αφορισμό του Ιπποκράτη: «*Οκόσα φάρμακα ουκ ιήται, σίδηρος ιήται· όσα σίδηρος ουκ ιήται, πυρ ιήται· όσα δε πυρ ουκ ιήται, ταύτα χρη νομίζειν ανίατα*» που μεταφράζεται: «Όσα νοσήματα δεν θεραπεύονται με τα φάρμακα, θεραπεύονται με τις εγχειρήσεις· όσα δεν θεραπεύονται με τις εγχειρήσεις, θεραπεύονται με τις καυτηριάσεις· όσα, τέλος, δεν θεραπεύονται με τις καυτηριάσεις, πρέπει αναγκαστικά να θεωρούνται ανίατα». Ο θερμοκαυτηριασμός ή θερμοκατάλυση όγκων φαίνεται να είναι μια επέκταση αυτής της έννοιας σε σύγχρονη μορφή. Βασίζεται στη μεταφορά θερμικής ενέργειας, μέσω υπερθερμίας ή ψύξης εντός του όγκου με τη βοήθεια μίας βελόνης. Οι πιο συνήθεις τεχνικές κατάλυσης με θερμότητα είναι οι ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency Ablation - RFA), και τα μικροκύματα (Microwave Ablation - MWA). Θεραπεία με μείωση της θερμοκρασίας στον όγκο έχουμε μόνο στην κρυοκατάλυση (Cryo Ablation). Το κοινό αποτέλεσμα όλων των τεχνικών θερμοκαυτηριασμού είναι η νέκρωση του ιστού μέσω του μηχανισμού της πήξης των πρωτεϊνών (coagulation necrosis). Αντί να αφαιρέσουν τον όγκο, οι θεραπείες αυτές τον καταστρέφουν εντός του εκάστοτε προσβεβλημένου οργάνου, καυτηριάζοντας ή ψύχοντάς τον. Ο γενικός στόχος του θερμοκαυτηριασμού ενός όγκου είναι αρκετά παρόμοιος με αυτόν της χειρουργικής επέμβασης: αφαίρεση του όγκου και ένας περιθώριο πάχους 5 - 10 mm φυσιολογικού ιστού (ορίου ασφαλείας) [1].

Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η περιγραφή των πιο διαδεδομένων μεθόδων διαδερμικού θερμοκαυτηριασμού και της θεραπευτικής διαδικασίας υπό καθοδήγηση Cone Beam CT στην αίθουσα του ψηφιακού αγγειογράφου. Παρουσιάζονται επίσης μερικά περιστατικά με εικόνες πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θερμοκατάλυση.

1. Παθοφυσιολογία των καταλυτικών τεχνικών

Θερμική νέκρωση μπορεί να προκληθεί είτε μέσω υπερθερμίας ή μέσω υποθερμίας/ψύξης. Κατά γενικό κανόνα, η πλήρης νέκρωση συμβαίνει σχεδόν ακαριαία σε θερμοκρασίες κάτω των $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ή πάνω από $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ για τους περισσότερους τύπους κυττάρων [3]. Οι λιγότερο ακραίες θερμοκρασίες απαιτούν μεγαλύτερους χρόνους έκθεσης, με θερμοκρασίες μεταξύ $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ και $41\text{ }^{\circ}\text{C}$ να μην παρέχουν μακροπρόθεσμα θεραπευτικά οφέλη [2].

Εκτός από το ύψος της θερμοκρασίας που εφαρμόζεται και τα χαρακτηριστικά του ιστού, η καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένων της υποξίας, του pH [4, 5], της ροής του αίματος και του φαινομένου της θερμοανεκτικότητας και σταδιακής μείωσης της υπερθερμίας [6]. Η επίδραση όλων αυτών των παραγόντων οδηγεί τελικά στον κυτταρικό θάνατο [7].

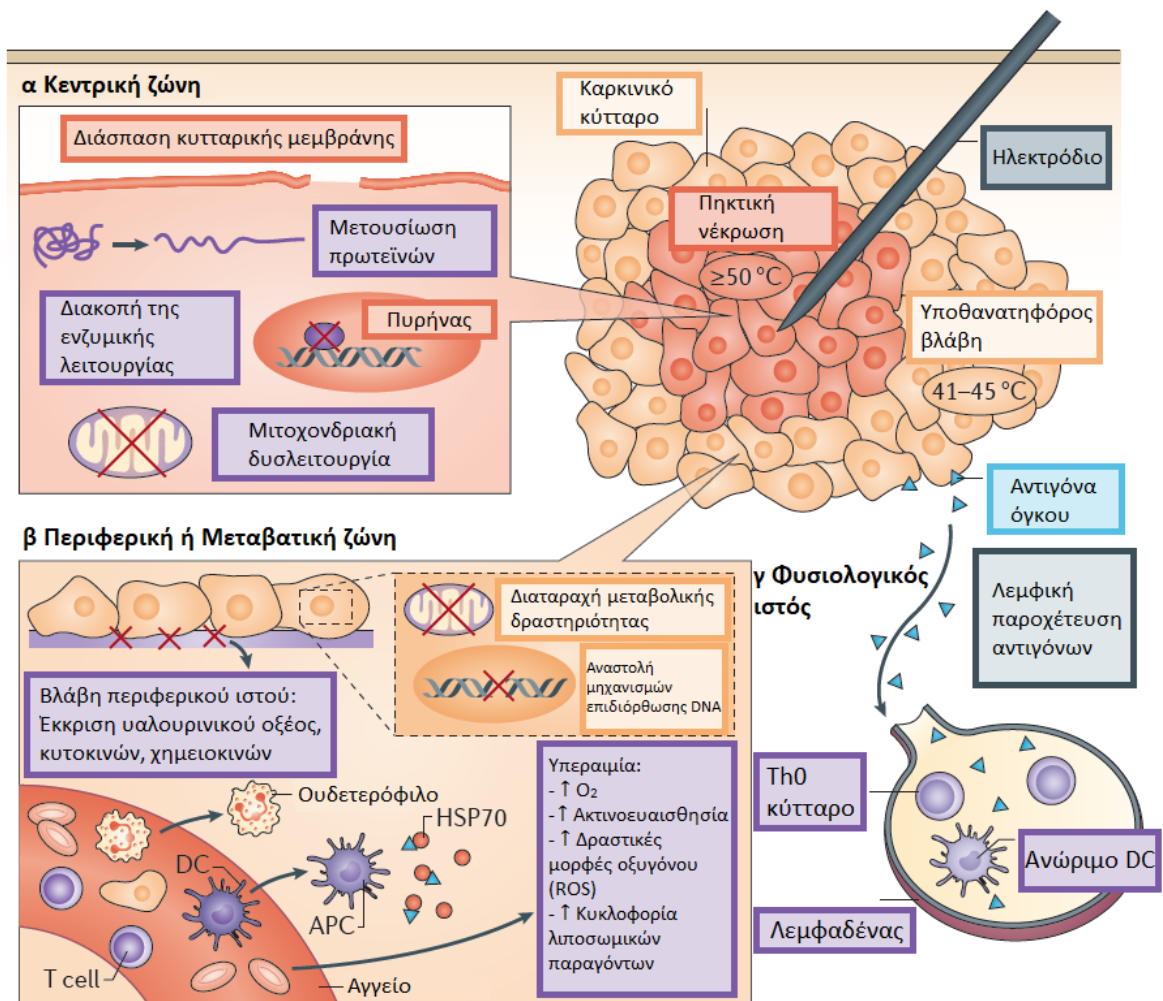
1.1 Υπερθερμία

Οι αυξημένες θερμοκρασίες επηρεάζουν τα κύτταρα με διάφορους τρόπους, αλλά ο κύριος τρόπος κυτταρικού θανάτου κατά τη θερμική κατάλυση ενός όγκου είναι η οξεία πηκτική νέκρωση.

Θερμοκρασίες έως και $41\text{ }^{\circ}\text{C}$ προκαλούν διαστολή των αιμοφόρων αγγείων και αυξημένη αιμάτωση και πυροδοτούν μια απόκριση θερμικού σοκ που στοχεύει στην προστασία του κυττάρου από θερμικό τραυματισμό και στην αποκατάσταση οποιασδήποτε ζημιάς προκληθεί. Οι θερμοκρασίες αυτές έχουν μικρή μακροπρόθεσμη επίδραση ακόμα και όταν διατηρούνται για ώρες [3]. Οι βλάβες λόγω υπερθερμίας ξεκινούν να πυροδοτούνται μεταξύ $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ [5], όπου παρατηρείται κυτταρική αποσύνθεση, μεταβολές των μακρομορίων, βλάβες στην κυτταρική μεμβράνη και τα χρωμοσώματα,

μεταβολική δυσλειτουργία και παρεμπόδιση των μηχανισμών DNA, RNA και πρωτεϊνοσύνθεσης [8, 9]. Μετά τους 46 °C, αρχίζει να εμφανίζεται μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη. Η απόκριση σε θερμικό σοκ εντείνεται, αλλά οι εκθέσεις με διάρκεια έως και 10 λεπτών θα οδηγήσουν σε νέκρωση σημαντικού πληθυσμού των κυττάρων. Τα κύτταρα που ανακάμπτουν μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη ανοχή σε υψηλές θερμοκρασίες. Θερμοκρασίες 46-52 °C μειώνουν τον χρόνο που απαιτείται για την επίτευξη κυτταρικού θανάτου και αρχίζουν επίσης να προκαλούν μικροαγγειακή θρόμβωση, ισχαιμία και υποξία. Αυτή η σειρά αντιδράσεων διακόπτει την παροχή θρεπτικών ουσιών στα κύτταρα και οδηγεί σε καθυστερημένη νέκρωση. Θερμοκρασίες μεγαλύτερες των 60 °C, πυροδοτούν πρωτεϊνική πήξη, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και σταδιακά θάνατο των κυττάρων [10, 11]. Προκαλείται ταχεία μετουσίωση της πρωτεΐνης και καταστρέφεται η πλασματική μεμβράνη που επιτρέπει στα κύτταρα να επιβιώσουν [2]. Σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες από 100 °C ξεκινά η απανθράκωση του ιστού. Συνεπώς οι θερμοκρασίες εκλογής για τη θερμοκατάλυση είναι μεταξύ 50 °C και 100 °C [12].

Τα βιολογικά αποτελέσματα των θεραπειών με θερμοκαυτηριασμό έχουν άμεση εξάρτηση από τη θερμοκρασία, τη διάρκεια της θεραπείας και παράγοντες όπως η πυκνότητα, η αιμάτωση και η συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών του ιστού - στόχου. Οι βλάβες που μπορεί να προκληθούν σε φλέβες ή αρτηρίες που εφάπτονται ή περιβάλλονται από έναν όγκο, λόγω φαινομένου απώλειας θερμότητας εξαιτίας της ροής αίματος (heat-sink effect) είναι μια σημαντική πρόκληση στην ιστική αντίδραση στον θερμοκαυτηριασμό. Οι πιο συχνές ιστοπαθολογικές αντιδράσεις των ιστών είναι το οίδημα και η διαταραχή των μικροαγγειακών κυττάρων.



Εικόνα 1 (Τροποποιημένη [61]) | Ζώνες υπερθερμικής κατάλυσης. Η άκρη του ηλεκτροδίου περιβάλλεται από τρεις ζώνες. **α** | Κεντρική ζώνη. Υφίσταται πηκτική νέκρωση σε θερμοκρασίες $\geq 50^\circ\text{C}$ με αποτέλεσμα τη διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης, μετουσίωση πρωτεϊνών, διακοπή της ενζυμικής λειτουργίας και της πολυμεράσης DNA, και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία [3]. **β** | Περιφερική ή μεταβατική ζώνη. Σε θερμοκρασίες μεταξύ 41°C και 45°C εξακολουθεί να υπάρχει τραυματισμός που προκαλείται από τη θερμότητα, αλλά είναι αναστρέψιμος και μη θανατηφόρος. Οι μεταβολικές λειτουργίες μπορεί να διαταραχθούν και τα κύτταρα σε αυτή τη ζώνη είναι ευάλωτα σε περαιτέρω τραυματισμό. Η επαγόμενη από την ακτινοβολία αναστολή των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA μπορεί να εξαλείψει τα ήδη εξασθενημένα κύτταρα. Η περιφερική ζώνη έχει αυξημένη ροή αίματος και αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη οξυγόνωση που ευαισθητοποιεί τον καρκινικό ιστό στην ακτινοβολία και μπορεί να αυξήσει το σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS, π.χ. ελεύθερες ρίζες). Η υπεραιμία σε αυτή την περιοχή διευκολύνει επίσης τη συσσώρευση λιπιδίων παραγόντων. Ο κατεστραμμένος ιστός πυροδοτεί την παραγωγή υαλουρινικού οξέος και δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης, διεγείροντας έτσι την έκφραση μορίων αγγειακής πρόσφυσης και χημειοκινών που προσελκύουν με τη σειρά τους τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Η ζώνη αυτή περιέχει τα περισσότερα φλεγμονώδη διηθήματα,

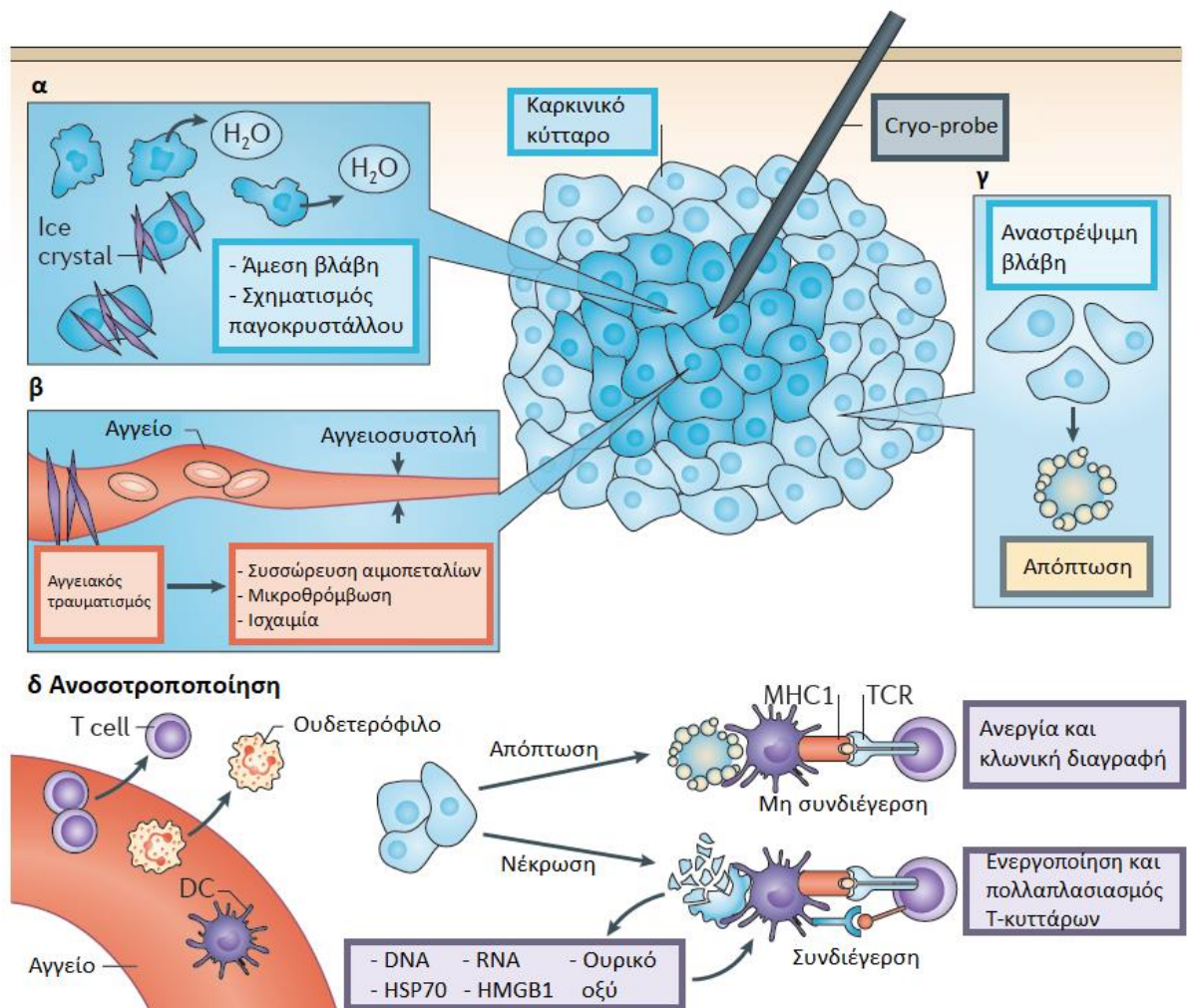
συμπεριλαμβανομένων ουδετερόφιλων, μακροφάγων, φυσικών φονικών κυττάρων (NK), δενδριτικών κυττάρων (DC), καθώς και CD4+ και CD8+ T-λεμφοκύτταρα. Τα ενδοκυτταρικά νεκρωτικά υπολείμματα διεγείρουν τη φαγοκυττάρωση και τα καρκινικά καταποντίζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs). *γ | Φυσιολογικοί περιβάλλοντες ιστοί.* Τα αιμοφόρα αγγεία προκαλούν φαινόμενο heat-sink, το οποίο απάγει θερμότητα και μειώνει την αποτελεσματικότητα της κατάλυσης. Αντιγόνα όγκου που απελευθερώνονται μετά τη νέκρωση, αποχετεύονται σε κοντινούς λεμφαδένες, όπου μπορούν να διεγείρουν ανώριμα DCs και Th0 κύτταρα [41].

1.2 Υποθερμία/ψύξη

Οι πρωταρχικοί μηχανισμοί για τον κυτταρικό θάνατο μέσω υποθερμίας είναι ο σχηματισμός κρυστάλλων πάγου, η ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και οι οσμωτικές ανισορροπίες. Η ψύξη κοντά στον κρυσταλλογεννήτη - βελόνη, είναι αρκετά ταχεία ώστε να προκαλέσει σχηματισμό ενδοκυτταρικού πάγου, ο οποίος μηχανικά επεκτείνει την κυτταρική μεμβράνη σε σημείο όπου δεν μπορούν να ενεργοποιηθούν οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης προκαλώντας έτσι τη νέκρωση του κυττάρου. Οι ιστοί περιφερικότερα της βελόνης ψύχονται πιο αργά. Ο σχηματισμός εξωκυτταρικού πάγου οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης ιόντων στο υπόλοιπο εξωκυτταρικό υγρό, προκαλώντας έτσι κυτταρική αφυδάτωση, καθώς το κύτταρο προσπαθεί να δημιουργήσει ισορροπία. Ο συνεχής σχηματισμός πάγου δημιουργεί μηχανική πίεση στο συρρικνωμένο κύτταρο. Όταν ο ιστός ξεπαγώνει, η οσμωτική ανισορροπία ενισχύεται και οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο [13]. Για το λόγο αυτό, στην κρυσκατάλυση χρησιμοποιούνται πρωτόκολλα διαδοχικών κύκλων ψύξης - απόψυξης, για μεγιστοποίηση της πιθανότητας κυτταρικού θανάτου (Εικόνα 2).



Εικόνα 2 © | Πρωτόκολλο διαδοχικών κύκλων ψύξης - απόψυξης σε κρυοκατάλυση όγκου νεφρού.

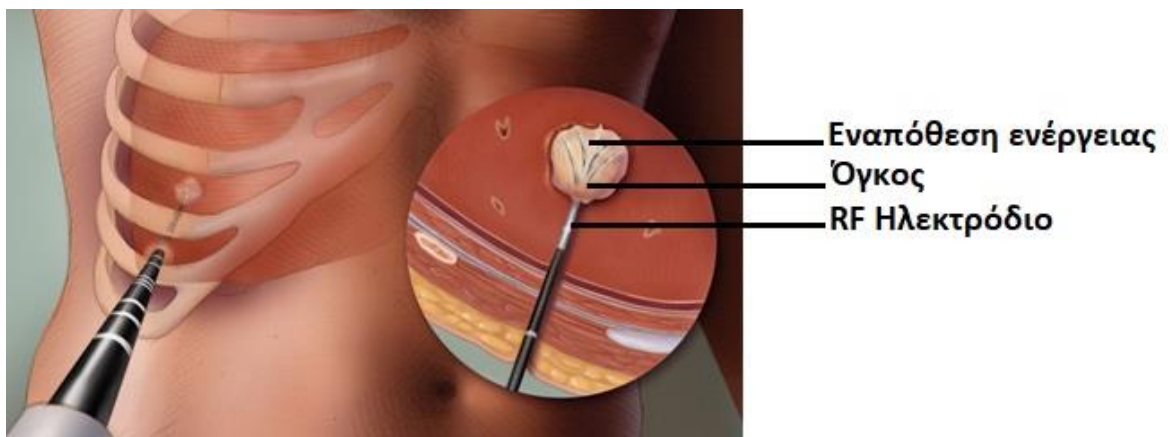


Εικόνα 3 (Τροποποιημένη [61]) | Μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου στην κρυοκατάλυση. α | Στο κέντρο της κρυοκαταλυόμενης βλάβης είναι μια έντονα οριοθετημένη νεκρωτική περιοχή όπου συμβαίνει άμεσος τραυματισμός. Εδώ, η

θερμοκρασία πέφτει απότομα κάτω από τους $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ προκαλώντας τη δημιουργία πάγου από τον εξωκυττάριο χώρο προς τα μέσα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα υπέρτονο εξωκυττάριο περιβάλλον και ωσμωτική συρρίκνωση των κυττάρων από τη μετατόπιση του υγρού έξω από το κύτταρο. Ο σχηματισμός κρυστάλλων πάγου αυξάνει τον άμεσο τραυματισμό. β | Ο αγγειακός τραυματισμός που προκαλείται από το ψύχος προκαλεί βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τις κυτταρικές συνδέσεις, γεγονός που οδηγεί σε συσσώρευση αιμοπεταλίων και μικροθρόμβωση. Η αγγειοσυστολή εμφανίζεται ως απόκριση στις θερμοκρασίες ψύξης. Η κατάψυξη προκαλεί επίσης αντιδραστική υπεραιμία και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Η προκύπτουσα ισχαιμία προκαλεί περαιτέρω πηκτική νέκρωση. γ | Η απόπτωση συμβαίνει σε μια περιφερική ζώνη υποθανατηφόρων χαμηλών θερμοκρασιών. δ | Η ανοσοτροποποίηση μπορεί να εξαρτάται από τον κυρίαρχο τρόπο κυτταρικού θανάτου. Ορισμένα καρκινικά κύτταρα υφίστανται απόπτωση [42]. Όταν παρουσιάζονται αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) όπως τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) και τα μακροφάγα και φαγοκυτταρώνουν καρκινικά κύτταρα μετά από απόπτωση χωρίς σήματα κινδύνου, τα αντιγόνα όγκου παρουσιάζονται στο κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) χωρίς συνδιέγερση T-κυττάρων. Τα κύτταρα που πεθαίνουν μπορούν ακόμη και να εκκρίνουν ανοσοκατασταλτικές κυτοκίνες [43]. Αυτό προκαλεί ανεργία και κλωνική διαγραφή. Άλλα κύτταρα όγκου είναι νεκρωτικά και διαχέουν το εξωκυτταρικό τους περιεχόμενο: DNA, RNA, πρωτεΐνη θερμικού σοκ 70 (HSP70), ουρικό οξύ και πρωτεΐνη ομάδας υψηλής κινητικότητας B1 (HMGB1). Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες αναγκάζουν τα DC να προσλαμβάνουν περισσότερο αντιγόνο και να εκφράζουν σήματα κινδύνου μέσω συν-διεγερτικών μορίων που είναι απαραίτητα για την εκκίνηση των κόντινων T κυττάρων.

2. Θερμοκατάλυση με ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency Ablation, RFA)

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος θερμοκαυτηριασμού με εκτεταμένη κλινική εφαρμογή είναι η διαδερμική θερμοκατάλυση με ραδιοσυχνότητες (RFA). Πιο συγκεκριμένα, ένα ηλεκτρόδιο εισέρχεται στον κακοήγη όγκο και προκαλεί υπερθερμία (Εικόνα 4). Η RFA χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία καρκίνου του ήπατος [16, 17], των νεφρών [18 - 20], των πνευμόνων [21 - 23] και των οστών [13, 24, 25]. Η RFA είναι εγκεκριμένη και αναγνωρισμένη από τον Ε.Ο.Φ. στην Ελλάδα.



Εικόνα 4 | RFA (Τροποποίηση εικόνας - copyright: www.oncologynurseadvisor.com)

Η εξέλιξη της ιατρικής τεχνολογίας έχει διευρύνει τις θεραπευτικές ιδιότητες του ηλεκτροδίου που χρησιμοποιείται και θα μπορούσε να παρομοιαστεί με «ηλεκτρικό νυστέρι», έτσι ώστε να είναι εφικτός ο ασφαλής διαχωρισμός του ιστού καθώς και η ταχεία πήξη της αιμορραγίας των αγγείων. Για τη διαχείριση των νεοπλασματικών όγκων επιβάλλεται η διάχυση της RF ενέργειας με σκοπό να πυροδοτηθεί η καταστροφή των καρκινικών κυττάρων σε μία ευρύτερη περιοχή. Με την πάροδο των χρόνων η RF τεχνολογία έχει αναπροσαρμοστεί με την αναβάθμιση των γεννητριών, οι οποίες παρέχουν συνεχή έλεγχο της θερμοκρασίας, καταλληλότερη ισχύ εξόδου, καθώς και προσαρμογή της αντίστασης των ηλεκτροδίων, ώστε να είναι εφικτή η βελτίωση της εναπόθεσης της θερμότητας, καθώς και να μειώνονται οι απώλειές της.

2.1 Ενέργεια στην RFA

Με ενεργειακούς όρους η RFA ορίζεται ως η καταστροφή βιολογικού ιστού με τη χρήση ηλεκτρική ενέργειας από μη διαμορφωμένο, ημιτονοειδές κύμα, εναλλασσόμενου ρεύματος σε ηλεκτρομαγνητικές συχνότητες ραδιοκυμάτων (500kHz). Η συχνότητα αυτή είναι επαρκής για να προκαλέσει θέρμανση και μοριακή τριβή απουσία νευρομυϊκών αντιδράσεων και ηλεκτρόλυσης και παράλληλα μπορεί να περιορίζει την ενέργεια που μεταδίδεται χωρίς σημαντική ακτινοβολία. Η αποτελεσματικότητα της RFA κρίνεται από τη διαφορά της θερμότητας που παράγεται (ένταση και διάρκεια της RF ενέργειας) μείον τη θερμότητα που χάνεται (διάχυση θερμότητας μέσω της κυκλοφορίας του αίματος). Έτσι, μια αποτελεσματική RFA επιτυγχάνεται με τη βελτιστοποίηση της παραγωγής ενέργειας και παράλληλα την ελαχιστοποίηση της απώλειάς της εντός της υπό καυτηριασμό περιοχής. Η σχέση αυτή περιγράφηκε από τον Pennes ως εξίσωση βιοθερμότητας [27].

2.2 RFA: Σχεδιασμός και Βασικές Αρχές Λειτουργίας

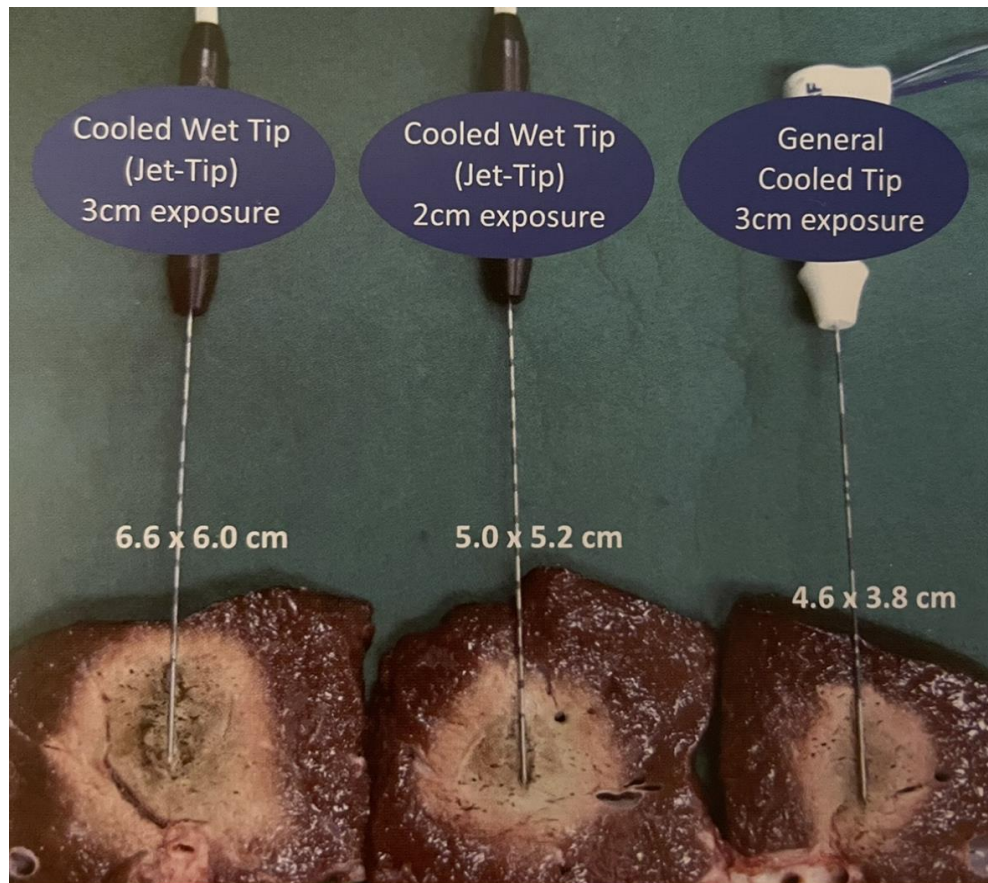
Ο βασικός μηχανισμός υπερθερμίας των ιστών στην RFA έχει ως αρχή την επαρκή μετατροπή της ηλεκτρικής ενέργειας σε θερμική. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες RFA συσκευές είναι μονοπολικές, χρησιμοποιούν δηλαδή μονό ένα «ενεργό» ηλεκτρόδιο και η πορεία του ηλεκτρικού ρεύματος σταματά στο ηλεκτρόδιο γείωσης.

Κατά την έναρξη της διαδικασίας RFA, ένα ηλεκτρόδιο εισέρχεται στον προς καυτηριασμό ιστό. Η ενέργεια παρέχεται από τη γεννήτρια στον ιστό διαμέσου της μονωμένης άκρης του ηλεκτροδίου και ακολουθεί μια φυσική διαδρομή σε άλλο επίπεδο γείωσης ώστε να κλείσει ο βρόγχος. Τα ηλεκτρόνια πραγματοποιούν ομαλή κίνηση από το ένα ατομικό τροχιακό στο άλλο σε ένα τμήμα κυκλώματος κατασκευασμένο από μέταλλο χωρίς αξιόλογα θερμικά φαινόμενα. Το μόνο μέρος του κυκλώματος με χαμηλή αγωγιμότητα είναι ο βιολογικός ιστός με υψηλή ηλεκτρική αντίσταση. Η θέρμανση

σύγκρουσης του ιστού παράγεται όταν τα ιόντα του ιστού προσπαθούν να ακολουθήσουν την μεταβαλλόμενη κατεύθυνση του εναλλασσόμενου ρεύματος. Η ευρεία επιφάνεια του γειωτικού επιπέδου εμποδίζει την παραγωγή θερμότητας μειώνοντας την αντίσταση του ρεύματος, με αποτέλεσμα η πραγματική θερμότητα κρούσης να παράγεται αποκλειστικά πλησίον των ηλεκτροδίων. Συνεπώς, η θέρμανση συμβαίνει στον ιστό που περιβάλλει το ηλεκτρόδιο και όχι στο ίδιο το ηλεκτρόδιο. Παρόμοιο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με τη χρήση διπολικής συσκευής RFA, στην οποία δύο ενεργά ηλεκτρόδια τοποθετούνται το ένα πλησίον του άλλου, με αποτέλεσμα την ιστική θέρμανση χωρίς τη χρήση γείωσης [29].

Οι δύο μηχανισμοί που αυξάνουν την αντίσταση της RFA είναι η μη αναστρέψιμη αφυδάτωση και τελικά απανθράκωση του ιστού πέριξ του ηλεκτροδίου [12] και ο βρασμός και εξάτμιση των υγρών του ιστού με αποτέλεσμα τον μη αναστρέψιμο σχηματισμό εγκλωβισμένου αερίου μεταξύ του ηλεκτροδίου και του ιστού [33].

Από πλευράς βιοφυσικής, η εναποτιθέμενη στον ιστό ενέργεια ραδιοσυχνοτήτων είναι συνδεδεμένη με παράγοντες όπως η αγωγιμότητα των ιστών, η ένταση και η πυκνότητα του ρεύματος ραδιοσυχνοτήτων, το μέγεθος του ηλεκτροδίου και η διάρκεια της κατάλυσης.



Εικόνα 5 | (Φυλλάδιο RF Medical Co.) Ηλεκτρόδια και ζώνες καυτηριασμού.

2.3 Χαρακτηριστικά των RFA βλαβών

Πλήθος μελετών σε πειραματικές βιοψίες θηλαστικών και κλινικές περιπτώσεις ασθενών έχουν ενισχύσει σημαντικά την εμπειρία αναγνώρισης βλαβών RFA σε διάφορα στάδια [30, 31], οι οποίες αναγνωρίζονται ευκολότερα μακροσκοπικά. Κατά κανόνα, μια συνήθης βλάβη έχει πέντε διακριτές περιοχές, οι οποίες αντιστοιχούν στην έκτασή της: περιοχή Α, σκούρα, υπερθερμασμένη και απανθρακωμένη γύρω από την οδό της βελόνης, πιο ανοιχτόχρωμες περιοχές Β και Γ, με τη διευρυμένη περιοχή πήξης του στόχου και του περιβάλλοντος ιστού, περιοχή Δ η οποία είναι καφέ ή κόκκινη και όχι ιδιαίτερα θερμαινόμενη λόγω αιμορραγίας και περιοχή Ε, το τελικό στρώμα υπεραιμίας και οιδήματος (Πίνακας 1).

Περιοχή	Μακροσκοπικά	Μικροσκοπικά
A	Ίχνος βελόνης	Απανθρακωμένος ιστός, μικροφουσαλίδες
B	Όγκος-στόχος που έχει καυτηριαστεί	Καρκινικός ιστός
Γ	Καυτηριασμένος ιστός πέριξ του όγκου	Υγιής ιστός
Δ	Καφέ ή κόκκινο περιθώριο	Νεκρωτικός ιστός, αιμορραγία
E	Ακαθόριστα όρια	Οίδημα, υπεραιμία

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά περιοχών βλάβης [1].

Εάν κοιτάξουμε τις περιοχές αυτές στο μικροσκόπιο, η περιοχή A και οι δύο περιφερικές περιοχές Δ και E αναγνωρίζονται από τυπικές αλλαγές στην ιστική δομή και την κυτταρική σύσταση. Με ιστοπαθολογική προσέγγιση, οι δυσκολότερα αναγνωρίσιμες περιοχές είναι αυτές που περικλείουν τις ζώνες B και Γ του όγκου και του ιστού αντίστοιχα, κυρίως μετά το πέρας της θεραπείας, αφού ο ιστός που επηρεάζεται από τον καυτηριασμό δεν ακολουθεί τη συνήθη πορεία πήξης και νέκρωσης.

Η ορθή αναγνώριση μιας βλάβης από κατάλυση με ραδιοσυχνότητες πραγματοποιείται με βάση τις ακόλουθες τρεις προϋποθέσεις: μία σαφώς αφοριζόμενη βλάβη, ζημιά και στις 5 περιοχές, και θρομβώσεις αγγείων παρουσία μικροφουσαλίδων αέρα. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορεί να διαφέρουν σε βαθμό σε κάθε περιοχή, ανάλογα με τη θερμοκρασία που χρησιμοποιήθηκε. Δηλαδή, η περιοχή A με σημαντική ιστική αφυδάτωση μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε μικρότερες βλάβες που δημιουργούνται από ισχυρότερο ρεύμα ραδιοσυχνότητων, με αποτέλεσμα οι τυπικές περιοχές B, Γ να μην είναι τόσο εμφανείς [1].

2.4 Διαχείριση ασθενούς πριν και μετά την RFA

Ο ασθενής διακόπτει αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή την οποία μπορεί να λαμβάνει, για συγκεκριμένη περίοδο πριν τη συνεδρία, κατόπιν συνεννόησης με τον ιατρό του. Οποιαδήποτε ενεργή μόλυνση και διαταραχή ηκτικότητας που δε μπορεί να ρυθμιστεί, αποτελούν αντενδείξεις για την πραγματοποίηση της συνεδρίας. Θα πρέπει να έχει προηγηθεί νηστεία 6-8 ώρες πριν την ημέρα της εξέτασης.

Πρώτο βήμα είναι η τοποθέτηση περιφερικής φλεβικής πρόσβασης, η λήψη γενικής αίματος και χρόνων πήξης. Συνήθως χορηγείται ενδοφλέβια δόση αντιβίωσης 30' πριν την έναρξη της συνεδρίας και ο ασθενής συνεχίζει τη λήψη αντιβίωσης για 5-7 ημέρες μετά το πέρας της θεραπείας. Χορηγείται τοπική αναισθησία στην περιοχή από όπου θα γίνει η προσπέλαση των οργάνων με το probe. Βαθύτερη νάρκωση επιτυγχάνεται με ενδοφλέβια χρήση προποφόλης σε επιλεγμένους ασθενείς με χαμηλή ανοχή στον πόνο ή για λόγους που θα κρίνει ο αναισθησιολόγος. Γενική αναισθησία συνιστάται όταν ο θερμοκαυτηριασμός προβλέπεται παρατεταμένος ή σε περίπτωση που ο όγκος έχει δύσκολη εντόπιση. Κάθε συνεδρία διαρκεί κατά μέσο όρο 12 λεπτά και μπορεί να κυμαίνεται από 40 λεπτά έως 2 ώρες ανάλογα με το μέγεθος, τον αριθμό των βλαβών που πρόκειται να θερμοκαταλυθούν και τις πιθανές δυσκολίες που ενδέχεται να προκύψουν κατά τη διαδικασία.

Ο ασθενής μετά τη θεραπεία παραμένει ξαπλωμένος για έξι ώρες. Απουσία επιπλοκών, δύναται να σιτιστεί 3 ώρες μετά το τέλος της θεραπείας. Το πιο πιθανό σύμπτωμα είναι ήπιο άλγος. Η διάρκεια νοσηλείας είναι συνήθως ένα βράδυ. Μετά τη λήψη γενικής αίματος και απεικονιστικού επανελέγχου την επομένη, ο ασθενής λαμβάνει εξιτήριο.

Η εκτίμηση του θερμοκαυτηριασμού πραγματοποιείται 1 μήνα μετά, με ΑΤ ή ΜΤ. Συνιστάται απεικονιστικός έλεγχος κάθε τρεις μήνες μετά τη θεραπεία και μετά την πάροδο δύο ετών χωρίς υποτροπή, το μεσοδιάστημα αυτό αυξάνεται [75].

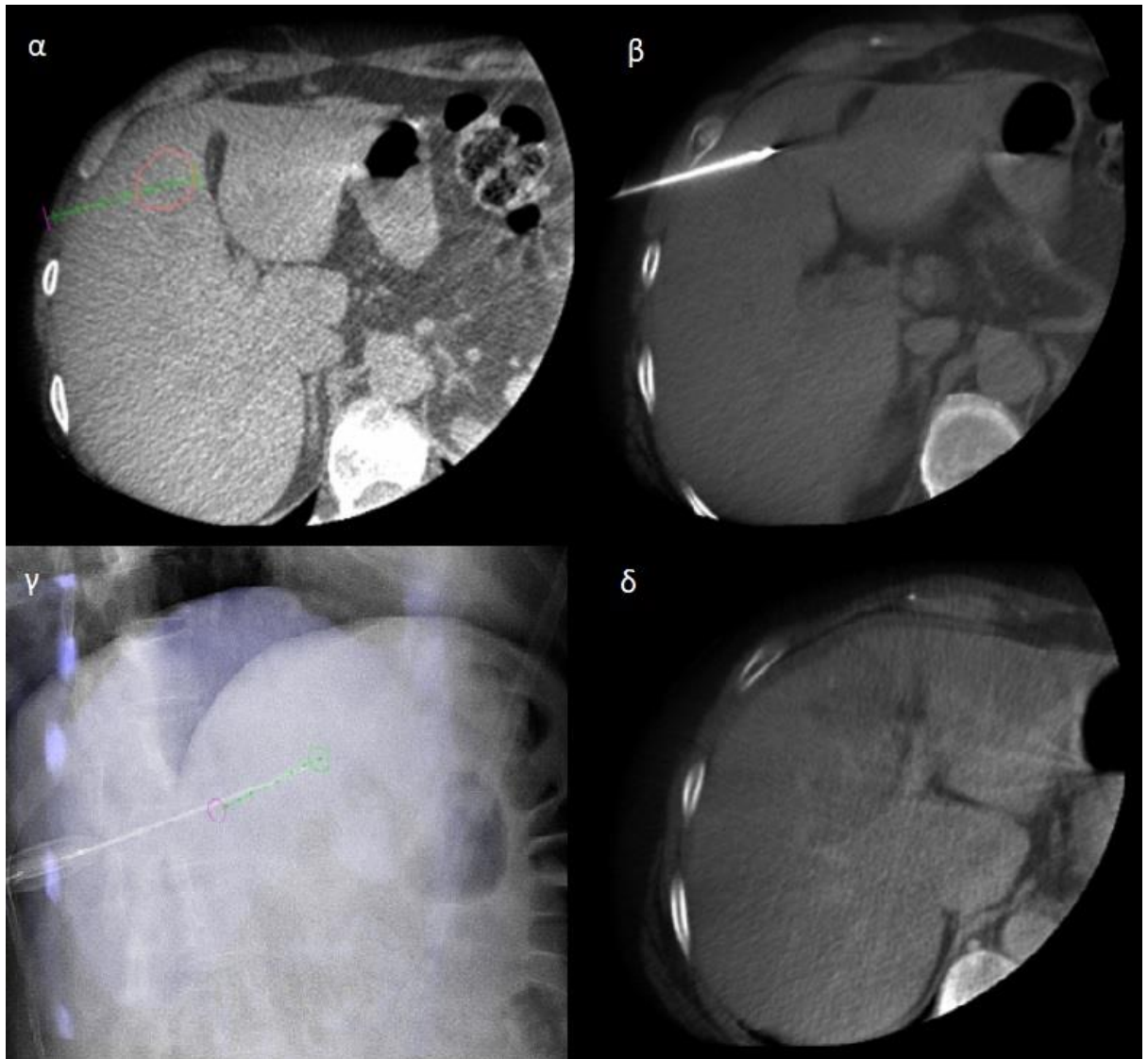
2.5 Εφαρμογή της RFA σε διάφορες περιπτώσεις καρκίνου

2.5.1 RFA ήπατος

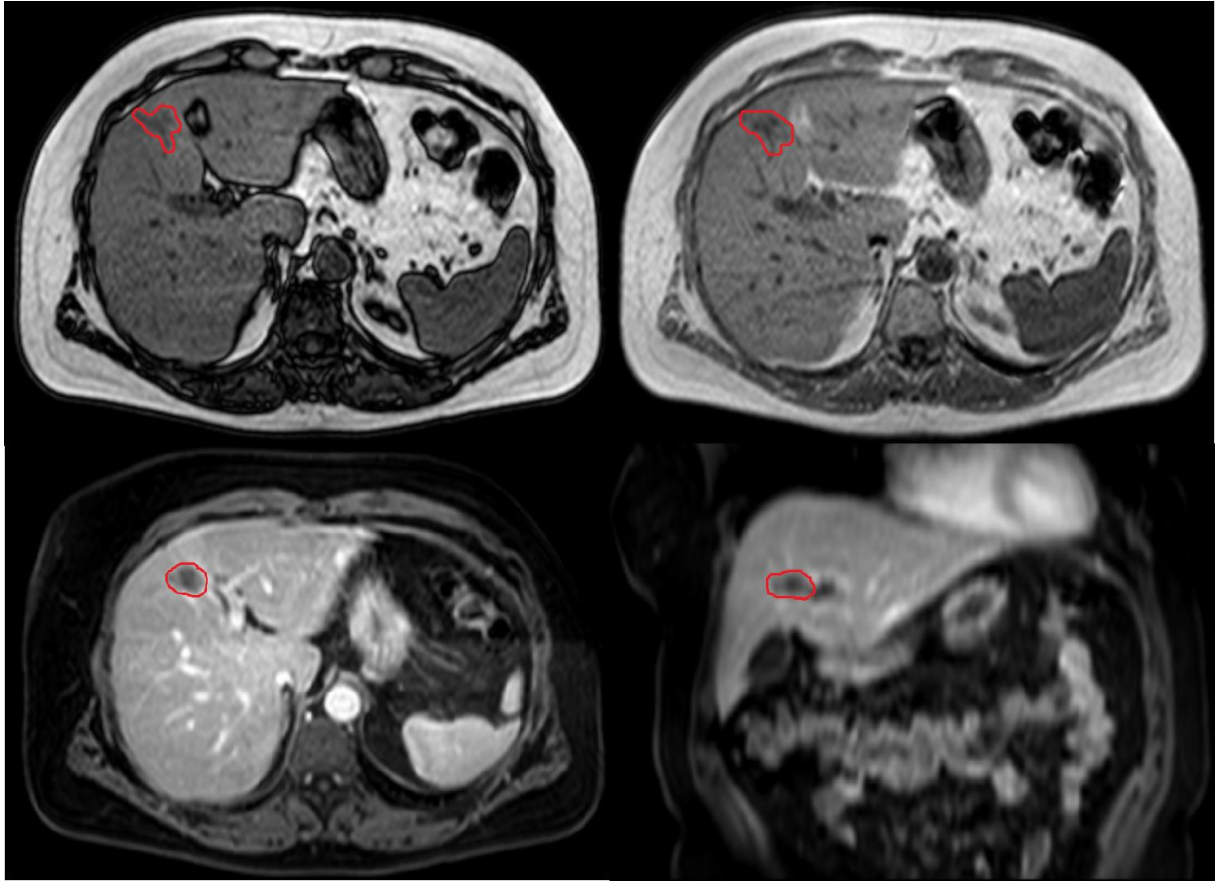
Το ήπαρ είναι το όργανο για το οποίο έχουν πραγματοποιηθεί οι περισσότερες μελέτες όσον αφορά τη διαχείριση πρωτογενών και μεταστατικών όγκων με τη χρήση RFA. Αποτελεί θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) σε πρώιμο στάδιο σύμφωνα με τη σταδιοποίηση BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) ή προχωρημένο ΗΚΚ που δεν ανταποκρίνεται σε ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία.

Προϋποθέσεις που πρέπει να πληρούνται είναι η ύπαρξη μονήρους εστίας μικρότερης των 5 cm ή μέχρι 3 μικρότερες των 3 cm η καθεμία, που δεν είναι σε περιχολοκυστική, περιαγγειακή, ή υποκάψια θέση, απουσία αγγειακής παρέμβασης και εξωηπατικών μεταστάσεων (extrahepatic spread) και κίρρωτικούς ασθενείς με Child – Pugh Score 9 [62-74]. Σε περίπτωση ύπαρξης ηπατικών μεταστάσεων, ο διαδερμικός καυτηριασμός γενικά ενδείκνυται για περιπτώσεις ασθενών που δεν δύνανται να χειρουργηθούν και για μεταστάσεις προερχόμενες από το έντερο που απομονώνονται στο ήπαρ. Σε πρώιμου σταδίου ΗΚΚ (<2cm), το ποσοστό πλήρους νέκρωσης αγγίζει το 97%, με 5ετή επιβίωση στο 68%. Συνεπώς, σε περίπτωση που η μεταμόσχευση δεν είναι δυνατή, η RFA ενδείκνυται έναντι της χειρουργικής αφαίρεσης, αφού έχει αποδειχθεί ότι οι δύο αυτές μέθοδοι είναι το ίδιο αποτελεσματικές [66, 67]. Οι σημαντικότερες επιπλοκές της RFA ήπατος περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, σχηματισμό ενδοηπατικού αποστήματος, τοπική εμφύτευση νεοπλασματικών κυττάρων, υπεζωκοτική συλλογή, ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία και διάτρηση εντέρου και έχουν αναφερθεί σε ποσοστό έως 6%. Η θνησιμότητα της RFA ήπατος φτάνει έως 0.3% [75].

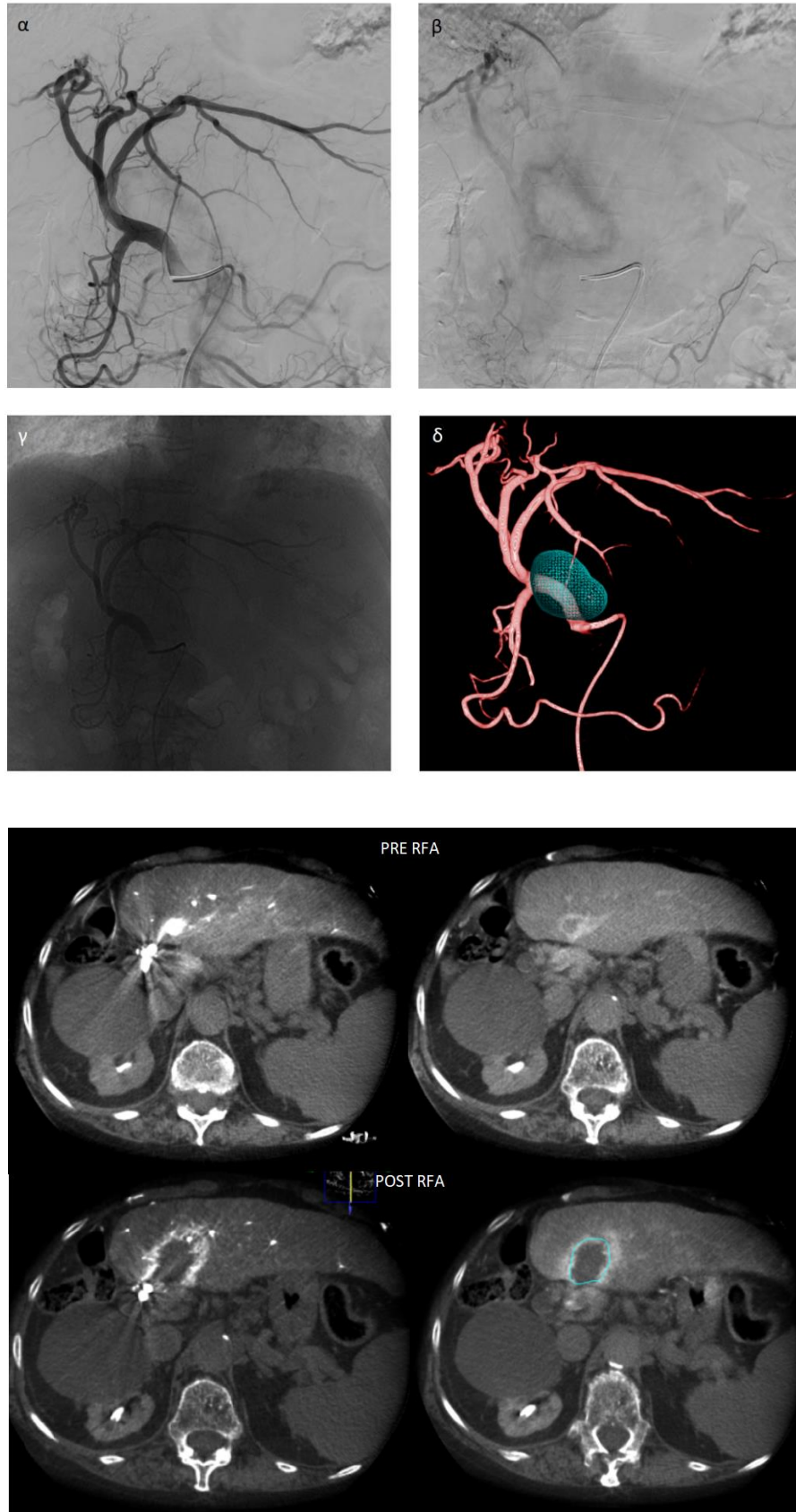
Το μέγεθος ενός ΗΚΚ παίζει σημαντικό ρόλο ώστε να υπολογιστεί η επιτυχία της RFA. Για να είναι εξασφαλιστεί η πλήρης καυτηρίαση, το όριο της μεγαλύτερης του διάστασης θα πρέπει να είναι 3 – 4 cm [1]. Οι RFA βλάβες μπορεί να έχουν ελλειπτικό σχήμα ή σχήμα πεπλατυσμένων σφαιρών. Για το λόγο αυτό, η ακριβής εκτίμηση και προσαρμογή του σχήματος της θερμικής βλάβης κρίνεται ζωτικής σημασίας. Η περιοχή του καυτηριασμού πρέπει να περικλείει τον όγκο με επιπλέον περιθώριο ασφαλείας 1cm πέριξ του. Περιθώριο άνω των 5 mm έως 1 cm ή περισσότερο μειώνει τα ποσοστά τοπικής υποτροπής του όγκου σε 15% και 5% αντίστοιχα. [77]



Εικόνα 6 © | RFA σε όγκο μεσεγχυματογενούς προέλευσης στο τμήμα IV του ήπατος σε γυναίκα 58 ετών. α | Αρχική λήψη CBCT και σχεδιασμός πορείας της βελόνης (πράσινη γραμμή) στο στόχο (κόκκινη περιγεγραμμένη περιοχή). β | Λήψη CBCT μετά την τοποθέτηση της βελόνης, επιβεβαίωση της επιθυμητής θέσης. γ | Fluoro View μετά την τοποθέτηση του RFA ηλεκτροδίου. Η βλάβη καυτηριάστηκε για 18 λεπτά. δ | Λήψη CBCT μετά τον καυτηριασμό, όπου η εστία αναδείχθηκε υπόπυκνη και οι αγγειακοί κλάδοι με ικανοποιητική βατότητα.



Εικόνα 7 © | Follow up με Μαγνητική Τομογραφία 6 μήνες μετά την RFA στην ίδια ασθενή.
α, β | Ακολουθία Dual FFE. γ, δ | Ακολουθία T1 προσανατολισμού με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας όπου παρατηρείται χαμηλό σήμα και απουσία ενίσχυσης στην περιοχή της βλάβης.



Εικόνα 8 © | RFA σε ΗΚΚ σε γυναίκα 89 ετών. Υπό u/s καθοδήγηση παρακεντήθηκε η δεξιά κοινή μηριαία αρτηρία και διενεργήθηκε εκλεκτικός καθετηριασμός αλληρείου τρίποδα και

άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Παρατηρήθηκε έκφυση της κοινής ηπατικής αρτηρίας από την άνω μεσεντέριο (φυσιολογική παραλλαγή). α, β | Κατά τον καθετηριασμό της κοινής ηπατικής αρτηρίας αναδείχθηκε η γνωστή από προηγούμενη MT βλάβη, στο τμήμα III του αριστερού λοβού του ήπατος, η οποία προσέλαβε έντονα σκιαγραφικό στην πρώιμη αρτηριακή φάση. γ, δ | Ακολούθησε μελέτη της βλάβης με CBCT σε αρτηριακή και πυλαία φάση με έγχυση σκιαγραφικού από τον καθετήρα με το άκρο του στην κοινή ηπατική αρτηρία. Υπό u/s καθοδήγηση τοποθετήθηκε βελόνα RFA 15G στη βλάβη και πραγματοποιήθηκε καυτηριασμός αυτής για 15 λεπτά. Μετά το τέλος του καυτηριασμού έγινε ξανά έγχυση σκιαγραφικού στην κοινή ηπατική αρτηρία και λήψη CBCT σε αρτηριακή και πυλαία φάση, όπου δεν αναδείχθηκε πρόσληψή του στην περιοχή όπου προηγουμένως απεικονιζόταν το γνωστό ΗΚΚ. Στην υπεραϊμική άλω της καυτηριασμένης βλάβης, πραγματοποιήθηκε εμβολισμός σε δεύτερη συνεδρία, προς αποκλεισμό πιθανότητας τοπικής υποτροπής.

2.5.2 RFA νεφρών

Η RFA ξεκίνησε σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΝΚΚ) στους οποίους η χειρουργική εκτομή δεν ήταν δυνατή, καθώς θεραπεία εκλογής αποτελεί η νεφρεκτομή ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου. Έχει αποδειχθεί ότι η RFA έχει θεραπευτικό πλεονέκτημα σε ασθενείς με προηγηθείσα νεφρεκτομή ή με μονήρη νεφρό, νεφρική ανεπάρκεια και κληρονομικό ιστορικό. Άλλες ενδείξεις περιλαμβάνουν ανακούφιση πόνου και καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο. Η RFA μπορεί επίσης να συμβάλλει στη διατήρηση της λειτουργικότητας του νεφρού σε πάσχοντες από κληρονομικά σύνδρομα και με προδιάθεση σε διάφορους τύπους καρκίνων νεφρού, όπως το Von Hippel – Lindau σύνδρομο [18]. Επίσης, ενδείκνυται σε ασθενείς με μονήρη νεφρό, στους οποίους η μερική νεφρεκτομή δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί λόγω του υψηλού ρίσκου νεφρικής ανεπάρκειας και την ανάγκη αιμοκάθαρσης. Υπάρχουν επίσης ασθενείς που κρίνονται ακατάλληλοι για χειρουργείο λόγω καρδιοαναπνευστικών προβλημάτων [20].

Οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψιν για τη θερμοκατάλυση περιλαμβάνουν τη θέση και το μέγεθος του όγκου, τις πιθανές παρενέργειες και τις επιλογές του ασθενούς. Οι κατηγορίες των ασθενών που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργείο είτε από επιλογή είτε

γιατί δεν είναι υποψήφιοι είναι οι εξής δύο: Ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία των νεφρών και μονήρη όγκο, με τη μεγαλύτερή του διάσταση στα 3 – 4cm. Στους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία μπορεί να είναι πιο επιθετική και να σχεδιαστεί ένα μεγάλο περιθώριο ασφαλείας της θερμοκατάλυσης. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για τους ασθενείς αυτούς είναι η τοπική υποτροπή. Η επιθετική θεραπεία RFA ενδείκνυται για ασθενείς με σύνδρομο όπως το Von Hippel – Lindau, διότι η νεφρική ανεπάρκεια είναι ένα βασικό πρόβλημα που μπορεί να τους εμφανιστεί. Υψηλό κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας εμφανίζουν επίσης ασθενείς που έχουν υποστεί νεφρεκτομή, μερική ή ολική. Είναι ζωτικής σημασίας στους ασθενείς της κατηγορίας αυτής να σιγουρεύεται ο θεράπων για την καλή λειτουργία των νεφρών πριν την έναρξη της θεραπείας.

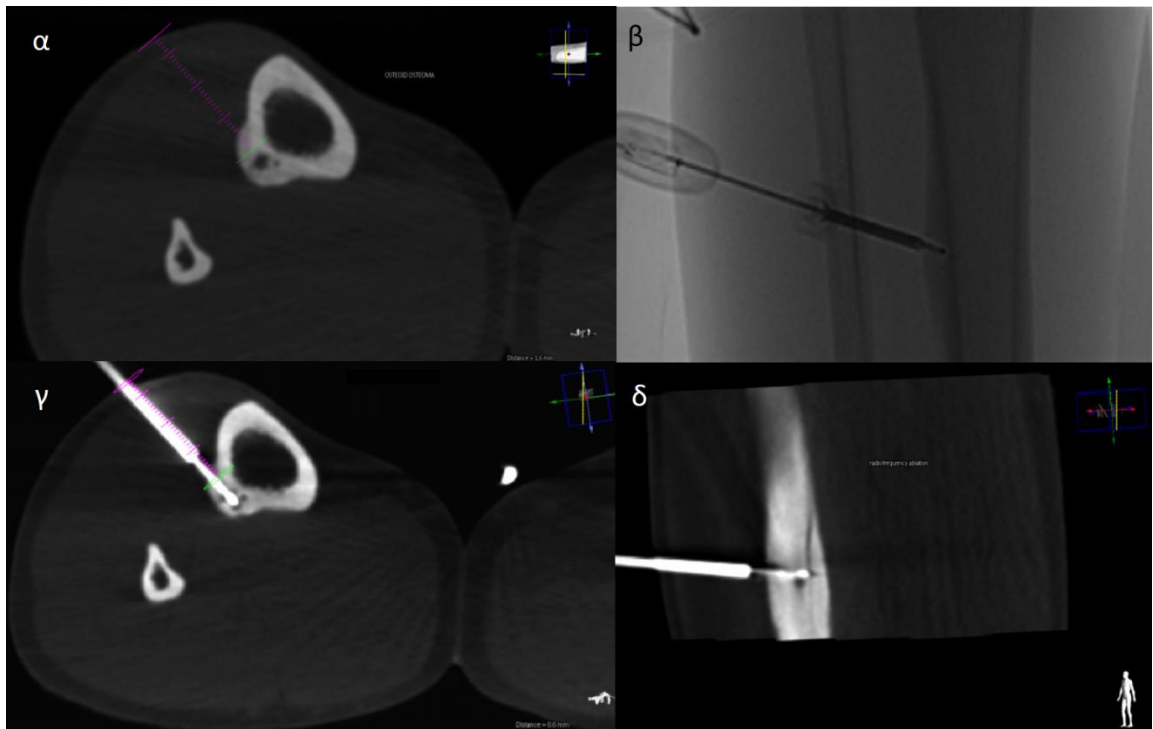
Αντενδείξεις αποτελούν όγκοι κοντά στην αποχετευτική οδό και στα μεγάλα αγγεία προς αποφυγή μη σωστής καυτηρίασης με συνοδό αιμορραγία ή ουρίνωμα, πολλαπλοί και εξωνεφρικοί όγκοι, σοβαρές αιμορραγικές διαταραχές, μικρό προσδόκιμο ζωής και σοβαρές φλεγμονές του ουροποιητικού συστήματος. (Πίνακας 2)

Ενδείξεις	Αντενδείξεις
Όγκος 3-5 cm	Πολλαπλοί όγκοι
Όγκος που προκαλεί αιματουρία	Εκτεταμένος βαθμός μεταστάσεων
Χωρίς δυνατότητα χειρουργικής εκτομής	Αιμοπετάλια > 50.000
Εξασθενημένη νεφρική λειτουργία	Φλεγμονές του ουροποιητικού
Μονήρης νεφρός	Σοβαρή αιμορραγική διαταραχή
Πολλαπλοί όγκοι (π.χ. Σύνδρομο Von Hippel - Lindau)	Μικρό προσδόκιμο ζωής
>1 έτος προσδόκιμο ζωής	

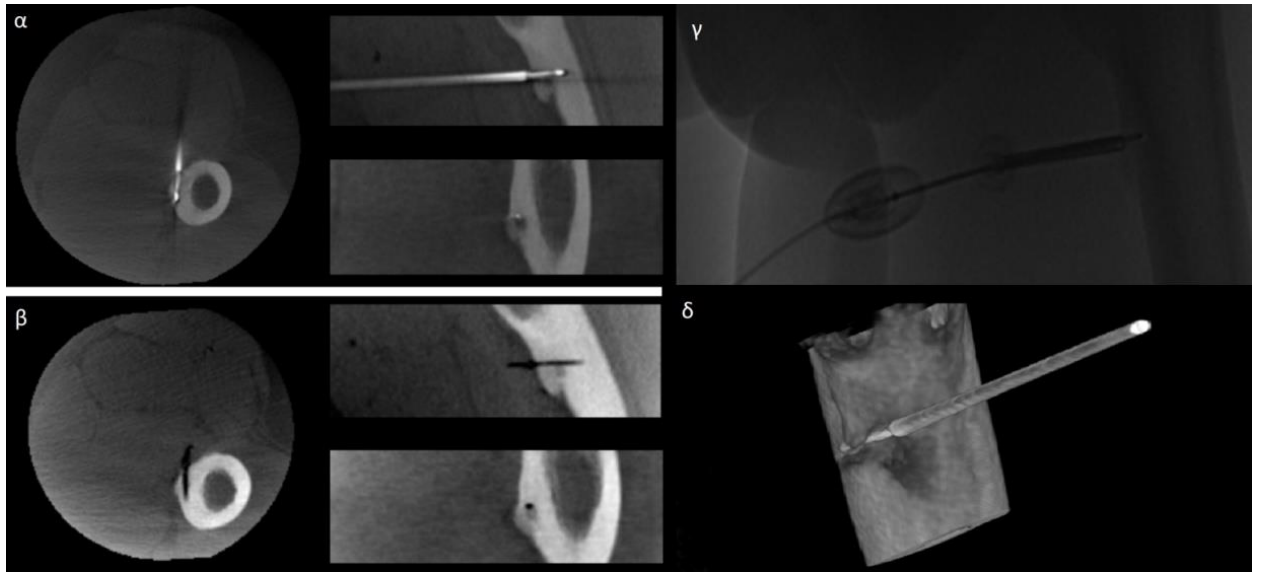
Πίνακας 2: Ενδείξεις & αντενδείξεις θερμοκαυτηριασμού με ραδιοσυχνότητες σε νεφρούς.

2.5.3 RFA οστών

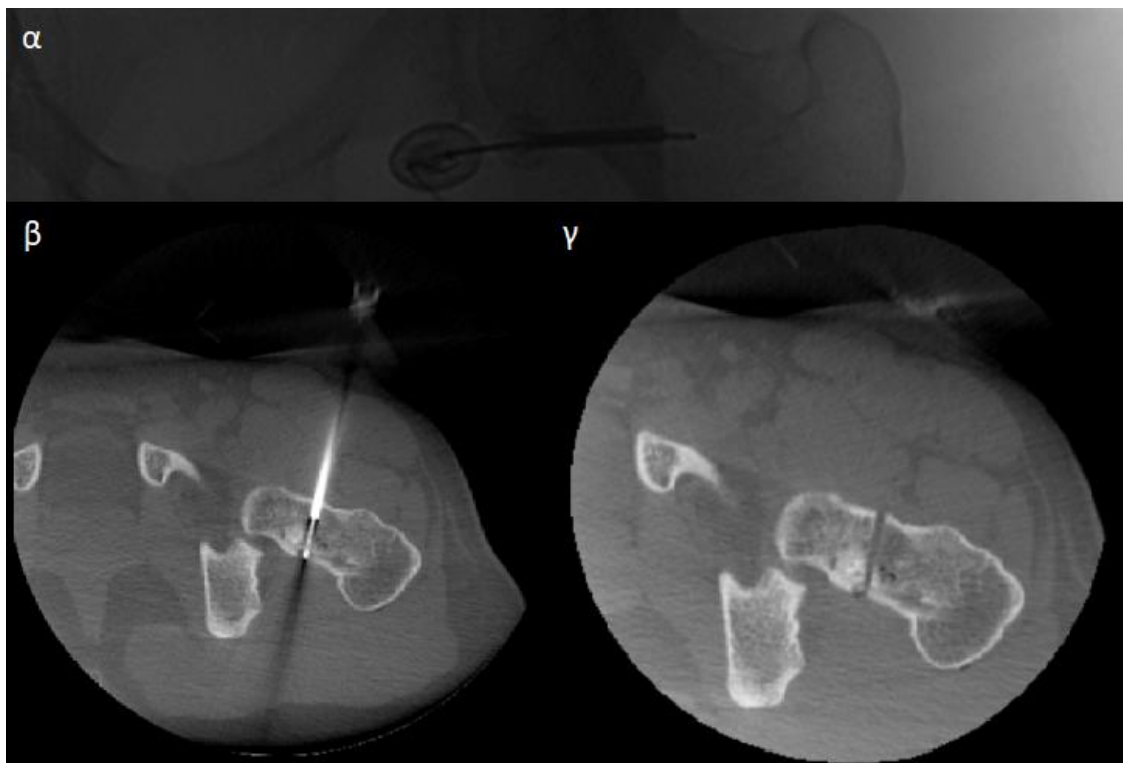
Ενδείξεις θεραπευτικής εφαρμογής της RFA αποτελούν κυρίως οστεολυτικές ή μεικτές βλάβες μικρού μεγέθους. Η κατάλυση ραδιοσυχνοτήτων έχει αποδειχθεί χρήσιμη και στη θεραπεία του οστεοειδούς οστεώματος (ΟΟ), καλοήθους όγκου ο οποίος επηρεάζει συνήθως ασθενείς 20-30 ετών και χαρακτηριστικό της είναι μία «φωλεά» (nidus) περιβαλλόμενη από σκληρωτικό οστό τυπικού μεγέθους 20 mm. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν χειρουργικές ή διαδερμικές επεμβάσεις. Λόγω του μικρού μεγέθους της φωλεάς τους, η ακριβής της αναγνώριση κατά τη χειρουργική επέμβαση συχνά δύσκολη και έτσι αφαιρείται και ένα κομμάτι του οστού, ανάλογα τη χειρουργική προσέγγιση. Έτσι κρίνεται απαραίτητη η πολυήμερη νοσηλεία. Ο θερμοκαυτηριασμός ραδιοσυχνοτήτων θεωρείται η καταλληλότερη θεραπεία για οστεοειδή οστεώματα, λόγω άμεσης επιστροφής του πάσχοντος στις καθημερινές δραστηριότητές του και απουσίας επιπλοκών [1].



Εικόνα 9 © | RFA σε ΟΟ δεξιάς κνήμης. Άνδρας 35 ετών προσήλθε στα Εξωτερικά Ιατρεία με προέχον σύμπτωμα νυχτερινό άλγος στη δεξιά κνήμη, το οποίο υποχωρούσε με τη λήψη ασπιρίνης. Μετά την κλινική εξέταση, διενεργήθηκαν ΜΤ και ΑΤ στις οποίες απεικονίστηκε αλλοίωση στον οστικό φλοιό του άνω τριτημορίου της εν λόγω κνήμης και ανάδειξη της χαρακτηριστικής εικόνας ΟΟ με τη βλάβη - φωλεά να απεικονίζεται με διαυγαστική περιφερική ζώνη και οστεοσκληρυντικό κέντρο. Αρχικά, υπό καθοδήγηση CBCT και με ομοαξονικό σύστημα βιοψίας οστού ελήφθησαν ιστοτεμάχια από τη βλάβη, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση του ΟΟ. Η βλάβη αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με εφαρμογή RFA για 6 λεπτά. α | Αρχική σάρωση για εντοπισμό της βλάβης και σχεδιασμό πορείας βελόνης (Entry Point View). β | Τοποθέτηση ηλεκτροδίου RFA. γ | Σάρωση για επιβεβαίωση της σωστής θέσης του ηλεκτροδίου στο στόχο (Progress View) - εγκάρσια και δ | οβελιαία τομή. Ο ασθενής έλαβε εξιτήριο την επομένη ελεύθερος συμπτωμάτων, επανερχόμενος στις προηγούμενες δραστηριότητές του. Στον εξαμηνιαίο επανέλεγχο παρατηρήθηκε πλήρης εξάλειψη του ΟΟ.



Εικόνα 10 © | RFA σε ΟΟ δεξιού μηριαίου σε άνδρα 23 ετών. Υπό καθοδήγηση CBCT τοποθετήθηκε βελόνα βιοψίας στη φωλεά γνωστού ΟΟ του δεξιού μηριαίου. α, γ | Τοποθέτηση του ηλεκτροδίου της RFA. Έγινε καυτηριασμός της βλάβης για 6 λεπτά. β. Στην τελική σάρωση παρατηρείται γραμμοειδής διαύγαση του οστού - δίοδος ηλεκτροδίου. δ | Τρισδιάστατη ανασύνθεση του ενσφηνωμένου στη φωλεά ηλεκτροδίου.



Εικόνα 11 © | RFA σε ΟΟ αυχένα αριστερού μηριαίου σε άνδρα 26 ετών. Υπό καθοδήγηση CBCT, με πρόσθια προσπέλαση τοποθετήθηκε βελόνα οστικής βιοψίας σε γνωστό ΟΟ. α, β | Μέσα από τη βελόνα βιοψίας τοποθετήθηκε το ηλεκτρόδιο RF με την άκρη του εντός της φωλεάς του ΟΟ. Η βλάβη καυτηριάστηκε για 11 λεπτά. γ | Η ορατή πορεία του ηλεκτροδίου μέσω της γραμμοειδούς διαύγασης του οστού.

2.5.4 RFA πνευμόνων

Οι πρώτες εφαρμογές ραδιοσυχνοτικού θερμοκαυτηριασμού σε καρκίνο του πνεύμονα έγιναν το 2000, αποτελώντας επιλογή για μη χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς με πρωτογενή αλλά και μεταστατικό NSCLC. Οι όγκοι των πνευμόνων θεωρούνται κατάλληλοι για RFA, λόγω του «oven effect» το οποίο προκαλείται από τη διαφορά αντιστάσεων μεταξύ του ενδοπαρεγχυματικού όγκου (χαμηλή) περιβαλλόμενης από αυτής του αέρα των πνευμόνων (υψηλή) δημιουργώντας έτσι ένα φαινόμενο παγίδευσης της θερμότητας στο στόχο. Επιπλέον πλεονεκτήματα της RFA σε συνδυασμό με τη CBCT συγκριτικά με τη χειρουργική αφαίρεση είναι η μειωμένη νοσηρότητα, θνησιμότητα και διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, καθώς και η διατήρηση τη λειτουργικότητας του πνεύμονα, παράγοντα ιδιαίτερα σημαντικό για ασθενείς με ΧΑΠ. Επιτυγχάνεται επίσης σημαντική μείωση του όγκου, ενισχύοντας τη δράση της χημειοθεραπείας, καθώς ο συνδυασμός RFA και χημειοθεραπείας έχει αθροιστικά αποτελέσματα. Με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα τα καρκινικά κύτταρα καθίστανται περισσότερο ευάλωτα στη θερμοκρασία, επομένως θερμοκαταλύονται επιτυχέστερα. Επιπλέον, κατά τον καυτηριασμό, καταστρέφεται το κέντρο του όγκου, περιοχή που λόγω χαμηλής αιματικής ροής δεν έχει καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία [21, 23]. Οι ασθενείς σταδίου I, IIa, IIIa ή IV οι που κρίνονται ακατάλληλοι για χειρουργείο μπορεί να είναι κατάλληλοι για RFA. Άλλες κατηγορίες είναι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν τοπική υποτροπή μετά τη χειρουργική αφαίρεση, καθώς και αυτοί με μονήρη όγκο σε προχωρημένο στάδιο και ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Άλλη ένδειξη είναι η μονήρης πνευμονική μετάσταση [23] (Πίνακας 3).

Ενδείξεις	Αντενδείξεις
NSCLC I ή IIa σταδίου για ασθενείς ακατάλληλους για χειρουργείο	Απόσταση <1cm από τραχεία, κύριους βρόγχους, οισοφάγο, καρδιά, μεσοθωρακικά αγγεία, κορυφές, διάφραγμα
NSCLC IIIa ή IV σταδίου για ασθενείς ακατάλληλους για χειρουργείο	Ενεργός πνευμονία, ατελεκτασία, αποφρακτική πνευμονίτιδα
NSCLC) IIIa ή IV σταδίου με μονήρη εστία	Προηγηθείσα πνευμονεκτομή
Πνευμονική μετάσταση με τον πρωτογενή καρκίνο ελεγχόμενο για ασθενείς ακατάλληλους για χειρουργείο	Περισσότερες από 3 εστίες στον ίδιο λοβό
Όγκος <3cm	Όγκος >3cm

Πίνακας 3 : Ενδείξεις & αντενδείξεις θερμοκαυτηριασμού με ραδιοσυχνότητες σε πνεύμονες [10].

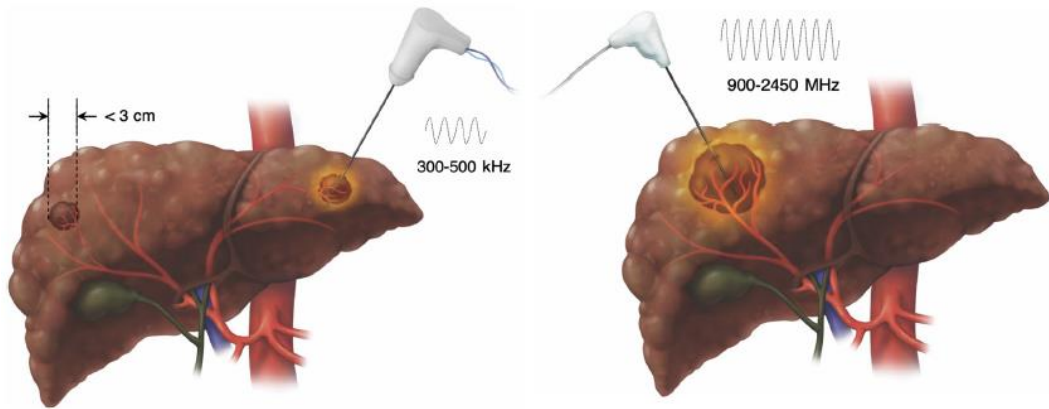
Ο καθορισμός της απόκρισης στη θεραπεία θα μπορούσε να θεωρηθεί η μεγαλύτερη πρόκληση στην RFA, αφού σε αντίθεση με το χειρουργείο, παραμένει μάζα μετά τη θεραπεία, η οποία μπορεί να είναι δύσκολο να διευκρινιστεί εάν είναι κατάλοιπο ή παραμένει κακοήθεια. Μετά τη θεραπεία ενδέχεται να υπάρξει φλεγμονή με διάρκεια έως και τρεις μήνες. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της RFA είναι η καταστροφή ενός μόνο μικρού τμήματος υγιούς πνεύμονα πέριξ του όγκου, γεγονός που αποδεικνύεται ζωτικής σημασίας για ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή σε περιπτώσεις ύπαρξης πολλαπλών εστιών στις οποίες απαιτείται η εκτομή μεγάλου τμήματος του πνεύμονα.

3. Θερμοκατάλυση με μικροκύματα (Microwave Ablation, MWA)

Η θέρμανση των ιστών με μικροκύματα έχει ξεκινήσει να διερευνάται στην κλινική πράξη με πολλές μορφές από τη δεκαετία του 1970, κυρίως για εξωτερικά εφαρμοζόμενη υπερθερμία χαμηλής θερμοκρασίας. Η ευρεία χρήση των μικροκυμάτων για τη θερμοκατάλυση των όγκων είναι πιο πρόσφατη [2].

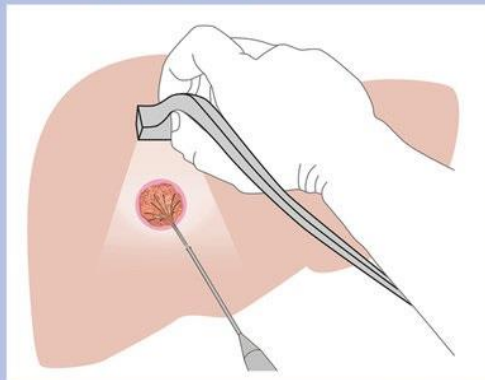
Παρόλο που η φιλοσοφία καταστροφής του όγκου – στόχου είναι κοινή με το θερμοκαυτηριασμό ραδιοσυχνοτήτων, η MWA διαθέτει το πλεονέκτημα της δυνατότητας δημιουργίας μιας ευρύτερης ζώνης καταστροφής, καθώς η απανθράκωση, ο βρασμός των ιστών και οι φυσαλίδες δεν παρεμποδίζουν τη μεταβίβαση της ενέργειας, η επιδεκτικότητα σε heat sink effect είναι χαμηλότερη και η διάδοση της θερμικής ενέργειας ταχύτερη [44].

Κατά τη διάρκεια της RFA, η ζώνη ενεργού θέρμανσης περιορίζεται σε μερικά χιλιοστά γύρω από το ενεργό ηλεκτρόδιο και ο υπόλοιπος ιστός που έχει υποστεί επεξεργασία θερμαίνεται με θερμική αγωγιμότητα. Αντίθετα, η MWA σε ορισμένες συχνότητες μπορεί να θερμάνει ιστό έως και 2 cm μακριά από την κεραία [45]. Ένα άλλο πλεονέκτημα είναι η δυνατότητα χρήσης πολλαπλών κεραιών για την ενίσχυση του αποτελέσματος της θερμοκατάλυσης, το οποίο επιτρέπει σε μεγαλύτερους ή πολυεστιακούς όγκους να αφαιρούνται ταυτόχρονα. Ωστόσο, τα συστήματα MWA χρησιμοποιούν μεγαλύτερα καλώδια. Επιπλέον, η κεραία είναι επιρρεπής σε υπερθέρμανση, γεγονός που απαιτεί έναν μηχανισμό ψύξης για την προστασία των επιφανειακών δομών κατά μήκος της [46]. Όσον αφορά τους καθυστερημένους ή έμμεσους μηχανισμούς καταστροφής του όγκου, το MWA είναι ένας ασθενής διεγέρτης τοπικής φλεγμονής.



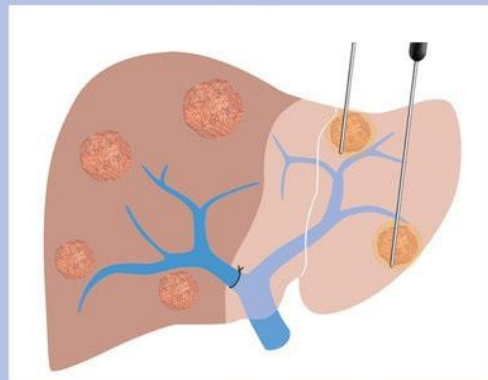
Καυτηριασμός με Θερμότητα

Ραδιοσυχνότητες (RFA)



- Ηλεκτρομαγνητική ενέργεια (375-500 KHz)
- Θερμική πήξη των πρωτεϊνών του αίματος μέσω μοριακής τριβής που προκαλείται από εναλλασσόμενο ρεύμα
- Μονή ή πολλαπλές εστίες (λιγότερες από 5 για ήπαρ και έως 3cm έκαστη)
- **Φαινόμενο απαγωγής θερμότητας των κοντινών αιμοφόρων αγγείων (Heat Sink Effect)**
- Πιθανότητα θερμικού τραυματισμού χολαγγείων ή παρακείμενων ηπατικών δομών
- Αντενδείκνυται σε ασθενείς με βηματοδότη, καθώς μπορεί να τον απορρυθμίσει

Μικροκύματα (MWA)



- Ηλεκτρομαγνητική ενέργεια (915 MHz ή 2,45 GHz)
- Θερμική πήξη των πρωτεϊνών του αίματος μέσω εκπομπής Η/Μ κυμάτων τα οποία αναδεύουν μόρια νερού στον ιστό και προκαλούν το φαινόμενο της διηλεκτρικής υστέρησης
- Μονή ή πολλαπλές εστίες (λιγότερες από 5 για ήπαρ και έως 3cm έκαστη)
- Ταχύτερη ανάπτυξη θερμότητας, μεγαλύτερος καταλυόμενος όγκος ανά εφαρμογή, λιγότερο επιρρεπής μέθοδος στο φαινόμενο απαγωγής θερμότητας από την RFA
- **Πιθανότητα θερμικού τραυματισμού χολαγγείων ή παρακείμενων ηπατικών δομών**

Εικόνα 12 | RFA vs. MWA [76]

3.1 Ενέργεια στη MWA

Ο όρος μικροκύματα περιγράφει την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια στην περιοχή από 300 MHz έως 300 GHz. Ωστόσο, για πρακτικούς λόγους, οι συσκευές κατάλυσης με μικροκύματα συνήθως λειτουργούν είτε στα 915 MHz ή στα 2,45 GHz.

Η θέρμανση με μικροκύματα παράγεται ως αποτέλεσμα διηλεκτρικής υστέρησης (περιστρεφόμενα δίπολα), η οποία διαφέρει από τον μηχανισμό θέρμανσης Joule της RFA. Όταν η ηλεκτρομαγνητική ενέργεια εφαρμόζεται στον ιστό, μέρος της ενέργειας χρησιμοποιείται για να αναγκάσει μόρια με εγγενή διπολική ροπή (π.χ. νερό) να ευθυγραμμίζονται διαρκώς με το εφαρμοζόμενο πεδίο. Αυτή η περιστροφή των μορίων αντιπροσωπεύει μια αύξηση στην κινητική ενέργεια και ως εκ τούτου, μια αύξηση στις τοπικές θερμοκρασίες των ιστών. Η ενέργεια μικροκυμάτων έχει επιδείξει αρκετά πλεονεκτήματα για την κατάλυση ιστών [47, 48].

Τα μικροκύματα διεισδύουν εύκολα μέσω βιολογικών υλικών, συμπεριλαμβανομένων αυτών με χαμηλή ηλεκτρική αγωγιμότητα, όπως οι πνεύμονες, τα οστά και ο αφυδατωμένος ή απανθρακωμένος ιστός. Κατά συνέπεια, η ισχύς μικροκυμάτων μπορεί να εφαρμόζεται συνεχώς για την παραγωγή εξαιρετικά υψηλών (>150°C) θερμοκρασιών, γεγονός που βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της κατάλυσης αυξάνοντας τη θερμική αγωγιμότητα στον περιβάλλοντα ιστό [49]. Τα μικροκύματα θερμαίνουν τον ιστό πιο αποτελεσματικά από την ενέργεια RF, δεν απαιτούν γείωση και πολλές κεραίες μπορούν να λειτουργήσουν ταυτόχρονα [50]. Η υπέρθεση των μικροκυμάτων μπορεί ακόμη και να αξιοποιηθεί για να αυξήσει την απόδοση [51 - 54].

3.2 MWA: Σχεδιασμός και Βασικές Αρχές Λειτουργίας

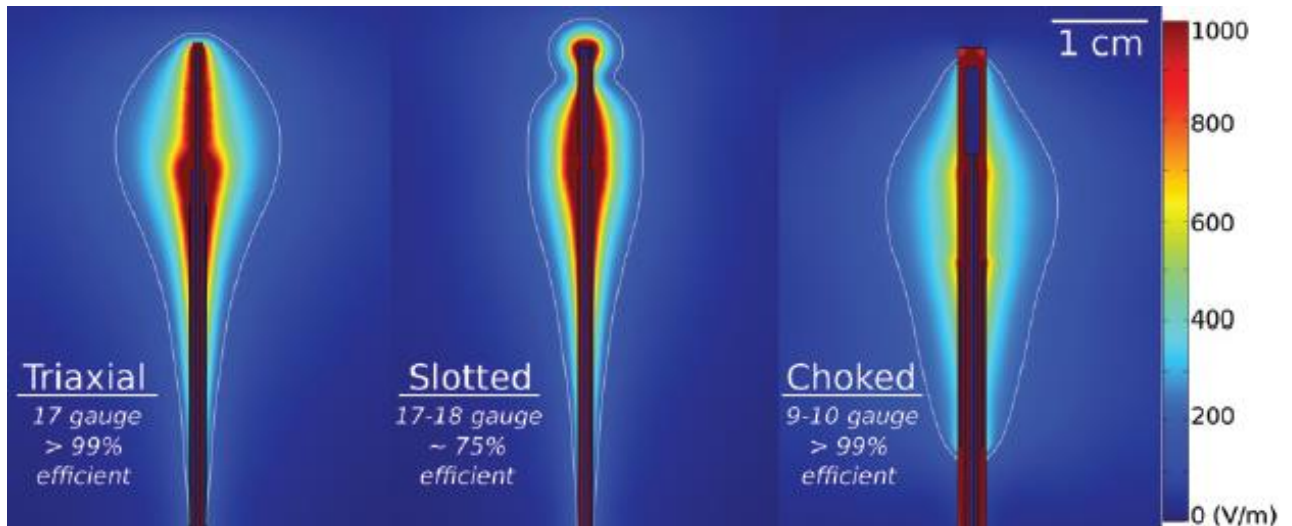
Όπως στην RFA, έτσι και η ενέργεια μικροκυμάτων μεταφέρεται στον όγκο χρησιμοποιώντας μία βελόνη - εφαρμογέα. Ωστόσο, τα μικροκύματα εξέρχονται από μια διάμεση κεραία. Εφόσον η ακτινοβολία παράγεται λόγω της γεωμετρίας της κεραίας, δεν απαιτούνται επιθέματα γείωσης και τα μειονεκτήματα που σχετίζονται με την αγωγιμότητα του ηλεκτρικού ρεύματος ελαχιστοποιούνται. Συγκεκριμένα, η ενέργεια μικροκυμάτων διαδίδεται μέσω όλων των τύπων ιστών, συμπεριλαμβανομένων των υδρατμών και του αφυδατωμένου ή αποξηραμένου ιστού εντός των ζωνών κατάλυσης. Ενώ οι ιστοί χαμηλής αγωγιμότητας παράγουν λιγότερη θερμότητα από έναν ιστό υψηλότερης αγωγιμότητας κάτω από το ίδιο εφαρμοσμένο πεδίο, η ενέργεια θα διαδοθεί μέσω αυτών των ιστών με λιγότερη εξασθένηση. Διάδοση και εξασθένηση έχουν αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση [2].

Από την άλλη πλευρά, η ενέργεια μικροκυμάτων είναι εγγενώς πιο δύσκολο να διανεμηθεί από την ενέργεια RF. Τα μικροκύματα πρέπει να μεταφέρονται σε κυματοδηγούς, όπως το ομοαξονικό καλώδιο, τα οποία είναι συνήθως πιο δυσκίνητα από τα μικρά καλώδια που χρησιμοποιούνται για την τροφοδοσία ενέργειας στα ηλεκτρόδια ραδιοσυχνότητων και είναι επιρρεπή σε θέρμανση όταν μεταφέρουν μεγάλες ποσότητες ενέργειας. Είναι ευρέως γνωστό ότι οι υψηλότερες ισχύες μικροκυμάτων αυξάνουν το μέγεθος της ζώνης κατάλυσης, αλλά η υπερβολική ισχύς στον άξονα της κεραίας μπορεί να οδηγήσει σε ακούσιους τραυματισμούς σε άλλους ιστούς, όπως το δέρμα [47, 55]. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η προσθήκη ενός χιτωνίου ψύξης γύρω από την κεραία μπορεί να μειώσει τη θέρμανση του καλωδίου και να εξαλείψει τα εγκαύματα του δέρματος ενώ αυξάνει αποτελεσματικά την ποσότητα ισχύος που μπορεί να παραδοθεί με ασφάλεια στον όγκο [56].

Η πηγή ενέργειας μικροκυμάτων μπορεί να βασίζεται είτε σε συσκευές στερεάς κατάστασης είτε σε συσκευές κενού και η ισχύς διανέμεται μέσω ομοαξονικών καλωδίων στην κεραία εφαρμογής [58]. Η κεραία αποτελείται από λαβή, άξονα και ακτινοβολία. Το τμήμα ακτινοβολίας έχει λάβει τη μεγαλύτερη προσοχή στη βιβλιογραφία, με δεκάδες σχέδια να έχουν περιγραφεί [57]. Όλα τα σχέδια κεραιών στοχεύουν στην επίτευξη των ίδιων δύο στόχων: 1) αποτελεσματική ακτινοβολία στον περιβάλλοντα ιστό για τη μεγιστοποίηση της παροχής ενέργειας και 2) έλεγχο του μοτίβου ακτινοβολίας για την παραγωγή της επιθυμητής γεωμετρίας της ζώνης κατάλυσης.

Ο σκοπός της κεραίας είναι η σύζευξη ενέργειας από το καλώδιο τροφοδοσίας στον ιστό. Τα σχέδια των κεραιών ποικίλλουν και συχνά απαιτούνται αντισταθμίσεις μεταξύ της απόδοσης, του μεγέθους και του μοτίβου θέρμανσης της κεραίας [58] (Εικ). Οι ιδιότητες της κεραίας, όπως η απόδοση και το μοτίβο θέρμανσης, ελέγχονται κυρίως από τις ιδιότητες του περιβάλλοντος ιστού και τη γεωμετρία της κεραίας. Τα κοινά σχέδια περιλαμβάνουν μονοπολικές, διπολικές, τριαξονικές, με αποπνικτήρα και με σχισμή κεραίες. Οι περισσότερες κεραίες χρησιμοποιούν ίσιο σχέδιο που μοιάζει με βελόνα, αν και έχουν αναφερθεί επίσης αναπτυσσόμενοι βρόχοι [59].

Τα περισσότερα από αυτά τα συστήματα λειτουργούν στα 2,45 GHz και χρησιμοποιούν μονοπολικές, διπολικές ή ομοαξονικές κεραίες με σχισμή για απόδοση έως και 60 W. Πρόσφατα, έχουν περιγραφεί συστήματα 915 MHz και υδρόψυκτα, τα οποία φαίνεται να αποδίδουν έως και 80 W και δημιουργούν μεγαλύτερες ζώνες κατάλυσης σε σχέση με τα προηγούμενα συστήματα [60].



Εικόνα 13 | Οι εικόνες δείχνουν μοτίβα ηλεκτρικού πεδίου που περιβάλλουν τρεις τύπους κεραιών μικροκυμάτων με βάση το μέγεθος κεραίας και την απόδοση ισχύος τους: τριαξονική, με μονή σχισμή (Slotted) και με αποπνικτήρα (Choked). Η κατανομή ενέργειας, σε βολτ ανά μέτρο, έχει χρωματική κωδικοποίηση για προσομοιώσεις στα 2,45 GHz και ισχύ εισόδου 50 W σε φυσιολογικό ηπατικό ιστό. Οι εικόνες δείχνουν την ισορροπία μεταξύ του μεγέθους της κεραίας, της απόδοσης και του μοτίβου θέρμανσης. Για παράδειγμα, η θέρμανση μπορεί να περιοριστεί τοπικά στο απομακρυσμένο άκρο της κεραίας με την προσθήκη ενός πηνίου πνιγμού με «κόστος» αυξημένη διεισδυτικότητα (9 - 10 gauge, ακατάλληλη για διαδερμική εφαρμογή). Μπορούν επίσης να δημιουργηθούν λεπτότερες κεραιές, αλλά συνήθως θυσιάζουν την αποδοτικότητα (π.χ. κεραία μονής σχισμής) [57].

Μία από τις πρώτες δυσκολίες με την κατάλυση με μικροκύματα ήταν η αδυναμία ελέγχου της θέρμανσης κατά μήκος του εγγύς τμήματος της κεραίας, με αποτέλεσμα καυτηριασμένες ζώνες σε σχήμα σταγόνας. Ομοίως, τα ομοαξονικά καλώδια μικρής διαμέτρου που αποτελούν την κεραία μπορεί να υπερθερμανθούν και να καταστραφούν κατά την παροχή υψηλής ισχύος μικροκυμάτων ($> \sim 30$ W). Τα καλώδια υπερθέρμανσης οδηγούν σε υπερβολικές θερμοκρασίες κατά μήκος του άξονα της κεραίας και δυνητικά επικίνδυνες επιπλοκές, όπως συρίγγια. Τα μεγαλύτερα καλώδια (διάμετρος > 3 mm) που χειρίζονται υψηλές ισχύες χωρίς υπερθέρμανση δεν είναι κατάλληλα για διαδερμική εφαρμογή. Μια λύση σε αυτό το πρόβλημα είναι ο περιορισμός της ισχύος και του χρόνου που εφαρμόζεται από την κεραία. Οι πρώιμες κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν αυτή την τεχνική ήταν σε θέση να μετριάσουν τις επιπλοκές, αλλά με προβλέψιμους

περιορισμούς στο μέγεθος και την αποτελεσματικότητα της κατάλυσης για κοινούς όγκους. Μια πιο πρόσφατη λύση είναι η ψύξη της κεραίας χρησιμοποιώντας είτε νερό είτε κρυογονική διαστολή αερίου. Με την αποτελεσματική ψύξη, είναι πλέον δυνατή η παροχή ισχύος άνω των 200 W μέσω κεραιών διαμέτρου 1,5 mm. Ως αποτέλεσμα, τα μικροκύματα μπορούν να δημιουργήσουν μεγάλες ζώνες κατάλυσης (διάμετρος άνω των 4 cm) σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα (10 λεπτά ή λιγότερο) [2].

Η MWA μπορεί να είναι η φυσική εξέλιξη της κατάλυσης με ραδιοσυχνότητες. Δεδομένου ότι η διάδοση ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων δεν περιορίζεται από αποξηραμένους ιστούς, υδρατμούς ή ιστούς χαμηλής περιεκτικότητας σε νερό, η αφαίρεση με μικροκύματα μπορεί να είναι μια πιο αποτελεσματική μέθοδος για όγκους στον πνεύμονα, τα οστά ή τις κυστικές βλάβες. Τα μικροκύματα φαίνονται επίσης ικανά να δημιουργήσουν μεγαλύτερες ζώνες κατάλυσης σε λιγότερο χρόνο από το RF, καθιστώντας τα ελκυστικά για τις διαδικασίες για τις οποίες η αφαίρεση με RF έχει γίνει πιο συμβατική (ήπαρ, νεφρός και καλοήθεις όγκοι των οστών).

3.3 Εφαρμογή της MWA σε διάφορες περιπτώσεις καρκίνου

3.3.1 MWA ήπατος

Η MWA έχει σημαντική εφαρμογή σε ανεγχείρητους ηπατικούς όγκους (ΗΚΚ ή τοπικές μεταστάσεις έως 3 cm). Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται σαν μονοθεραπεία σε μικρά ΗΚΚ, όταν το μέγεθός τους δεν ξεπερνά τα 2 cm. Οι προϋποθέσεις που πρέπει να πληρούνται είναι η ύπαρξη μονήρους εστίας μικρότερης των 5 cm ή μέχρι 3 μικρότερες των 3 cm η καθεμία, απουσία κακοήθους θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας καθώς και απουσία εξωηπατικής νόσου. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως παρηγορητική θεραπεία για βλάβες με διάμετρο μεγαλύτερη των 5 cm. Μελέτες υποστηρίζουν ότι αν δεν επιτευχθούν τα ασφαλή όρια του θερμοκαυτηριασμού, μπορεί να επιταχυνθεί η υποτροπή και η δημιουργία μετάστασης. Αυτό οφείλεται στο ότι η MWA μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία ζώνης μετάπτωσης μεταξύ υγιούς ηπατικού ιστού και πηκτικής νέκρωσης όπου η λίμναση του αίματος και η θρόμβωση εκθέτουν τα εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα σε περιβάλλον υποξίας. Τα υποξικά αυτά ΗΚΚ κύτταρα εμφανίζουν αλλαγές όπως ενίσχυση της διηθητικής μεταστατικής και χημειοανθεκτικής τους ικανότητας όπως και μεσεγγυματικά χαρακτηριστικά [78].

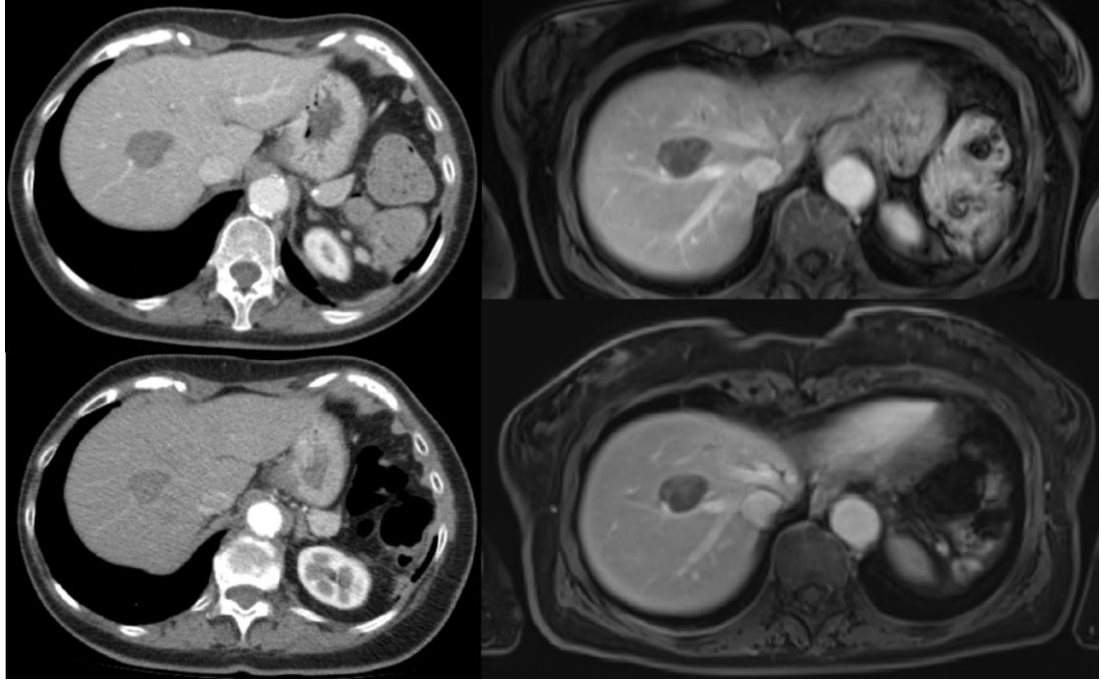
Αντενδείξεις αποτελούν η προχωρημένη κίρρωση (Child-Pugh B9 score ή υψηλότερο), μεγάλοι και/ή πολυεστιακοί όγκοι, αγγειακή διήθηση (θρόμβωση πυλαίας φλέβας), διηθητική μορφολογία όγκου, ανατομικά παραπλήσια θέση του όγκου με δομές που δεν είναι ανθεκτικές σε θερμική βλάβη, αιμορραγική διάθεση και ενεργός λοίμωξη.

Επιπλοκές μετά από MWA περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, αυτοπεριοριζόμενο ενδοπεριτοναϊκό και υποκάψιο αιμάτωμα (<2%), λοίμωξη - σχηματισμός ενδοηπατικού

αποστήματος (αυξημένη πιθανότητα σε ασθενείς διαβητικούς και με χολοεντερική αναστόμωση), δεκατική πυρετική κίνηση που μπορεί να κρατήσει έως και 3 εβδομάδες, πλευριτικές συλλογές, πνευμοθώρακας (κυρίως για MWA στα τμήματα 7 και 8 του ήπατος, αρτηριοπυλαία shunts, τοπική εμφύτευση καρκινικών κυττάρων στην πορεία της βελόνας (σπάνια) και θερμική βλάβη σε γειτονικές δομές (χοληφόρα, χοληδόχος κύστη, έντερο, διάφραγμα, αγγειακές δομές). Τοπικές υποτροπές εμφανίζονται συνήθως στον επανέλεγχο εντός του πρώτου έτους post MWA.



Εικόνα 14 © | MWA σε ηπατική μετάσταση σε γυναίκα 74 ετών. α | Λήψη CBCT για καθορισμό στόχου (γαλάζια περιγεγραμμένη περιοχή). β | Η βλάβη καυτηριάστηκε για 8 λεπτά. γ | Εγκάρσιες και δ | Στεφανιαίες τομές μετά την MWA, CBCT με χορήγηση σκιαγραφικού. Στο συγκεκριμένο περιστατικό επιλέχθηκε MWA αντί RFA λόγω της εγγύτητας του όγκου σε ηπατικά αγγεία.



Εικόνα 15 © | Follow up στην ίδια ασθενή με ΑΤ και ΜΤ, 7 μήνες (επάνω) και 1 χρόνο (κάτω) μετά την ΜWA. Η βλάβη φαίνεται υπόπυκνη στην ΑΤ και με χαμηλό σήμα και έλλειψη ενίσχυσης στην T1 ακολουθία της ΜΤ, υποδηλώνοντας νέκρωση.

3.3.2 MWA πνευμόνων

Εφαρμογή της MWA σε πνεύμονες πραγματοποιείται κυρίως σε πρώιμο (stage I/II) πρωτοπαθές μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς μεταστατικούς λεμφαδένες σε μη χειρουργήσιμους ασθενείς και σε πνευμονικές μεταστάσεις παρηγορητικά. Σε όγκους με μέγεθος >3 cm καθώς και σε όγκους κοντά σε αγγεία και βρόγχους η MWA υπερτερεί συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους θερμοκαυτηριασμού, λόγω μικρότερης πιθανότητας heat sink effect.

Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν προηγούμενη πνευμονεκτομή, μονήρης λειτουργικός πνεύμονας, προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο των 12 μηνών, ενεργός πνευμονία, σημαντική πνευμονική υπέρταση (>40 mmHg) καθώς και κακή πνευμονική λειτουργία.

3.3.3 MWA στα οστά

Ενδείξεις για MWA σε οστά αποτελούν οι μεταστατικές οστικές βλάβες προς μείωση του καρκινικού φορτίου προεγχειρητικά, ή σε περίπτωση που η RFA δεν είναι εφικτή λόγω της μικρής απόστασης της βλάβης από σημαντικές δομές. Σε αντίθεση με την RFA, η MWA χρησιμοποιείται για την κατάλυση οστεοβλαστικών βλαβών μέχρι και 5 cm. Επίσης, ενδείκνυται για θεραπεία οστικής μετάστασης με υψηλή πιθανότητα παθολογικού κατάγματος, παρηγορητική θεραπεία επώδυνων οστικών μεταστάσεων και θεραπεία συμπτωματικών οστεοειδών οστεωμάτων.

Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν οι βλάβες σε οστά του καρπού ή της ΣΣ και απόσταση <1cm από σημαντικές δομές, η σήψη ή λοιμώξεις μαλακών μορίων και η αιμορραγική διάθεση μιας βλάβης.

4. Cryoablation - Κρυοκατάλυση

Ο σύγχρονος εξοπλισμός κρυοκατάλυσης χρησιμοποιεί κοινές τεχνικές ψύξης. Τα περισσότερα συστήματα εκμεταλλεύονται το φαινόμενο Joule - Thomson με αργό ως ψυκτικό μέσο. Καθώς το αέριο αργό διαστέλλεται στην άκρη του κρυοανιχνευτή (cryoprobe), δημιουργεί μια αρνητική πηγή θερμότητας που ψύχει τον παρακείμενο ιστό στους -160 °C περίπου. Η υπόλοιπη ζώνη αφαίρεσης αναπτύσσεται μέσω θερμικής αγωγιμότητας, με τη θανατηφόρα ισόθερμη να βρίσκεται 4 - 10 mm στο εσωτερικό της άκρης της ορατής «σφαίρας» πάγου (Εικόνα 16).

Υπάρχουν πολλά πρωτόκολλα για το CRA, ανάλογα με το όργανο, με το πιο συνηθισμένο να είναι δύο δεκάλεπτοι κύκλοι ψύξης με δεκάλεπτο κύκλο απόψυξης ενδιάμεσα. Ο συνολικός χρόνος θεραπείας είναι περίπου 40 λεπτά. Για μερικά περιστατικά κρίνεται απαραίτητος ένας δεύτερος κύκλος θεραπείας με στόχο την αποφυγή τοπικής υποτροπής. Οι κύκλοι κατάψυξης - απόψυξης επιτυγχάνουν την καταστροφή της δομής της κυτταρικής μεμβράνης στον ιστό - στόχο με τις θερμοκρασίες να κυμαίνονται μεταξύ -20 °C έως -40 °C. Αφού προηγηθεί τοπική αναισθησία, εισάγονται στον ασθενή διαδερμικά βελόνες το μέγεθος των οποίων εξαρτάται από το σημείο θεραπείας. Η βελόνα ή ο συνδυασμός βελόνων, σχηματίζει παγοκρυστάλλους διαφορετικών διαστάσεων παγοκρύσταλλο στα άκρα τους. Στόχος της CRA είναι η εστία να υπερκαλυφθεί με τη δημιουργία σφαίρας πάγου μέχρι και 10% επιπλέον ως περιθώριο ασφαλείας.

Η ζώνη κατάλυσης που παράγεται από έναν κρυοανιχνευτή είναι αντιστρόφως ανάλογη της διαμέτρου του. Επιπλέον, οι κρυοανιχνευτές μικρής διαμέτρου παράγουν ασθενέστερη απαγωγή θερμότητας από τους μεγαλύτερους, λόγω της μικρότερης πτώσης πίεσης και των περιορισμών στη ροή του αερίου. Οι εναλλακτικές τεχνικές ψύξης

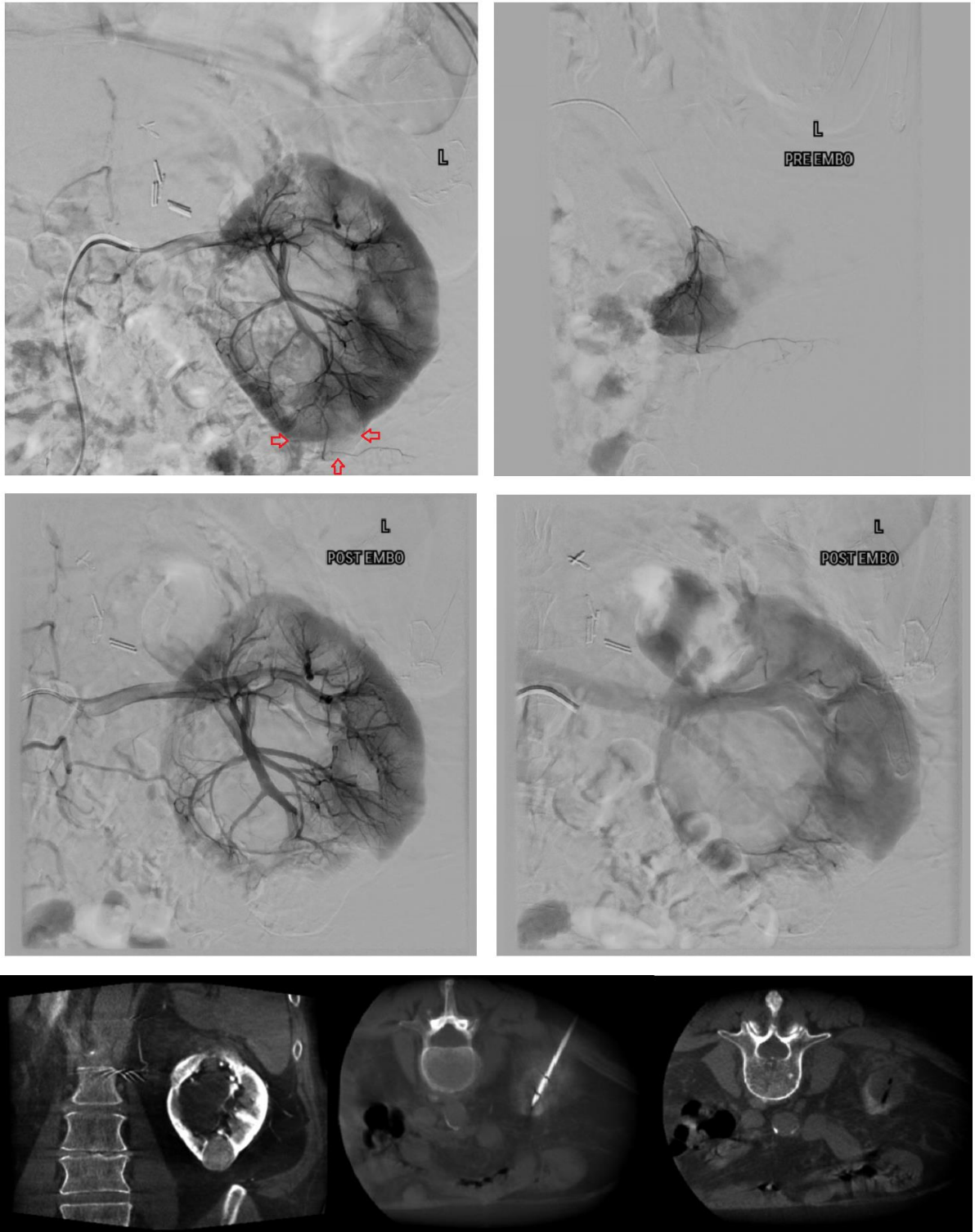
περιλαμβάνουν αέρια που συγκρατούνται κοντά στο κρίσιμο σημείο. Πολλά αέρια, όπως το άζωτο, έχουν αξιοσημείωτα αυξημένη θερμική ικανότητα η οποία δημιουργεί μεγαλύτερη απαγωγή θερμότητας. Δεδομένου ότι το υλικό βρίσκεται στο σημείο του στόχου, έχει το ιξώδες ενός αερίου και είναι ευκολότερο να μετακινηθεί μέσω κρυσταλλικών μικρής διαμέτρου. Ωστόσο, ο έλεγχος του αερίου στο κρίσιμο σημείο μπορεί να αποτελεί τεχνική πρόκληση και για αυτό το λόγο τα συστήματα με αυτήν την τεχνολογία δεν είναι ακόμη ευρέως διαθέσιμα [2].

Τα κύρια πλεονεκτήματα της κρυοκατάλυσης σε σχέση με τις άλλες μεθόδους θερμοκαυτηριασμού είναι η αυξημένη ορατότητα στην απεικόνιση λόγω σχηματισμού μιας σφαίρας πάγου με αποτέλεσμα τον έλεγχο της ζώνης θεραπείας, η ελάττωση του πόνου λόγω του αναλγητικού αποτελέσματος του πάγου, η δυνατότητα αντιμετώπισης πολλαπλών όγκων ακόμα και όταν βρίσκονται πλησίον κρίσιμων δομών ή αγγείων (απουσία heat-sink effect) και η μικρότερη βλάβη στην αρχιτεκτονική των ιστών. Η διαδικασία κρυοκατάλυσης αφήνει τις δομές του κολλαγόνου σε μεγάλο βαθμό ανέπαφες, επιτρέποντας δυνητικά ταχύτερη και πληρέστερη επούλωση των ιστών [14]. Ωστόσο, η κρυοκατάλυση δεν ενδείκνυται για ορισμένους τύπους καρκίνου. Επίσης, δεν παρέχει αποτέλεσμα καυτηρίασης, επομένως η ταχεία εισαγωγή κυτταρικού περιεχομένου στην κυκλοφορία του αίματος μετά την απόψυξη μπορεί να οδηγήσει σε μια επικίνδυνη απόκριση γνωστή ως cryoshock (υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια, πολυοργανική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη) [15]. Για το λόγο αυτό, δεν χρησιμοποιείται τυπικά για τη θεραπεία όγκων σε ασθενείς με κίρρωση ή με φτωχούς παράγοντες πήξης. Επιπλέον, ενώ η σφαίρα πάγου είναι εύκολα ορατή, η θανατηφόρα ζώνη μέσα της δεν είναι ξεκάθαρη στην απεικόνιση. Τέλος, οι δεξαμενές αερίου που απαιτούνται για την αποθήκευση του κρυογόνου δεν είναι πάντα ευρέως διαθέσιμες και το μέγεθός τους μπορεί να κάνει τα

συστήματα κρυοκατάλυσης πιο δυσκίνητα από τα συστήματα καυτηριασμού. Ωστόσο, καθίσταται σαφές ότι η κρυοκατάλυση έχει εξέχοντα ρόλο στο οπλοστάσιο του θερμοκαυτηριασμού όγκων, κυρίως RCC.

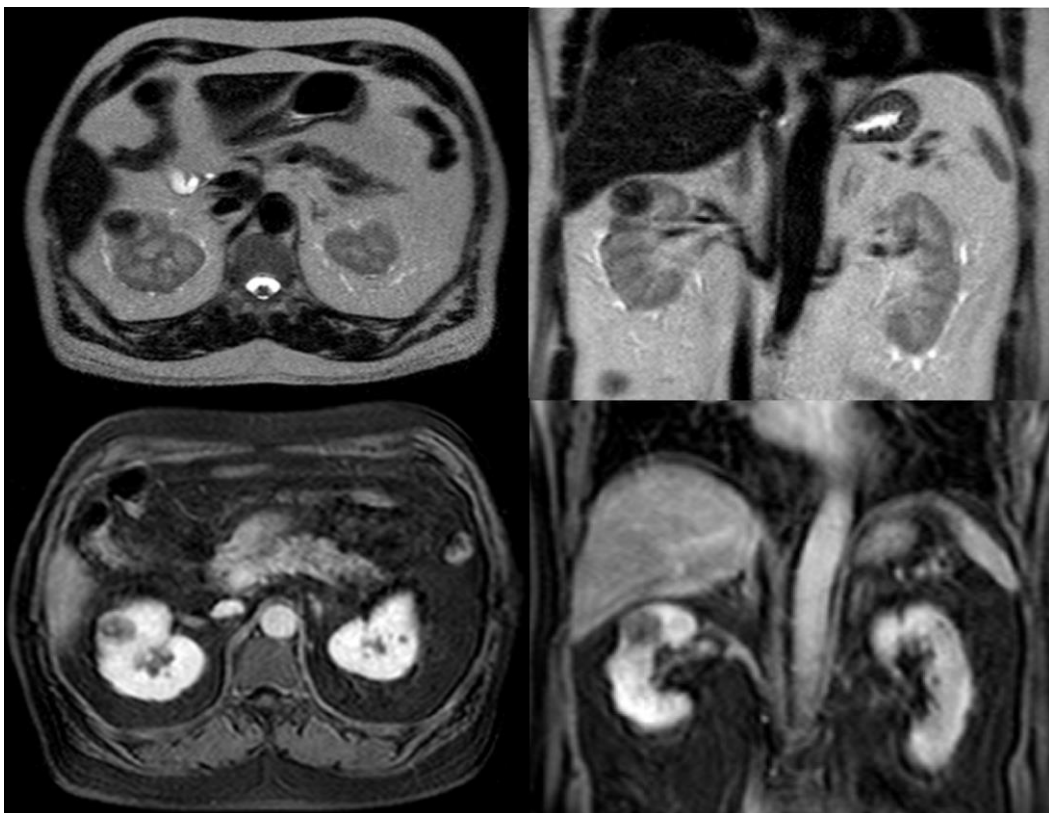
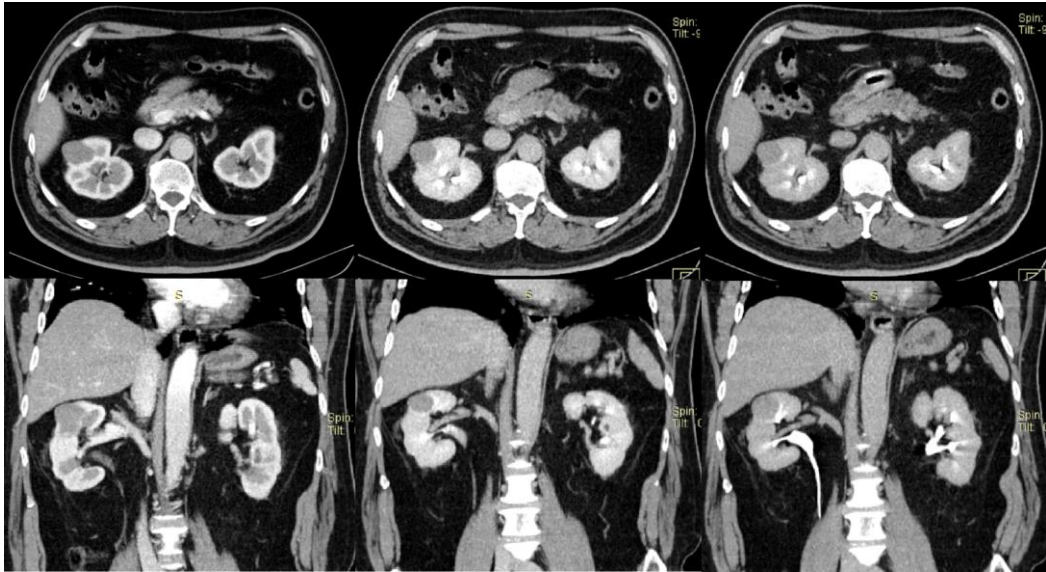


Εικόνα 16 © | Διαδικασία Cryoablation. *Επάνω* | Σχηματισμός παγοκρυστάλλου. Πριν τη διαδικασία, το σύστημα απαιτεί δοκιμή σχηματισμού της «σφαίρας» πάγου έξω από το σώμα του ασθενούς. *Κάτω* | Μετά την τοποθέτηση του cryo-probe γίνεται λήψη CBCT προς επιβεβαίωση της θέσης, καθώς και μετά το πέρας της κρυοκατάλυσης προς αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και τον έλεγχο για πιθανό τραυματισμό των παρακείμενων δομών.

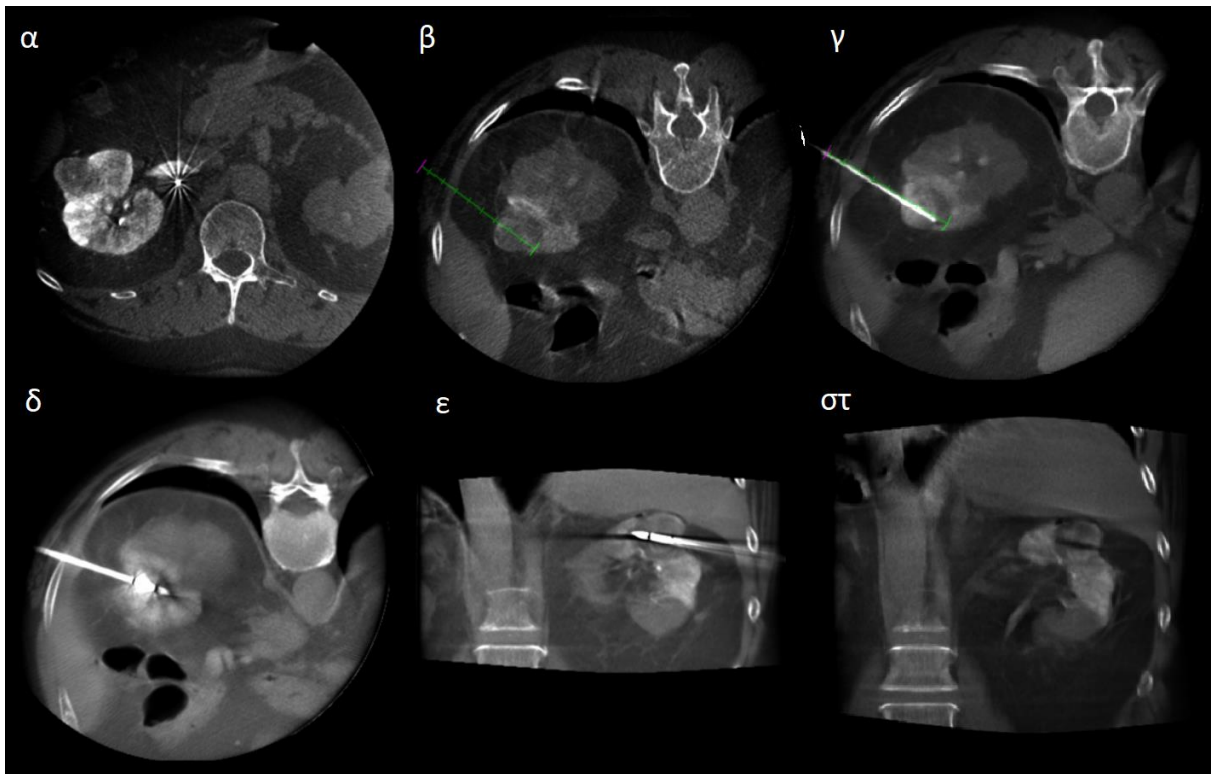
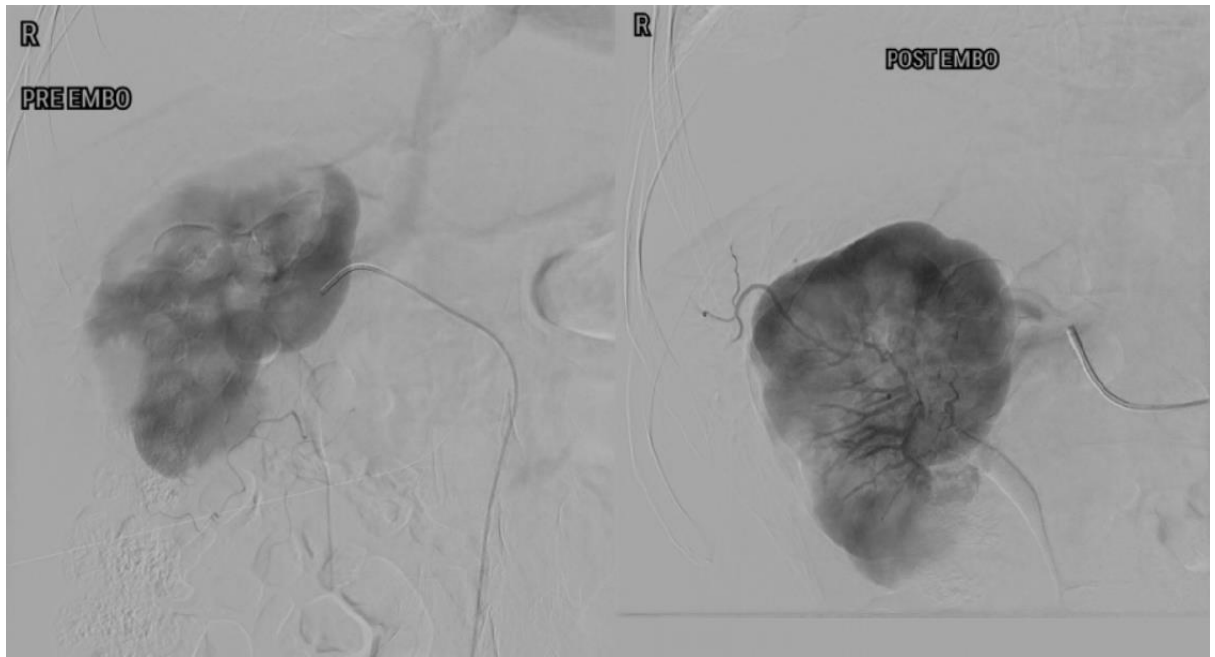


Εικόνα 17 © | Θεραπευτικός συνδυασμός εμβολισμού και cryoablation σε όγκο κάτω πόλου αριστερού νεφρού σε άνδρα 74 ετών. Υπό u/s καθοδήγηση παρακεντήθηκε η δεξιά κοινή μηριαία αρτηρία και διενεργήθηκε καθετηριασμός δεξιάς και αριστερής νεφρικής αρτηρίας. Ακολούθησε εκλεκτικός καθετηριασμός των τροφοφόρων αγγείων του όγκου και έγχυση εμβολικού παράγοντα (σωματίδια contour 45 - 150μm). Στις τελικές αγγειογραφίες αναδεικνύεται διακοπή της αιμάτωσης στην περιοχή του όγκου και του κάτω πόλου του αριστερού νεφρού. Αφού έγινε αιμόσταση, ακολούθησε τοποθέτηση του κρυοανιχνευτή

και ψύξη του όγκου για 15 λεπτά. Στην τελική CBCT αναδεικνύεται υπόπυκνη περιοχή στη θέση του εν λόγω όγκου.



Εικόνα 18 © | Εγκάρσιες και στεφανιαίες τομές AT (επάνω), στις οποίες παρατηρείται συμπαγόμενη αλλοίωση στο φλοιό του δεξιού νεφρού χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή στην ενίσχυσή της στις φάσεις μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικής ουσίας, εικόνα συμβατή με θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Η ίδια βλάβη σε MT (κάτω) όπου εμφανίζεται με χαμηλό σήμα σε ακολουθία T2 και T1 μετά από χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας.



Εικόνα 19 © | Στον ίδιο ασθενή πραγματοποιήθηκε θεραπευτικός συνδυασμός εμβολισμού και cryoablation. Κατόπιν παρακέντησης της δεξιάς κοινής μηριαίας, καθετηριάστηκε η κοιλιακή αορτή και η δεξιά νεφρική αρτηρία. Κατά τις εγχύσεις σε αυτήν, αναδείχθηκαν οι κλάδοι που αρδεύουν τον γνωστό από ΑΤ και ΜΤ όγκο στον άνω πόλο του δεξιού νεφρού. Ακολούθησε καθετηριασμός των τροφοφόρων κλάδων με μικροκαθετήρα και έγχυση σωματιδίων 300μm πολυβυνλικής αλκοόλης. Στις τελικές αγγειογραφίες δεν αναδείχθηκε αιμάτωση του όγκου. α | Μετά την αιμόσταση, πραγματοποιήθηκε CBCT με χορήγηση σκιαγραφικού, β | σχεδιασμός της πορείας της βελόνης στον όγκο, γ | δεύτερη σάρωση

CBCT προς επιβεβαίωση της σωστής τοποθέτησης του κρυοανιχνευτή, δ | τρίτη σάρωση (εγκάρσια τομή) και ε | (στεφανιαία τομή) κατά τη διάρκεια της κρυοπηξίας, η οποία κράτησε 12 λεπτά και στ | τελική σάρωση προς αξιολόγηση του αποτελέσματος και ελέγχου ακεραιότητας των παρακείμενων δομών, όπου δεν αναδεικνύονται επιπλοκές και το αποτέλεσμα κρίνεται ικανοποιητικό με υπόπυκνη απεικόνιση του εν λόγω όγκου.

5. Η CBCT στην επεμβατική ογκολογία

Εκτός από ακτινοσκόπηση και αφαιρετική αγγειογραφία, τα περισσότερα σύγχρονα αγγειογραφικά συστήματα παρέχουν τη δυνατότητα χρήσης CBCT.

Ένας από τους βασικούς παράγοντες στις διαδικασίες της επεμβατικής ογκολογίας είναι η ικανότητα απεικόνισης και κατανόησης της ακριβούς φύσης και θέσης της βλάβης. Η απεικόνιση είναι επίσης σημαντική μετά τη θεραπεία, καθώς βοηθά στην αξιολόγηση του άμεσου αποτελέσματός της και στον έλεγχο πιθανότητας παράλειψης τμημάτων του όγκου. Το λογισμικό που χρησιμοποιείται στη CBCT συμβάλλει στην απεικόνιση, παρέχοντας υποστήριξη δεδομένων ΥΤ και ΜΤ, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αναφορά και σύγκριση, διπλή προβολή, η οποία επιτρέπει τη σύγκριση διαφορετικών συνόλων δεδομένων (πριν και μετά τη διαδικασία) σε παράθεση, ενώ παρέχει και τη δυνατότητα επιπροβολής διάφορων συνόλων δεδομένων για βέλτιστη απεικόνιση του όγκου και των τροφοφόρων του αγγείων ταυτόχρονα.

Υπάρχει πληθώρα πρωτοκόλλων κατά τα οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί CBCT και μετά από ενδαγγειακή χορήγηση σκιαγραφικού είτε μέσω καθετήρα που τοποθετείται σε αγγείο ενδιαφέροντος (π.χ. για ήπαρ: κοιλιακή αρτηρία, άνω μεσεντέριος αρτηρία, κοινή ηπατική αρτηρία, εκλεκτικά στη δεξιά ή αριστερή ηπατική αρτηρία, φρενική αρτηρία κλπ.) ή σε περιφερικές φλέβες, για την ανάδειξη όγκων, αγγείων ή παρεγχύματος. Όπως στη συμβατική ΥΤ έτσι και στη CBCT, τα πρωτόκολλα διαφέρουν ανάλογα τη διάρκεια, την ταχύτητα περιστροφής του βραχίονα, την καθυστέρηση μεταξύ της χορήγησης σκιαγραφικού και τη λήψη της CBCT κλπ. Δίνεται επίσης δυνατότητα τρισδιάστατης ανασύνθεσης, καθώς και υπέρθεσης των τομών CBCT σε ακτινοσκοπικές ή αγγειογραφικές εικόνες, επιτυγχάνοντας έτσι μια εικονική τρισδιάστατη χαρτογράφηση (roadmapping). Ο

βέλτιστος συνδυασμός παραμέτρων καθορίζεται ανάλογα την πληροφορία που χρειάζεται να απεικονιστεί.

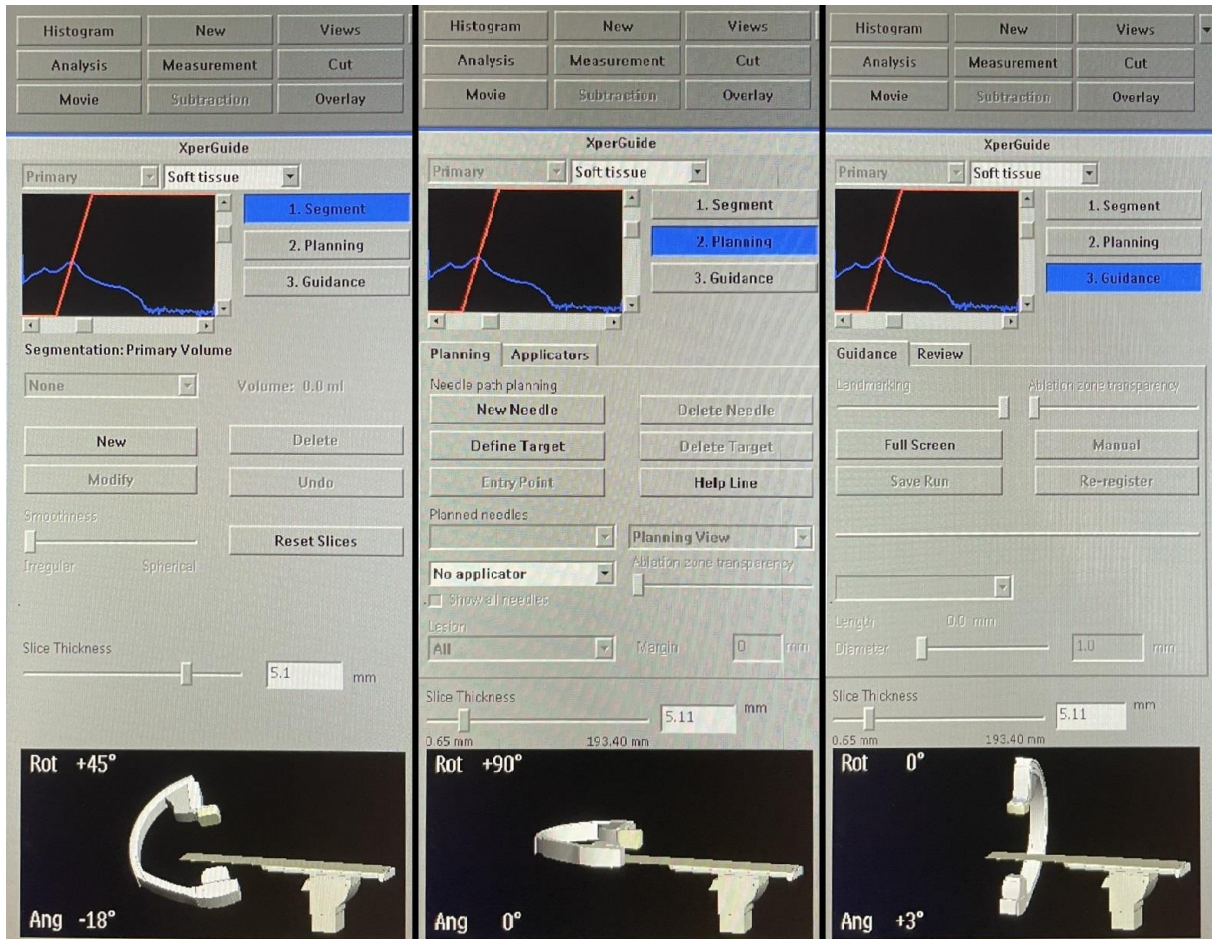
5.1 Περιορισμοί CBCT

Όπως στη συμβατική ΥΤ, έτσι και στη CBCT υπάρχουν τεχνικά σφάλματα λόγω θορύβου, σκέδασης, φαινομένου μερικού όγκου, σκλήρυνσης δέσμης και truncation/ring artifacts. Ο κύριος περιορισμός της CBCT ωστόσο είναι το περιορισμένο FOV σε σύγκριση με την ΥΤ. Για παράδειγμα, σε σάρωση ήπατος, υπάρχει πιθανότητα να μη μπορεί να απεικονιστεί ολόκληρο. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν ο όγκος - στόχος εντοπίζεται στην περιφέρεια του ήπατος ή σε παχύσαρκους ασθενείς. Σε αυτή την περίπτωση, ο ασθενής τοποθετείται σε έκκεντρη θέση. Επίσης, τα χέρια του ασθενή σηκώνονται πάνω από το κεφάλι του/της, για βέλτιστη περιστροφή του βραχίονα και για περιορισμό της σκέδασης. Σε κάθε περίπτωση, εκτελείται μια δοκιμαστική περιστροφή γύρω από τον ασθενή πριν από τη λήψη για να επιβεβαιωθεί ότι ο βραχίονας δεν θα συναντήσει κάποιο εμπόδιο στην τροχιά του κατά τη σάρωση.

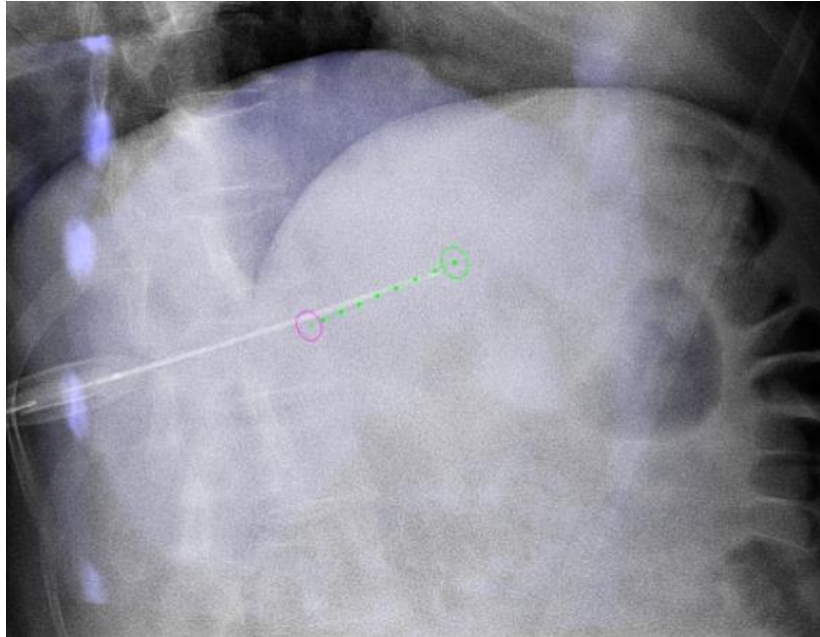
5.2 Σχεδιασμός

Το ειδικό λογισμικό βοηθά να οδηγηθεί η βελόνα προς μία βλάβη, χρησιμοποιώντας μια CBCT σάρωση επικαλυμμένη με ζωντανές ακτινοσκοπικές εικόνες. Η διαδικασία στόχευσης αποτελείται από τα ακόλουθα βήματα ροής εργασιών:

- **Segmentation (Κατάτμηση):** Κατάτμηση μιας βλάβης.
- **Planning (Σχεδιασμός):** Σχεδιασμός της διαδρομής της βελόνης.
- **Guidance (Καθοδήγηση):** Καθοδήγηση της βελόνης με τη CBCT σάρωση να επικαλύπτει τις real-time ακτινοσκοπικές εικόνες.



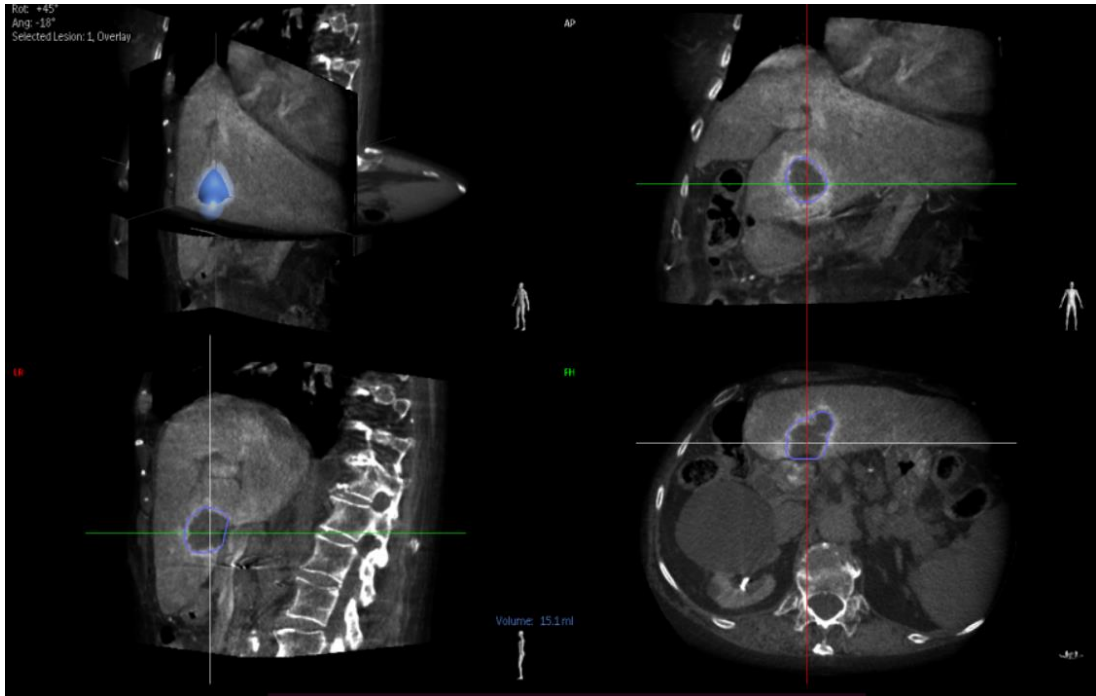
Εικόνα 20 © | Παράθυρα εργασιών Segmentation, Planning και Guidance.



Εικόνα 21 © | Roadmapping CBCT/ακτινοσκόπησης.

Κάθε βήμα της ροής εργασιών εκτελείται μέσα από ένα ειδικό σύνολο χειριστηρίων που υπάρχουν στον πίνακα ελέγχου του λογισμικού. Διατίθεται αντιστάθμιση κίνησης, για διόρθωση μιας κακής ευθυγράμμισης καθώς και κλείδωμα τράπεζας προς αποφυγή της απώλειας της ευθυγράμμισης. Κατά τη χρήση του λογισμικού, ο ανιχνευτής παραμένει στη μέγιστη SID κατά τη διάρκεια των κινήσεων του βραχίονα, προκειμένου να αποτρέψει τυχόν ακούσια πρόσκρουση με τη βελόνα.

Μετά την τοποθέτηση του ασθενή στην εξεταστική τράπεζα, λαμβάνεται μία σάρωση CBCT στην περιοχή ενδιαφέροντος, προς απεικόνιση της βλάβης και έναρξη του σχεδιασμού της θεραπείας.



Εικόνα 22 © | Κατάτμηση του όγκου και προβολές αναφοράς σε στεφανιαίο, οβελιαίο και εγκάρσιο επίπεδο.

Ο άξονας προσανατολισμού κάθε προβολής αναφοράς εμφανίζεται στην επάνω αριστερή γωνία της προβολής. Κάθε προβολή αναφοράς εμφανίζει τη θέση των τομών που εμφανίζονται στις άλλες προβολές αναφοράς με τη μορφή μιας λευκής, κόκκινης ή πράσινης γραμμής που αντιπροσωπεύει τον προσανατολισμό τους. Στον πίνακα ελέγχου διατίθενται εργαλεία για τον καθορισμό, την τροποποίηση και την τελειοποίηση της κατάτμησης της βλάβης. Τα εργαλεία κατάτμησης είναι ημιαυτόματα. Επιλέγεται η θέση στην οποία θα ξεκινήσει η διαδικασία κατάτμησης και υποδεικνύεται η έκταση της βλάβης. Στη συνέχεια, το σύστημα υπολογίζει και εμφανίζει τα όρια της βλάβης, τα οποία μπορούν και να τροποποιηθούν.

Αφού ολοκληρωθεί το στάδιο κατάτμησης, σχεδιάζεται η πορεία της βελόνας, επισημαίνοντας τον επιθυμητό στόχο σε μία τομή. Η περιήγηση στις τομές είναι το επόμενο βήμα, ώστε να εντοπιστεί ένα σημείο επάνω στο δέρμα ή κάποιο άλλο ανατομικό ορόσημο, προκειμένου να καθοριστεί το σημείο εισαγωγής, το οποίο θα καταλήγει στον στόχο. Έτσι

δημιουργείται μια διαδρομή βελόνας ανάμεσα στο στόχο και το σημείο εισαγωγής. Η διαδρομή εμφανίζεται ως χάρακας, παρέχοντας μια ένδειξη του μήκους σε mm. Μετά τον καθορισμό μιας διαδρομής βελόνας, η τομή αναφοράς αλλάζει αυτόματα σε μία λοξή τομή, παράλληλη προς τη διαδρομή. Οι προβολές που μπορούν να ληφθούν είναι:

- **Planning View (Προβολή σχεδιασμού):** Ρυθμίζει τον προσανατολισμό των τομών ώστε να είναι ίδιος με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε κατά το σχεδιασμό της διαδρομής της βελόνας.
- **Entry Point View (Προβολή σημείου εισαγωγής):** Ρυθμίζει τον προσανατολισμό των τομών σε ευθεία γραμμή με την κατεύθυνση της βελόνας από το σημείο εισαγωγής προς το σημείο στόχου. Η θέση της τομής ρυθμίζεται στο σημείο του στόχου.
- **Progress View (Προβολή πορείας):** Ρυθμίζει τον προσανατολισμό των τομών ώστε να είναι παράλληλος με τη διαδρομή της βελόνας, ώστε να εξακολουθεί να υπάρχει πρόσβαση στον ασθενή.
- **Angulated Progress View (Προβολή πορείας γωνίωσης):** Ρυθμίζει τον προσανατολισμό των τομών ώστε να είναι παράλληλος με τη διαδρομή της βελόνας, με τη μέγιστη δυνατή πρόσβαση στον ασθενή. Ωστόσο επισημαίνεται ότι εάν ο ασθενής ή η τράπεζα συνιστούν εμπόδιο, η προβολή αυτή είναι αδύνατη.

Μετά το σχεδιασμό της διαδρομής μιας βελόνας δεν πρέπει να μετακινηθεί η τράπεζα στη διαμήκη ή εγκάρσια κατεύθυνση, καθώς τέτοιες κινήσεις καθιστούν τη σχεδιασμένη διαδρομή βελόνας μη έγκυρη και η διαδικασία σχεδιασμού θα πρέπει να εκτελεστεί εκ νέου. Αφού ολοκληρωθεί ο σχεδιασμός θεραπείας, εισάγονται τα probes και λαμβάνεται μία δεύτερη σάρωση προς επιβεβαίωση της θέσης τους ή τροποποίηση του πλάνου θεραπείας με βάση τη νέα θέση. Αφού ολοκληρωθεί η θερμοκατάλυση, λαμβάνεται ξανά

σάρωση, ώστε να αποκλειστούν πιθανοί τραυματισμοί των γειτονικών δομών και να αξιολογηθεί η ζώνη καυτηριασμού.

5.3 Ρομποτικά συστήματα καθοδήγησης

Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη των ρομποτικών συστημάτων καθοδήγησης για διαδερμικές επεμβατικές πράξεις έχουν υποστεί σημαντική ερευνητική δραστηριότητα την τελευταία δεκαετία. Ένας από τους λόγους είναι η ικανότητα των συστημάτων αυτών να οδηγούν με ακρίβεια, επαναληψιμότητα και σταθερότητα τη βελόνα στον επιθυμητό στόχο συγκριτικά με τα πιθανά σφάλματα που μπορεί να υπόκεινται στον ανθρώπινο παράγοντα, όπως η εμπειρία του επεμβατικού ακτινολόγου. Επίσης, η διαδικασία καθίσταται ταχύτερη και τα τραύματα από τις πιθανώς πολλαπλές εισαγωγές της βελόνης στο σώμα του ασθενούς, μειώνονται. Η ανάγκη για συμβατότητα των συστημάτων αυτών με CBCT αυξάνεται όλο και περισσότερο, με αποτέλεσμα να υπάρχουν διάφορες διατάξεις και παραλλαγές, όπως patient-mounted συστήματα και ρομποτικοί βραχίονες. Η τρέχουσα τάση είναι η δημιουργία μικρότερων σταθμών εργασίας, καθώς ο όγκος τους μπορεί να δημιουργεί δυσκολία κίνησης στο τμήμα του αγγειογράφου.



Εικόνα 23 © | Συστήματα ρομποτικού βραχίονα και patient-mounted σύστημα.

6. Συμπεράσματα

Ο ελάχιστος επεμβατικός διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός με απεικονιστική καθοδήγηση έχει αποδειχθεί σημαντικό εργαλείο για τη θεραπεία εστιακών κακοηθειών. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, πληθώρα μελετών έχει θεσπίσει τις βασικές αρχές που διέπουν το θερμοκαυτηριασμό και αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά του. Αυτή η διπλωματική εργασία παρέχει μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των βασικών αρχών του διαδερμικού θερμοκαυτηριασμού υπό καθοδήγηση CBCT και περιγράφει τον εξοπλισμό και τις τεχνολογικές τροποποιήσεις που έχουν αναπτυχθεί για περαιτέρω βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Το μέλλον της έρευνας κινείται στα πλαίσια βελτιστοποίησης των συσκευών θερμοκαυτηριασμού όσον αφορά την παροχή ενέργειας σε συγκεκριμένα όργανα και τύπους όγκων, σε αναβάθμιση των λογισμικών τους και στην ανάπτυξη συνδυαστικών θεραπειών.

Η απεικονιστική καθοδήγηση CBCT είναι αναγκαία σε όλα τα στάδια του θερμοκαυτηριασμού, από το σχεδιασμό θεραπείας μέχρι την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και έχει εξελιχθεί ως βασικό εργαλείο στο οπλοστάσιο του επεμβατικού ακτινολόγου/ογκολόγου.

Βιβλιογραφία

1. Ni, Y., Mulier, S., Miao, Y., Michel, L., & Marchal, G. (2005). A review of the general aspects of radiofrequency ablation. *Abdominal Imaging*, 30(4), 381–400. doi:10.1007/s00261-004-0253-9
2. Brace, C. (2011). Thermal Tumor Ablation in Clinical Use. *IEEE Pulse*, 2(5), 28–38. doi:10.1109/mpul.2011.942603
3. Nikfarjam, M., Muralidharan, V., & Christophi, C. (2005). Mechanisms of Focal Heat Destruction of Liver Tumors. *Journal of Surgical Research*, 127(2), 208–223. doi:10.1016/j.jss.2005.02.009
4. Effects of Hyperglycemia and Hyperthermia on the pH, Glycolysis, and Respiration of the Yoshida Sarcoma In Vivo. (1979). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. doi:10.1093/jnci/63.6.1371
5. Dickson, J. A., & Calderwood, S. K. (1980). TEMPERATURE RANGE AND SELECTIVE SENSITIVITY OF TUMORS TO HYPERTHERMIA: A CRITICAL REVIEW. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 335(1 Thermal Chara), 180–205. doi:10.1111/j.1749-6632.1980.tb50749.x
6. Hahn, G. M., & Shiu, E. C. (1986). Adaptation to low pH modifies thermal and thermochemical responses of mammalian cells. *International Journal of Hyperthermia*, 2(4), 379–387. doi:10.3109/02656738609004968
7. Van Der Zee, J., Broekmeyer-Reurink, M. P., Van Den Berg, A. P., Van Geel, B. N., Jansen, R. F. M., Kroon, B. B. R., ... Hagenbeek, A. (1989). Temperature distribution and pH changes during hyperthermic regional isolation perfusion. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 25(8), 1157–1163. doi:10.1016/0277-5379(89)90409-4
8. Streffer, C. (1995). Molecular and Cellular Mechanisms of Hyperthermia. *Medical Radiology*, 47–74. doi:10.1007/978-3-642-57858-8_2
9. HAINES, D. E. (1993). The Biophysics of Radiofrequency Catheter Ablation in the Heart: The Importance of Temperature Monitoring. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 16(3), 586–591. doi:10.1111/j.1540-8159.1993.tb01630.x
10. Allain, J. C., Le Lous, M., Bazin, S., Bailey, A. J., & Delaunay, A. (1978). Isometric tension developed during heating of collagenous tissues. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure*, 533(1), 147–155. doi:10.1016/0005-2795(78)90558-5

11. Okada, M., Yoshida, M., Tsuji, Y., & Horii, H. (2011). CLINICAL APPLICATION OF LASER TREATMENT FOR CARDIOVASCULAR SURGERY. *LASER THERAPY*, 20(3), 217–232. doi:10.5978/islsm.20.217
12. Haines, D. E., & Verow, A. F. (1990). Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium. *Circulation*, 82(3), 1034–1038. doi:10.1161/01.cir.82.3.1034
13. Baust, J. G., Gage, A. A., Robilotto, A. T., & Baust, J. M. (2009). The pathophysiology of thermoablation: optimizing cryoablation. *Current Opinion in Urology*, 19(2), 127–132. doi:10.1097/mou.0b013e328323f654
14. Gage, A. A., Baust, J. M., & Baust, J. G. (2009). Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology*, 59(3), 229–243. doi:10.1016/j.cryobiol.2009.10.001
15. Seifert, J. K., France, M. P., Zhao, J., Bolton, E. J., Finlay, I., Junginger, T., & Morris, D. L. (2002). Large volume hepatic freezing: association with significant release of the cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor α in a rat model. *World Journal of Surgery*, 26(11), 1333–1341. doi:10.1007/s00268-002-6139-5
16. Lencioni, R., & Crocetti, L. (2007). Radiofrequency Ablation of Liver Cancer. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 10(1), 38–46. doi:10.1053/j.tvir.2007.08.006
17. Lau, W. Y., & Lai, E. C. H. (2009). The Current Role of Radiofrequency Ablation in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*, 249(1), 20–25. doi:10.1097/sla.0b013e3181818eec29
18. Stone, M. J., Venkatesan, A. M., Locklin, J., Pinto, P., Linehan, M., & Wood, B. J. (2007). Radiofrequency Ablation of Renal Tumors. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 10(2), 132–139. doi:10.1053/j.tvir.2007.09.011
19. Park, S., & Cadeddu, J. A. (2007). Outcomes of Radiofrequency Ablation for Kidney Cancer. *Cancer Control*, 14(3), 205–210. doi:10.1177/107327480701400302
20. Hoffmann, R.-T., Jakobs, T. F., Trumm, C., Helmberger, T. K., & Reiser, M. F. (2007). RFA of renal cell carcinoma in a solitary kidney. *Abdominal Imaging*, 33(2), 230–236. doi:10.1007/s00261-007-9208-2
21. Zhu, J. C., Yan, T. D., & Morris, D. L. (2008). A Systematic Review of Radiofrequency Ablation for Lung Tumors. *Annals of Surgical Oncology*, 15(6), 1765–1774. doi:10.1245/s10434-008-9848-7

22. Pennathur, A., Abbas, G., Schuchert, M., Landreneau, R. J., & Luketich, J. D. (2008). Radiofrequency ablation for the treatment of lung neoplasm. *Expert Review of Medical Devices*, 5(5), 613–621. doi:10.1586/17434440.5.5.613
23. Abbas, G., Pennathur, A., Landreneau, R. J., & Luketich, J. D. (2009). Radiofrequency and microwave ablation of lung tumors. *Journal of Surgical Oncology*, 100(8), 645–650. doi:10.1002/jso.21334
24. Hoffmann, R.-T., Jakobs, T. F., Kubisch, C. H., Trumm, C. G., Weber, C., Duerr, H.-R., ... Reiser, M. F. (2010). Radiofrequency ablation in the treatment of osteoid osteoma—5-year experience. *European Journal of Radiology*, 73(2), 374–379. doi:10.1016/j.ejrad.2008.11.018
25. Thanos, L., Mylona, S., Galani, P., Tzavoulis, D., Kalioras, V., Tanteles, S., & Pomoni, M. (2007). Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain. *Skeletal Radiology*, 37(3), 189–194. doi:10.1007/s00256-007-0404-5
26. Lencioni, R. A., Allgaier, H.-P., Cioni, D., Olschewski, M., Deibert, P., Crocetti, L., ... Bartolozzi, C. (2003). Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Randomized Comparison of Radio-frequency Thermal Ablation versus Percutaneous Ethanol Injection. *Radiology*, 228(1), 235–240. doi:10.1148/radiol.2281020718
27. Pennes, H. H. (1948). Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm. *Journal of Applied Physiology*, 1(2), 93–122. doi:10.1152/jappl.1948.1.2.93
28. Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., & Mueller, P. R. (2000). Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy. *American Journal of Roentgenology*, 174(2), 323–331. doi:10.2214/ajr.174.2.1740323
29. Burdío, F., Güemes, A., Burdío, J. M., Navarro, A., Sousa, R., Castiella, T., ... Lozano, R. (2003). Bipolar Saline-enhanced Electrode for Radiofrequency Ablation: Results of Experimental Study of in Vivo Porcine Liver. *Radiology*, 229(2), 447–456. doi:10.1148/radiol.2292020978
30. Miao, Y., Ni, Y., Mulier, S., Yu, J., De Wever, I., Penninckx, F., ... Marchal, G. (2000). Treatment of VX2 liver tumor in rabbits with “wet” electrode mediated radio-frequency ablation. *European Radiology*, 10(1), 188–194. doi:10.1007/s003300050031
31. Miao, Y., Ni, Y., Bosmans, H., Yu, J., Vaninbroukx, J., Dymarkowski, S., ... Marchal, G. (2001). Radiofrequency Ablation for Eradication of Pulmonary Tumor in Rabbits. *Journal of Surgical Research*, 99(2), 265–271. doi:10.1006/jsre.2001.6208

32. MCGAHAN, J. P., BROWNING, P. D., BROCK, J. M., & TESLUK, H. (1990). Hepatic Ablation Using Radiofrequency Electrocautery. *INVESTIGATIVE RADIOLOGY*, 25(3), 267–270. doi:10.1097/00004424-199003000-00011
33. Livraghi, T., Goldberg, S. N., Monti, F., Bizzini, A., Lazzaroni, S., Meloni, F., ... Gazelle, G. S. (1997). Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology*, 202(1), 205–210. doi:10.1148/radiology.202.1.8988212
34. Lim, H. K. (2000). Radiofrequency Thermal Ablation of Hepatocellular Carcinomas. *Korean Journal of Radiology*, 1(4), 175. doi:10.3348/kjr.2000.1.4.175
35. Rossi, S., Di Stasi, M., Buscarini, E., Quaretti, P., Garbagnati, F., Squassante, L., ... Buscarini, L. (1996). Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *American Journal of Roentgenology*, 167(3), 759–768. doi:10.2214/ajr.167.3.8751696
36. Solbiati, L., Ierace, T., Goldberg, S. N., Sironi, S., Livraghi, T., Fiocca, R., ... Gazelle, G. S. (1997). Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology*, 202(1), 195–203. doi:10.1148/radiology.202.1.8988211
37. Mulier, S., Ni, Y., Miao, Y., Rosière, A., Khoury, A., Marchal, G., & Michel, L. (2003). Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 29(10), 867–878. doi:10.1016/j.ejso.2003.09.012
38. Lorentzen, T. (1996). A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: Thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design. *Academic Radiology*, 3(7), 556–563. doi:10.1016/s1076-6332(96)80219-4
39. Livraghi, T., Goldberg, S. N., Lazzaroni, S., Meloni, F., Ierace, T., Solbiati, L., & Gazelle, G. S. (2000). Hepatocellular Carcinoma: Radio-frequency Ablation of Medium and Large Lesions. *Radiology*, 214(3), 761–768. doi:10.1148/radiology.214.3.r00mr02761
40. Ahmed, M., Lobo, S. M., Weinstein, J., Kruskal, J. B., Gazelle, G. S., Halpern, E. F., ... Goldberg, S. N. (2002). Improved Coagulation with Saline Solution Pretreatment during Radiofrequency Tumor Ablation in a Canine Model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 13(7), 717–724. doi:10.1016/s1051-0443(07)61850-8
41. Den Brok, M. H. M. G. M., Suttmuller, R. P. M., Nierkens, S., Bennink, E. J., Frielink, C., Toonen, L. W. J., ... Adema, G. J. (2006). Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity. *British Journal of Cancer*, 95(7), 896–905. doi:10.1038/sj.bjc.6603341

42. Fajardo, L. F., Egbert, B., Marmor, J., & Hahn, G. M. (1980). Effects of hyperthermia in a malignant tumor. *Cancer*, 45(3), 613–623. doi:10.1002/1097-0142(19800201)45:3<613::aid-cnrcr2820450331>3.0.co;2-e
43. Sabel, M. S. (2009). Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology*, 58(1), 1–11. doi:10.1016/j.cryobiol.2008.10.126
44. Wright, A. S., Lee, F. T., & Mahvi, D. M. (2003). Hepatic Microwave Ablation With Multiple Antennae Results in Synergistically Larger Zones of Coagulation Necrosis. *Annals of Surgical Oncology*, 10(3), 275–283. doi:10.1245/aso.2003.03.045
45. Ahmed, M., Brace, C. L., Lee, F. T., & Goldberg, S. N. (2011). Principles of and Advances in Percutaneous Ablation. *Radiology*, 258(2), 351–369. doi:10.1148/radiol.10081634
46. Lubner, M. G., Brace, C. L., Hinshaw, J. L., & Lee, F. T. (2010). Microwave Tumor Ablation: Mechanism of Action, Clinical Results, and Devices. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 21(8), S192–S203. doi:10.1016/j.jvir.2010.04.007
47. Wolf, F. J., Grand, D. J., Machan, J. T., DiPetrillo, T. A., Mayo-Smith, W. W., & Dupuy, D. E. (2008). Microwave Ablation of Lung Malignancies: Effectiveness, CT Findings, and Safety in 50 Patients. *Radiology*, 247(3), 871–879. doi:10.1148/radiol.2473070996
48. Awad, M. M., Devgan, L., Kamel, I. R., Torbensen, M., & Choti, M. A. (2007). Microwave ablation in a hepatic porcine model: correlation of CT and histopathologic findings. *HPB*, 9(5), 357–362. doi:10.1080/13651820701646222
49. Yang, D., Converse, M. C., Mahvi, D. M., & Webster, J. G. (2007). Measurement and Analysis of Tissue Temperature During Microwave Liver Ablation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(1), 150–155. doi:10.1109/tbme.2006.884647
50. Brace, C. L., Laeseke, P. F., Sampson, L. A., Frey, T. M., van der Weide, D. W., & Lee, F. T. (2007). Microwave Ablation with a Single Small-Gauge Triaxial Antenna: In Vivo Porcine Liver Model. *Radiology*, 242(2), 435–440. doi:10.1148/radiol.2422051411
51. Goldberg, S. N., Hahn, P. F., Tanabe, K. K., Mueller, P. R., Schima, W., Athanasoulis, C. A., ... Gazelle, G. S. (1998). Percutaneous Radiofrequency Tissue Ablation: Does Perfusion-mediated Tissue Cooling Limit Coagulation Necrosis? *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 9(1), 101–111. doi:10.1016/s1051-0443(98)70491-9
52. Horkan, C., Ahmed, M., Liu, Z., Gazelle, G. S., Solazzo, S. A., Kruskal, J. B., & Goldberg, S. N. (2004). Radiofrequency Ablation: Effect of Pharmacologic Modulation of Hepatic and Renal Blood Flow on Coagulation Diameter in a VX2 Tumor Model. *Journal of*

Vascular and Interventional Radiology, 15(3), 269–274.
doi:10.1097/01.rvi.0000109396.74740.c4

53. Ahmed, M., Lobo, S. M., Weinstein, J., Kruskal, J. B., Gazelle, G. S., Halpern, E. F., ... Goldberg, S. N. (2002). Improved Coagulation with Saline Solution Pretreatment during Radiofrequency Tumor Ablation in a Canine Model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 13(7), 717–724. doi:10.1016/s1051-0443(07)61850-8
54. Monsky, W. L., Kruskal, J. B., Lukyanov, A. N., Girnun, G. D., Ahmed, M., Gazelle, G. S., ... Goldberg, S. N. (2002). Radio-frequency Ablation Increases Intratumoral Liposomal Doxorubicin Accumulation in a Rat Breast Tumor Model. *Radiology*, 224(3), 823–829. doi:10.1148/radiol.2243011421
55. Strickland, A. D., Clegg, P. J., Cronin, N. J., Swift, B., Festing, M., West, K. P., ... Lloyd, D. M. (2002). Experimental study of large-volume microwave ablation in the liver. *British Journal of Surgery*, 89(8), 1003–1007. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02155.x
56. Wang, Y., Sun, Y., Feng, L., Gao, Y., Ni, X., & Liang, P. (2008). Internally cooled antenna for microwave ablation: Results in ex vivo and in vivo porcine livers. *European Journal of Radiology*, 67(2), 357–361. doi:10.1016/j.ejrad.2007.07.015
57. Brace, C. L. (2010). Microwave Tissue Ablation: Biophysics, Technology, and Applications. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, 38(1), 65–78. doi:10.1615/critrevbiomedeng.v38.i1.60
58. Brace, C. L. (2009). Microwave Ablation Technology: What Every User Should Know. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 38(2), 61–67. doi:10.1067/j.cpradiol.2007.08.011
59. Yu, N. C., Lu, D. S. K., Raman, S. S., Dupuy, D. E., Simon, C. J., Lassman, C., ... Busuttill, R. W. (2006). Hepatocellular Carcinoma: Microwave Ablation with Multiple Straight and Loop Antenna Clusters—Pilot Comparison with Pathologic Findings. *Radiology*, 239(1), 269–275. doi:10.1148/radiol.2383041592
60. Sun, Y., Wang, Y., Ni, X., Gao, Y., Shao, Q., Liu, L., & Liang, P. (2009). Comparison of Ablation Zone Between 915- and 2,450-MHz Cooled-Shaft Microwave Antenna: Results in In Vivo Porcine Livers. *American Journal of Roentgenology*, 192(2), 511–514. doi:10.2214/ajr.07.3828
61. Chu, K. F., & Dupuy, D. E. (2014). Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nature Reviews Cancer*, 14(3), 199–208. doi:10.1038/nrc3672
62. Lencioni, R. (2010). Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 52(2), 762–773. doi:10.1002/hep.23725

63. Germani, G., Pleguezuelo, M., Gurusamy, K., Meyer, T., Isgrò, G., & Burroughs, A. K. (2010). Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 52(3), 380–388. doi:10.1016/j.jhep.2009.12.004
64. Cho, Y. K., Kim, J. K., Kim, M. Y., Rhim, H., & Han, J. K. (2008). Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*, 49(2), 453–459. doi:10.1002/hep.22648
65. Cho, Y. K., Kim, J. K., Kim, W. T., & Chung, J. W. (2009). Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: A Markov model analysis. *Hepatology*, 51(4), 1284–1290. doi:10.1002/hep.23466
66. Majno, P. E., Mentha, G., & Mazzaferro, V. (2010). Partial hepatectomy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Confirming the trial that will never be, and some comments on the indications for liver resection. *Hepatology*, 51(4), 1116–1118. doi:10.1002/hep.23648
67. Crocetti, L., de Baere, T., & Lencioni, R. (2009). Quality Improvement Guidelines for Radiofrequency Ablation of Liver Tumours. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 33(1), 11–17. doi:10.1007/s00270-009-9736-y
68. Gervais, D. A., Goldberg, S. N., Brown, D. B., Soulen, M. C., Millward, S. F., & Rajan, D. K. (2009). Society of Interventional Radiology Position Statement on Percutaneous Radiofrequency Ablation for the Treatment of Liver Tumors. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20(7), S342–S347. doi:10.1016/j.jvir.2009.04.029
69. Komorizono, Y., Oketani, M., Sako, K., Yamasaki, N., Shibata, T., Maeda, M., ... Arima, T. (2003). Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer*, 97(5), 1253–1262. doi:10.1002/cncr.11168
70. Kim, S. W., Rhim, H., Park, M., Kim, H., Kim, Y., Choi, D., & Lim, H. K. (2009). Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinomas Adjacent to the Gallbladder with Internally Cooled Electrodes: Assessment of Safety and Therapeutic Efficacy. *Korean Journal of Radiology*, 10(4), 366. doi:10.3348/kjr.2009.10.4.366
71. Teratani, T., Yoshida, H., Shiina, S., Obi, S., Sato, S., Tateishi, R., ... Omata, M. (2006). Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology*, 43(5), 1101–1108. doi:10.1002/hep.21164
72. Llovet, J. (2001). Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 33(5), 1124–1129. doi:10.1053/jhep.2001.24233

73. Livraghi, T., Solbiati, L., Meloni, M. F., Gazelle, G. S., Halpern, E. F., & Goldberg, S. N. (2003). Treatment of Focal Liver Tumors with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Complications Encountered in a Multicenter Study. *Radiology*, 226(2), 441–451. doi:10.1148/radiol.2262012198
74. Giorgio, A., Tarantino, L., de Stefano, G., Coppola, C., & Ferraioli, G. (2005). Complications After Percutaneous Saline-Enhanced Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: 3-Year Experience with 336 Patients at a Single Center. *American Journal of Roentgenology*, 184(1), 207–211. doi:10.2214/ajr.184.1.01840207
75. Meza-Junco, J., Montano-Loza, A. J., Liu, D. M., Sawyer, M. B., Bain, V. G., Ma, M., & Owen, R. (2012). Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how? *Cancer Treatment Reviews*, 38(1), 54–62. doi:10.1016/j.ctrv.2011.05.002
76. Voizard, N., Cerny, M., Assad, A., Billiard, J.-S., Olivié, D., Perreault, P., ... Tang, A. (2019). Assessment of hepatocellular carcinoma treatment response with LI-RADS: a pictorial review. *Insights into Imaging*, 10(1). doi:10.1186/s13244-019-0801-z