

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Β ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν.ΚΕΛΕΚΗΣ



Θερμοκαυτηρίαση με μικροκύματα (microwave ablation-MWA) σε όγκους ήπατος:
συσχέτιση του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού σε κίρρωτικό και σε υγιές
ηπατικό παρέγχυμα

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΣΟΧΑΤΖΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2023

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Β ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν.ΚΕΛΕΚΗΣ



Θερμοκαυτηρίαση με μικροκύματα (microwave ablation-MWA) σε όγκους ήπατος:
συσχέτιση του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού σε κίρρωτικό και σε υγιές
ηπατικό παρέγχυμα

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΣΟΧΑΤΖΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2023

Ημερομηνία αιτήσεως: 05/09/2019

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 08/10/2019

Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Επιβλέπων: Αναπληρωτής Καθηγητής Δημήτριος Φιλιππιάδης
2. Καθηγητής Νικόλαος Κελέκης
3. Καθηγητής Αλέξιος - Χρυσόστομος Κελέκης

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 06/11/2019

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 19/01/2024

Μέλη 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Κελέκης Νικόλαος
2. Κελέκης Χρυσόστομος - Αλέξιος
3. Αλεξοπούλου Ευθυμία
4. Φιλιππιάδης Δημήτριος
5. Παπακωνσταντίνου Ολυμπία
6. Σπηλιόπουλος Σταύρος
7. Βελονάκης Γεώργιος

Πρόεδρος Ιατρικής σχολής: Γεράσιμος Δ. Σιάσος

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ-
ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ
ΔΙΔΑΣΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ
ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΥΣΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ
ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝ-
ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ
ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΕΩΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ
ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ
ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩΙ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ'
ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ
ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΕΝΗΝ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ
ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΠΟΓΙΓΧΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΡΙΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΛΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΜΟΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΣΙΟΥΤΗΣ ΔΕ ΔΕΛΕΦΟΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ
ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-
ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ,
ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Η ΙΔΩ Η
ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΣΘΑΙ ΞΕΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΠΙΕΓΓΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ-
ΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΕΚΤΩΣΙΝ ΑΝΕΡΕΣΤΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ-
ΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΟΡΚΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Επειδή η διάσημος των Ιατρών Σχολή, του Πρυτάνεως επινεύσαντος ες τους εαυτοίς διδάκτορας δοκιμάσαι με καταξίωσιν, αυτή τε και τη Πρυτανική δημοσία τηνδε δίδωμι πίστιν. Ηγήσθε με τους διδάξαντας με ταύτην την τέχνην, ίσα γενέτησιν εμοίσι, τη δε τέχνη μηδαμή επ' ευμαρίη χρήσεσθαι τη εμαυτού εν τω βίω, αλλ' εις δόξαν Θεού και ανθρώπων σωτηρίην και της πίστεως αυτής τιμήν τε και όνησιν παν με ό,τι ιητρού έργον εστί, πιστώσ και ακριβώς κατά δύναμιν και κρίσιν την εμήν επιτελέων, τοίσι δε νοσέουσιν, ήν τε πλούσιοι τυχώσιν όντες ήν τε πένητες, ομοίη σπουδή την εκ τέχνης επαγινέων επικουρίην μηδέ, παραβόλως αποπειρώμενος την τεο ζόην αποκυβεύσειν μηδ' τητρεύσειν επί χρηματισμώ ή φάτιος ιμέρω. Ες οικίας δε οκόσας αν εσίω, εσελεήσεσθαι επ' ωφελείη καμνόντων εκτός εών πάσης αδικίης. Α δ' αν εν θεραπήη ή ίδω ή ακούσω ή και άνευ θεραπήης κατά βίον ανθρώπων, ά μη μήποτε εκλαλέεσθαι έξω, σιγήσεσθαι άρρητα ηγευμένος τα τοιαύτα, της δε τέχνης επιμελήσεσθαι κατά δύναμιν σπουδήν πλείστην ποιευμένος ακριβώσαι ταύτης τα θέσμια. Τοίσι δε ομοτέχνοισι φιλόφρονα και φιλόανθρωπον εμαυτόν αεί παρέξειν και σφέας αδελφοίσιν ίσον επικρινέοιν άρρεσι πάν σφι προθύμως συμβαλλόμενος εξ ότεο αν ωελίη γένοιτο τοίσι κάμνουσι. Ταύτην μοι την επαγγελίην επιτελέα ποιέοντι είη επαύρασθαι βίου και τέχνης και Θεόν κτήσασθαι αρηγόνα, παραβαίνοντι δε τανάντια τουτέων".

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον επιβλέποντα της διατριβής, Αναπληρωτή καθηγητή Επεμβατικής Ακτινολογίας του ΕΚΠΑ, κ. Δημήτριο Φιλιππιάδη, για την πολύτιμη βοήθειά του, τη μετάδοση γνώσης και εμπειρίας του και τη στήριξη του στην εκπόνηση αυτής της εργασίας, η οποία δεν θα είχε ολοκληρωθεί χωρίς την καθοδήγησή του.

Επίσης, ιδιαίτερη μνεία θα ήθελα να κάνω στον Καθηγητή Ακτινολογίας, κ. Νικόλαο Κελέκη, για τη συνολικότερη στήριξή του καθ' όλο το διάστημα εκπόνησης της διατριβής μου, με την ιδιότητα του διευθυντή του θ' Εργαστηρίου Ακτινολογίας του ΕΚΠΑ, ο οποίος στάθηκε αρωγός δίπλα μου και κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Ακτινολογίας, κ. Αλέξιο Κελέκη, για τις πολύτιμες υποδείξεις και τη βοήθειά του σε όλα τα στάδια αυτής της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω και να αφιερώσω την διατριβή μου στη σύζυγό μου, Βαρβάρα Παντολέων, που με στήριξε σε αυτό το εγχείρημα, στάθηκε στο πλάι μου με υπομονή και κατανόηση καθώς επίσης με βοήθησε τόσο σε ψυχολογικό όσο και σε επιστημονικό επίπεδο.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΣΠΟΥΔΕΣ – ΠΤΥΧΙΑ:

- Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας Ακτινοδιαγνωστικής (24/03/2022).
- Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Επεμβατική Ακτινολογία» Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, (08/10/2019)
- Πτυχίο Ιατρικής. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (01/07/2014)

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ - ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ:

- Επιμελητής στο ενοποιημένο Τμήμα Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας των Νοσοκομείων «Υγεία» και «Μητέρα». (07/04/22 έως σήμερα)
- Ακτινοδιαγνώστης στην εταιρεία τηλεακτινολογίας NetRadiology (1/23 έως σήμερα)
- Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο ΚΥ Σαλαμίνας 2η ΔΥΠΕ (25/1/2021 – 25/12/2021)
- Συμμετοχή δια ζώσης και μέσω τηλεακτινολογίας στο τμήμα αξονικού τομογράφου του ΚΥ-Νοσοκομείου Νάξου (03/07/2020-19/01/2021)
- Παράταση σύμβασης μετά την ολοκλήρωση της ειδικότητας, Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αττικόν» (11/9/20 έως 19/1/21)
- Ειδικευόμενος Ακτινοδιαγνωστικής , Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αττικόν». 11/9/2015 - 10/9/2020.

- Οπλίτης ιατρός στο 98 ΤΥΕΘ/ΣΤΕΠ (11/2014-08/2015)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ:

- 13 επιστημονικά άρθρα που έχουν δημοσιευτεί σε έγκριτα διεθνή επιστημονικά περιοδικά.
- 60 Αναφορές εργασιών στη διεθνή βιβλιογραφία – Citations
- 42 Επιστημονικές Ανακοινώσεις και δημοσιευμένες περιλήψεις σε Διεθνή Συνέδρια και Ελληνικά Συνέδρια.
- Παρακολούθηση 45 Συνεδρίων και Σεμιναρίων.

ΠΤΥΧΙΑ ΞΕΝΩΝ ΓΛΩΣΣΩΝ:

- Αγγλικά: C2 level Certificate of Proficiency in English.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ.....	4
ΟΡΚΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ	5
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	7
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	9
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	12
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	14
ABSTRACT	15
 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	 17
1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ	18
I) ΗΠΑΡ	18
II) ΣΥΝΔΕΣΜΟΙ ΗΠΑΤΟΣ	20
III) ΠΕΡΙΗΠΑΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ/ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΣΧΕΣΗ.....	22
IV) ΛΕΜΦΙΚΟ ΚΑΙ ΝΕΥΡΙΚΟ ΔΙΚΤΥΟ.....	24
V) ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ.....	25
VI) ΠΥΛΑΙΑ ΟΔΟΣ ΚΑΙ ΧΟΛΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	26
VII) ΧΟΛΗΦΟΡΟ ΔΕΝΤΡΟ.....	27
2. ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ	28
I) ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	29
II) ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	29
III) ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ.....	31
IV) ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ.....	32
V) ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	33
3. ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	35
I) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	36

II) ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	37
III) ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΗΚΚ.....	38
a) ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ (US).....	39
b) ΕΓΧΡΩΜΟ DOPPLER US.....	40
c) ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΑ ΕΝΙΣΧΥΟΜΕΝΟ US.....	40
d) ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ US.....	41
e) ΕΛΙΚΟΕΙΔΗΣ ΠΟΛΥΤΟΜΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (MDCT).....	41
f) ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ.....	42
g) ΨΗΦΙΑΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	44
IV) ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ TNM ΓΙΑ ΤΟ ΗΚΚ.....	44
V) ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΗΚΚ.....	49
a) ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ (TACE).....	50
b) ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	51
c) ΘΕΡΜΟΚΑΥΤΗΡΙΑΣΜΟΣ.....	52
d) ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ.....	53
4. ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	53
I) ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	53
II) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	54
III) ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	54
IV) ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ.....	55
V) ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	56
VI) ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ.....	56
VII) ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	56
VIII) ΘΕΡΑΠΕΙΑ/ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ.....	58
a) ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	58
b) ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΩΜΑΤΟΣ (SBRT).....	60
c) ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΡΑΔΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ.....	62

d) ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ (TACE).....	63
e) ΘΕΡΜΟΚΑΥΤΗΡΙΑΣΗ.....	63
f) ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	64
5. ΘΕΡΜΟΚΑΥΤΗΡΙΑΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ.....	65
I) ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....	66
II) ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	67
III) ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ.....	69
IV) ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜWA.....	70
V) ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΜWA ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΟΡΓΑΝΑ.....	71
VI) ΣΥΓΚΡΙΣΗ RFA ΚΑΙ ΜWA.....	75
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	78
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	79
ΣΚΟΠΟΣ	80
ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ.....	80
I) ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	80
II) ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΜWA.....	84
III) ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΕΙΚΟΝΑΣ.....	86
IV) ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	87
V) ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	90
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 1.....	92
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 2.....	97
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	101
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	104
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	105
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ.....	116
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΚΑΙ ΕΘΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΣΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΕΧΕΙ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΕΙ ΥΛΙΚΟ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ	133

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος είναι η 6η πιο συχνή κακοήθεια παγκοσμίως. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) αντιπροσωπεύει το 85% όλων των πρωτοπαθών κακοηθειών του ήπατος[1]. Επιπροσθέτως, το ήπαρ είναι ένα σύνηθες όργανο, που προσβάλλεται από μεταστατική νόσο ιδιαίτερα από κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος[2]. Ο σκοπός της θερμοκαυτηρίασης είναι να καταστρέψει συμπαγείς όγκους αυξάνοντας τη θερμοκρασία τους πάνω από ένα κατώφλι (60°C για στιγμιαία νέκρωση του όγκου, 50°C για παρατεταμένη έκθεση στη θερμότητα) μέσω απευθείας ενεργειακής εναπόθεσης, η οποία τελικά μετατρέπεται σε θερμότητα εντός ενός περιορισμένου και ελεγχόμενου εύρους δράσης[3]. Η χειρουργική εκτομή εξακολουθεί να είναι η πλέον διαδεδομένη επιλογή θεραπείας τόσο για τη μεταστατική νόσο όσο και για το ΗΚΚ σε πρώιμο στάδιο ασθενών με καλά αντιρροπούμενη κίρρωση. Ωστόσο, οι τεχνικές θερμοκαυτηρίασης παρέχουν μία έγκυρη εναλλακτική μη χειρουργική θεραπεία χάρη στην ελάχιστη επεμβατική μέθοδο, την εξαιρετική ανεκτικότητα και ασφάλεια των ασθενών, την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε τοπικό επίπεδο στον έλεγχο της νόσου και τη σχεδόν απεριόριστη επαναληψιμότητα με χαμηλό κόστος[4,5]. Η πλειονότητα των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με κακοήθεια στο ήπαρ δεν είναι ιδανική για χειρουργική αντιμετώπιση λόγω ανεπαρκούς ηπατικής λειτουργίας, πολυεστιακής ή προχωρημένης νόσου ή συνοσηροτήτων. Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω, η διαδερμική θερμοκαυτηρίαση χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στη θεραπεία πρωτοπαθών και δευτεροπαθών όγκων του ήπατος[6]. Τόσο η θερμοκαυτηρίαση με μικροκύματα (microwave ablation - MWA) όσο και η θερμοκαυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (radiofrequency ablation - RFA) μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όταν αποτυγχάνουν άλλες θεραπευτικές μέθοδοι, είτε ως συμπληρωματική θεραπεία είτε για την αποφυγή χειρουργικής αντιμετώπισης και τη διατήρηση υγιούς παρεγχύματος[2]. Η MWA παρουσιάζει μια σειρά πλεονεκτημάτων σε σύγκριση με τη RFA όπως η μη χρησιμοποίηση γειώσεων, η πιο προβλέψιμη ζώνη θερμοκαυτηριασμού, η καλύτερη

αποτελεσματικότητα πλησίον μεγάλων αγγειακών δομών, η δυνατότητα ταυτόχρονης χρήσης πολλαπλών αντένων σε μία συνεδρία και ο μεγαλύτερος θερμοκαυτηριαζόμενος όγκος[7]. Μερικοί ερευνητές θεώρησαν ότι η RFA ήταν πιο αποδοτική για τη θεραπεία ενός ΗΚΚ που περικλείεται από κίρρωτικό ηπατικό παρέγχυμα (CLG), σε σχέση με έναν όγκο που περικλείεται από υγιές ηπατικό παρέγχυμα (HLG), λόγω του φαινομένου "oven effect"[8]. Αρχικά, η θεωρία αυτή περιγράφηκε από τους Liu et al το 2006 και βασίστηκε στην υπόθεση ότι το CLG ενεργεί ως διαθλαστικός ιστός, όπου συμπυκνώνεται ενέργεια, επιτρέποντας υψηλότερες θερμοκρασίες και στη συνέχεια πιο ομοιογενείς περιοχές θερμοκαυτηριασμού[9]. Το "oven effect" είχε οδηγήσει μερικούς κλινικούς και επεμβατικούς ακτινολόγους, να θεωρήσουν το RFA πιθανά λιγότερο αποτελεσματικό για τους όγκους που περιβάλλονται από HLG[3]. Αυτό, ωστόσο, καταρρίφτηκε σε μία πρόσφατη μελέτη των Cassinotto et al. το 2018, όπου απέδειξε μη σημαντική διαφορά του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού (ablation zone – AZ) σε όγκους, είτε περιβάλλονται από HLG είτε από CLG[10]. Δυστυχώς, στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει αντίστοιχη μελέτη για το MWA, το οποίο αποτελεί το εφελτήριο για περισσότερη έρευνα και γνώσεις για το μέλλον.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός:

Σκοπός της διδακτορικής διατριβής είναι η αναδρομική σύγκριση και αξιολόγηση του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού και της μείωσής του από την αρχική εκτίμηση στον 1 μήνα παρακολούθησης μετά τον διαδερμικό θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα (MWA) μεταξύ υγιούς και κίρρωτικού ηπατικού παρεγχύματος.

Υλικό και Μέθοδος:

Μέσα από μια βάση δεδομένων εντοπίστηκαν 84 ασθενείς (118 ηπατικούς όγκους) που υποβλήθηκαν σε διαδερμική MWA με το ίδιο σύστημα. Εφαρμόστηκε ο λόγος Caudal-right lobe για τη διάκριση της ομάδας κίρρωτικών ($n = 51$) και υγιών ($n = 67$) ηπατικών παρεγχυμάτων. Το λογισμικό ITK-SNAP χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού. Ο μακρύς (LAD) και ο βραχύς άξονας 1 (SAD-1) και 2 (SAD-2), η διάμετρος των αλλοιώσεων (mm) και ο όγκος (cm^3) των ζωνών θερμοκαυτηρίασης αξιολογήθηκαν για κάθε βλάβη και στις δύο ομάδες κατά την αρχική φάση-baseline (αμέσως μετά την MWA) και κατά την παρακολούθηση – follow-up 1 μηνός.

Αποτελέσματα:

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των όγκων των ζωνών κατάλυσης κατά το baseline (ομάδα υγιών: μέσος όγκος θερμοκαυτηριασμού $14,84 \text{ cm}^3$ έναντι ομάδας κίρρωτικών: μέσος όγκος κατάλυσης $17,85 \text{ cm}^3$, $p = 0,31$) και 1 μήνα μετά την MWA (ομάδα υγιών: μέσος όγκος κατάλυσης $9,15 \text{ cm}^3$ έναντι ομάδας κίρρωτικών: μέσος όγκος κατάλυσης $11,58 \text{ cm}^3$, $p = 0,24$). Όταν αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα τόσο η ομάδα "υγιούς" όσο και η ομάδα "κίρρωτικού" ήπατος, υπήρξε σημαντική διαφορά στη μείωση των όγκων θερμοκαυτηριασμού ($p\text{-value} < 0,001$) από το baseline έως και το follow-up στον 1 μήνα. Όταν οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν με βάση τη

μείωση (35,12-38,34%) δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στους όγκους της ζώνης θερμοκαυτηριασμού (p-value = 0,77)

Συμπεράσματα:

Η διαδερμική MWA οδηγεί σε ζώνες θερμοκαυτηριασμού συγκρίσιμου όγκου τόσο στο υγιές όσο και στο κίρρωτικό ηπατικό παρέγχυμα. Τόσο στο κίρρωτικό όσο και στο υγιές ηπατικό παρέγχυμα παρατηρείται παρόμοια σημαντική μείωση του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού 1 μήνα μετά τη θεραπεία.

ABSTRACT

Objectives:

To retrospectively compare and evaluate ablation zone volume and its reduction from baseline to 1 month follow-up post percutaneous microwave ablation (MWA) between healthy and cirrhotic liver parenchyma.

Methods:

Institutional database research identified 84 patients (118 hepatic tumors) who underwent percutaneous MWA with the same system. Caudal-right lobe ratio was applied to distinguish cirrhotic (n = 51) and healthy (n = 67) group; ITK-SNAP software was used to quantify ablation zone volume. Long (LAD) and short 1 (SAD-1) and 2 (SAD-2) axis, tumor size diameter (mm) and volume (cm³) of the ablation zones were evaluated for each treated lesion in both groups at baseline (immediately post ablation) and at 1 month follow-up.

Results:

There was no significant difference comparing ablation zone volumes at baseline (healthy group: mean ablation volume 14.84 cm³ versus cirrhotic group: mean ablation volume 17.85 cm³, $p = 0.31$) and 1 month post ablation (healthy group: mean ablation volume 9.15 cm³ versus cirrhotic group: mean ablation volume 11.58 cm³, $p = 0.24$). When both “healthy” and “cirrhotic” liver group were evaluated independently there was a significant difference of ablation volumes reduction ($p\text{-value} < 0.001$) from baseline to 1 month follow-up. When both groups were compared based on reduction (35.12–38.34%) there was no significant difference in ablation zone volumes ($p\text{-value} = 0.77$).

Conclusions:

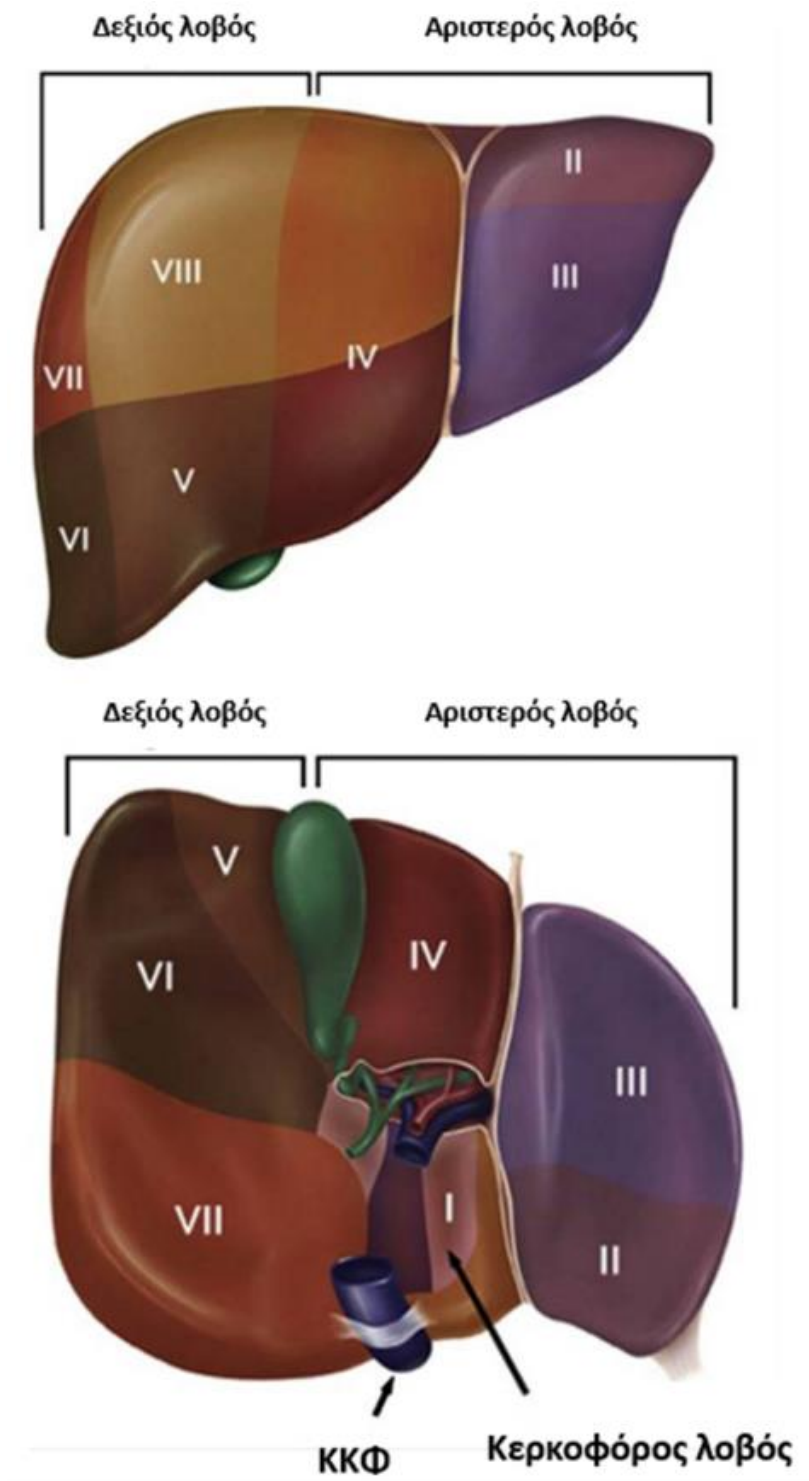
Percutaneous MWA results in ablation zones of a comparable volume in both healthy and cirrhotic liver parenchyma. Both cirrhotic and healthy liver parenchyma experience a similar significant reduction of ablation zone volume at 1 month post therapy.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

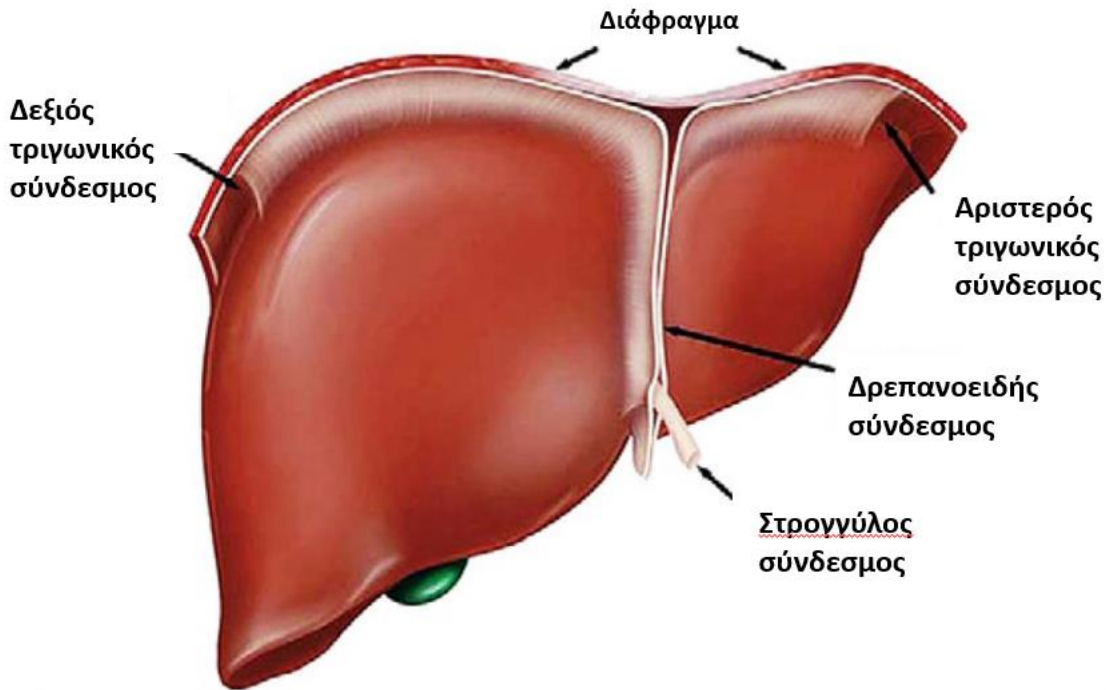
1. ANATOMIA

Ι) Ήπαρ

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο όργανο, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 2% έως 3% του μέσου σωματικού βάρους. Το ήπαρ έχει 2 λοβούς που συνήθως περιγράφονται με δύο τρόπους, με βάση τη μορφολογική ανατομία και τη λειτουργική ανατομία (όπως απεικονίζεται στην Εικ. 1). [11,12] Βρίσκεται στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλιακής κοιλότητας κάτω από το δεξιό ημιδιάφραγμα, προστατεύεται από τον κλωβό των πλευρών και διατηρεί τη θέση του μέσω περιτοναϊκών ενώσεων, που αναφέρονται ως σύνδεσμοι (Εικ. 2). Αν και δεν είναι πραγματικοί σύνδεσμοι, οι ενώσεις αυτές είναι αδιαπέραστες και βρίσκονται σε συνέχεια της κάψας Glisson ή του αντίστοιχου σπλαχνικού περιτοναίου του ήπατος.



Εικ 1. Πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του ήπατος που απεικονίζει τη διαίρεση του ήπατος σε αριστερό και δεξιό ηπατικό λοβό με την ανατομική τμηματική ταξινόμηση του Couinaud. [13]



Εικ 2. Περιτοναϊκές συνδέσεις του ήπατος. [13]

II) Σύνδεσμοι ήπατος

Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος είναι μια πρόσφυση, που εκφύεται στον ομφαλό ή κοντά σε αυτόν και συνεχίζει στην πρόσθια πλευρά του ήπατος σε συνέχεια της ομφαλικής σχισμής. Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος πορεύεται κρανιοκά κατά μήκος της πρόσθιας επιφάνειας του ήπατος, αναμειγνύεται με το ηπατικό περιτόναιο και πορεύεται οπισθίως για να γίνει το πρόσθιο τμήμα του αριστερού και του δεξιού στεφανιαίου συνδέσμου. Χειρουργικής σημασίας, στη βάση του δρεπανοειδή συνδέσμου κατά μήκος του ήπατος, οι ηπατικές φλέβες εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα (IVC). [14] Μια συνήθης παρανόηση που σχετίζεται με τον δρεπανοειδή σύνδεσμο είναι ότι διαιρεί το ήπαρ σε αριστερό και δεξιό λοβό. Με βάση τη μορφολογική ανατομία, αυτό μπορεί να είναι αληθές- ωστόσο, αυτό δεν ισχύει από λειτουργική άποψη (θα συζητηθεί αργότερα).

Εντός του κατώτερου άκρου του δρεπανοειδή συνδέσμου βρίσκεται το ligamentum teres (στρογγυλός σύνδεσμος), ένα υπόλειμμα της ομφαλικής φλέβας (ductus venosus) που πορεύεται από τον ομφαλό στην ομφαλική σχισμή όπου βρίσκεται σε συνέχεια με το ligamentum venosum καθώς ενώνεται με τον αριστερό κλάδο της πυλαίας φλέβας. Ο ligamentum venosum βρίσκεται μέσα σε μια σχισμή στην κάτω επιφάνεια του ήπατος μεταξύ του κερκοφόρου λοβού οπίσθια και του αριστερού λοβού πρόσθια, όπου επενδύεται, επίσης, από τις περιτοναϊκές πτυχές του ελάσσονος επίπλου (γαστροηπατικός σύνδεσμος). Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, ο ductus venosus είναι υπεύθυνος για την παροχέτευση της πλειοψηφίας της ροής του αίματος της ομφαλικής φλέβας απευθείας στην IVC, μεταφέροντας οξυγονωμένο αίμα από τον πλακούντα στο έμβρυο. Μετά τη γέννηση, η ομφαλική φλέβα κλείνει καθώς αρχίζει η φυσιολογική νεογνική κυκλοφορία. Με την παρουσία πυλαίας υπέρτασης, η ομφαλική φλέβα μπορεί να επανασηραγγοποιηθεί για να επιτρέψει την πυλαία παράπλευρη κυκλοφορία μέσω του κοιλιακού τοιχώματος, γνωστή ως «κεφαλή μέδουσας».

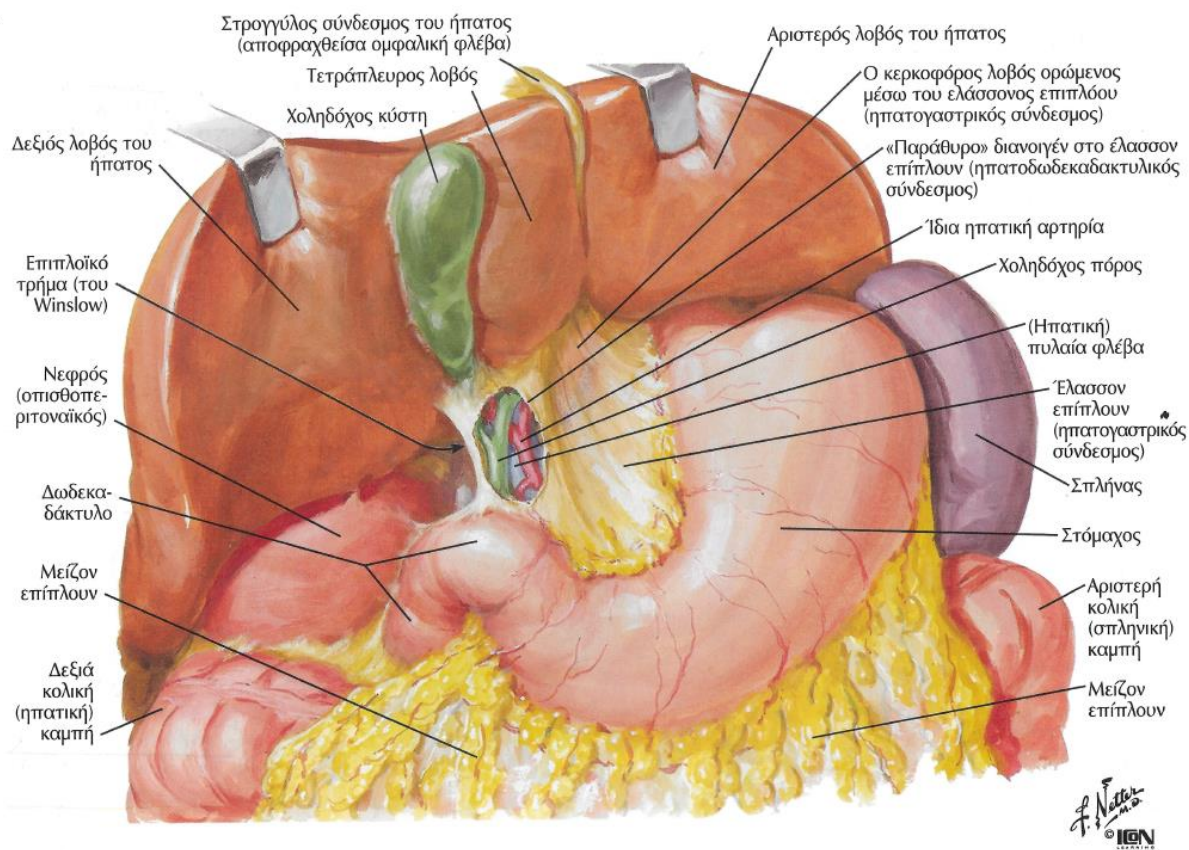
Κεφαλικά του ήπατος υπάρχει μια κυρτή περιοχή κατά μήκος της διαφραγματικής επιφάνειας που στερείται οποιασδήποτε συνδεσμικής σύνδεσης ή περιτοναίου. Αυτή η γυμνή περιοχή του ήπατος συνδέεται με το διάφραγμα με λεπτό ινώδη ιστό. Ο στεφανιαίος σύνδεσμος βρίσκεται πρόσθια και οπίσθια της γυμνής αυτής περιοχής του ήπατος, που αποτελείται από περιτοναϊκές συνδέσεις του διαφράγματος. Οι περιοχές αυτές συγκλίνουν αριστερά και δεξιά του ήπατος σχηματίζοντας τον αριστερό και τον δεξιό τριγωνικό σύνδεσμο, αντίστοιχα. Ο δεξιός στεφανιαίος και ο δεξιός τριγωνικός σύνδεσμος πορεύονται οπίσθια και ουραία προς τον δεξιό νεφρό, προσκολλώντας το ήπαρ στο οπισθοπεριτόναιο. Όλες οι συνδέσεις συμβάλλουν στη σταθεροποίηση του ήπατος εντός του δεξιού άνω τεταρτημορίου της κοιλιάς. Κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης, η κινητοποίηση του ήπατος απαιτεί τη διαίρεση αυτών των ανάγγειων συνδέσμων. Το ήπαρ έχει στενές συνδέσεις με πολλές δομές και όργανα.

Η κάτω κοίλη φλέβα (ΚΚΦ) διατηρεί στενή σχέση με τον κερκοφόρο και τον δεξιό ηπατικό λοβό μέσω συνδέσμων. [15] Αυτοί οι σύνδεσμοι είναι γέφυρες από ευρύ μεμβρανώδη ιστό, που αποτελούν προεκτάσεις της κάψας Glisson από τον κερκοφόρο και τον δεξιό ηπατικό λοβό. Οι

σύνδεσμοι αυτοί δεν είναι απλός συνδετικός ιστός αλλά περιέχουν συστατικά του ηπατικού παρεγχύματος, συμπεριλαμβανομένων των πυλαίων τριάδων και των ηπατοκυττάρων. Ως εκ τούτου, κατά την κινητοποίηση του ήπατος, οι σύνδεσμοι αυτοί απαιτούν χειρουργική ακρίβεια ώστε να αποφεύγεται η περιττή αιμορραγία ή η διαρροή χολής κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

III) Περιηπατικά όργανα/ανατομική σχέση

Ο γαστρεντερικός σωλήνας έχει διάφορες συνδέσεις με το ήπαρ (Εικ. 3). Ο στόμαχος συνδέεται με τον αριστερό ηπατικό λοβό μέσω του γαστροηπατικού συνδέσμου ή της ανώτερης πτυχής του ελάσσονος επίπλου, ο οποίος είναι μια πρόσφυση συνδετικού ιστού μεταξύ της ελάσσονος καμπυλότητας του στομάχου και του αριστερού ηπατικού λοβού στο *ligamentum venosum*. Σημαντικές νευρικές και αγγειακές δομές μπορεί να διέρχονται εντός του γαστροηπατικού συνδέσμου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής μοίρας του πνευμονογαστρικού νεύρου και, όταν υπάρχει, μιας αλλόδρομης αριστερής ηπατικής αρτηρίας προέλευσης από την αριστερή γαστρική αρτηρία. Η ηπατική καμπή του παχέος εντέρου, όπου το ανιόν κόλον μεταπίπτει στο εγκάρσιο κόλον, βρίσκεται σε κοντινή απόσταση ή μερικές φορές σε άμεση επαφή με τον δεξιό ηπατικό λοβό. Επιπλέον, ο δωδεκαδάκτυλος και οι πυλαίες δομές βρίσκονται σε άμεση σχέση με το ήπαρ μέσω του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου (κατώτερη πτυχή του ελάσσονος επίπλου) και της πύλης του ήπατος.[11]



Εικ. 3. Ανατομική σχέση του ήπατος με τις γειτονικές δομές. [219]

Η κατανόηση της ανατομίας της πύλης του ήπατος είναι απαραίτητη για την ηπατική εκτομή και τις συναφείς αγγειακές και χολικές ανακατασκευές. Εντός της πύλης βρίσκεται ο κοινός χοληδόχος πόρος, η ηπατική αρτηρία και η πυλαία φλέβα που πορεύονται σε πλάγια, μεσαία και οπίσθια διάταξη, αντίστοιχα. Το στόμιο του Winslow (επιπλοϊκό στόμιο) έχει σημαντική σημασία για την ηπατο-παγκρεατο-χολική χειρουργική. Το επιπλοϊκό τρήμα του Winslow, που περιγράφηκε αρχικά από τον Δανό ανατόμο Jacob Winslow το 1732, είναι μια επικοινωνία ή σύνδεση μεταξύ της περιτοναϊκής κοιλότητας και του ελάσσονος θυλάκου. Κατά τη διάρκεια της ηπατικής εκτομής, η ανάγκη για πλήρη έλεγχο της ηπατικής αγγειακής εισροής μπορεί να επιτευχθεί με τον χειρισμό Pringle. [16, 17] Ο χειρισμός αυτός, που αναπτύχθηκε από έναν Αυστραλό χειρουργό, τον James Hogarth Pringle, ενώ βρισκόταν στη Γλασκώβη της Σκωτίας, κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισης ηπατικού τραύματος, περιλαμβάνει την απόφραξη

της ηπατικής αρτηρίας και της εισροής της πυλαίας φλέβας μέσω του ελέγχου της ηπατικής πύλης. Αυτό μπορεί να γίνει με την τοποθέτηση ενός μεγάλου σφιγκτήρα στην πύλη ή πιο τραυματικά με τη χρήση ενός αιμοστατικού επίδεσμου που διέρχεται από το τρήμα του Winslow και το pars flaccida (διαφανές τμήμα του ελάσσονος σπλαχνικού χιτώνα που βρίσκεται πάνω από τον κερκοφόρο λοβό) που περικλείει την ηπατική πύλη.

Η χοληδόχος κύστη βρίσκεται στην οπίσθια επιφάνεια των τμημάτων IV και V. Άρχεται σε συνέχεια με τον κοινό χοληδόχο πόρο μέσω του κυστικού πόρου. Επιπλέον, η κυστική αρτηρία συνήθως προκύπτει ως κλάδος της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας. Η κατανόηση της ανατομίας των πυλαίων αγγείων και των χοληφόρων είναι ζωτικής σημασίας, δεδομένης της μεγάλης ανατομικής μεταβλητότητάς τους, για την αποφυγή ακούσιου τραυματισμού κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης στο ήπαρ, το πάγκρεας, τις χοληφόρους ή το έντερο.

Επιπλέον, το δεξιό επινεφρίδιο βρίσκεται εντός του οπισθοπεριτοναίου κάτω από τον δεξιό ηπατικό λοβό. Η δεξιά επινεφριδική φλέβα παροχετεύεται απευθείας στην ΚΚΦ- ως εκ τούτου, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την κινητοποίηση του ήπατος ώστε να αποφεύγεται η αποκόλληση της φλέβας ή η ακούσια διατομή στο επινεφρίδιο, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αιμορραγία. [11]

IV) Λεμφικό και νευρικό δίκτυο

Το ήπαρ διαθέτει ένα επιφανειακό και ένα εν τω βάθει λεμφικό δίκτυο μέσω του οποίου αποστραγγίζεται η λέμφος που παράγεται στο ήπαρ. [18] Το εν τω βάθει δίκτυο είναι υπεύθυνο για τη μεγαλύτερη λεμφική αποστράγγιση προς τους έξω φρενικούς λεμφαδένες μέσω των ηπατικών φλεβών και προς την πύλη μέσω των κλάδων της πυλαίας φλέβας. Το επιφανειακό δίκτυο βρίσκεται εντός της κάψας και διαχωρίζεται σε πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια. Η πρόσθια επιφάνεια παροχετεύει κυρίως προς τους φρενικούς λεμφαδένες μέσω της γυμνής περιοχής του ήπατος για να ενωθεί με το μεσοθωρακικό και το έσω μαστικό λεμφικό δίκτυο. Το δίκτυο της οπίσθιας επιφάνειας παροχετεύει στους πυλαίους λεμφαδένες, συμπεριλαμβανομένων του κυστικού πόρου, του κοινού χοληδόχου πόρου, της ηπατικής αρτηρίας, των περιπαγκρεατικών, περικαρδιακών και κοιλιακών λεμφαδένων. Τα μοτίβα

λεμφικής αποχέτευσης έχουν χειρουργική σημασία όσον αφορά τη λεμφαδενεκτομή που πραγματοποιείται για τον καρκίνο της χοληδόχου κύστης, του ήπατος και του παγκρέατος.

Η νεύρωση και ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας είναι πολύπλοκοι και όχι καλά κατανοητοί. Ωστόσο, όπως και το υπόλοιπο σώμα, το ήπαρ διαθέτει παρασυμπαθητική και συμπαθητική νεύρωση. Οι νευρικές ίνες προέρχονται από το κοιλιακό πλέγμα, τα κατώτερα θωρακικά γάγγλια, το δεξιό φρενικό νεύρο και το πνευμονογαστρικό νεύρο. Τα πνευμονογαστρικά νεύρα χωρίζονται σε πρόσθιο (αριστερό) και οπίσθιο (δεξιό) κλάδο καθώς πορεύονται από τον θώρακα στην κοιλιά. Ο πρόσθιος πνευμονογαστρικός κλάδος διαιρείται σε κεφαλικό και ηπατικό κλάδο εκ των οποίων ο τελευταίος διέρχεται από το έλασσον επίπλουν (γαστροηπατικός σύνδεσμος) για να νευρώσει το ήπαρ και είναι υπεύθυνος για την παρασυμπαθητική νεύρωση. Η συμπαθητική νεύρωση προέρχεται κυρίως από το κοιλιακό πλέγμα καθώς και από τα θωρακικά σπλαχνικά νεύρα. [11]

V) Μικροσκοπική αρχιτεκτονική

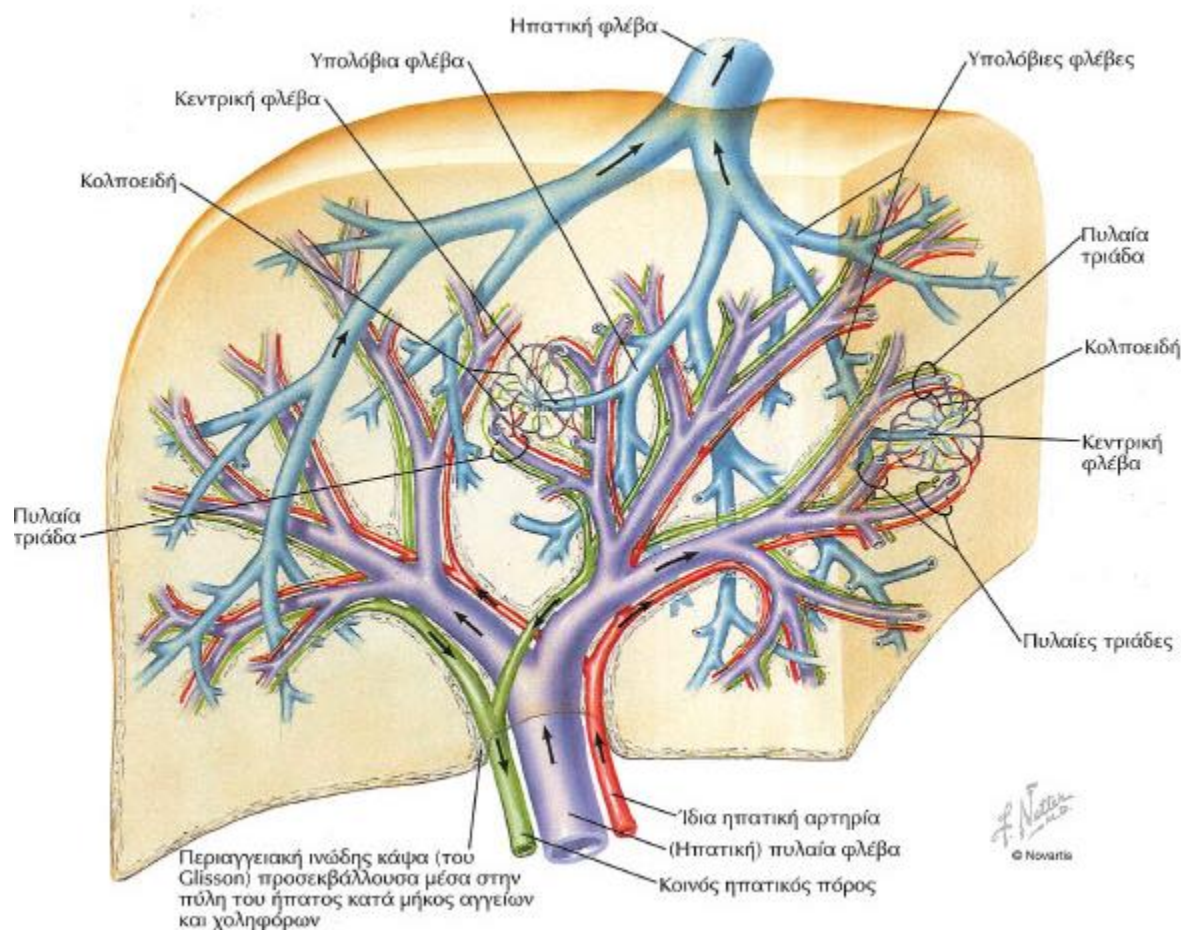
Η θεμελιώδης κατανόηση της λειτουργίας του ήπατος αρχίζει με τη γνώση της μικροσκοπικής αρχιτεκτονικής (Εικ. 4). Πυλαίες οδοί είναι το δίκτυο διανομής των συστημάτων της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής αρτηρίας και με τη σειρά τους το δίκτυο συλλογής εκροών για τα χολικό δέντρο. Το παρέγχυμα φιλοξενεί ηπατοκύτταρα, τα οποία αντιπροσωπεύουν το 60% του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού και το 80% του όγκου του ήπατος και είναι οργανωμένα σε ένα αναστομωτικό σύστημα που διατρέχει την απόσταση από την πυλαία οδό έως το τελικό ηπατικό φλεβίδιο. Μεταξύ των πλακών των ηπατοκυττάρων βρίσκονται οι αγγειακοί χώροι, που ονομάζονται κολποειδή. Πρόκειται για ένα μοναδικό αγγειακό στρώμα, με μεγάλων διαστάσεων αγγειακούς διαύλους που στερούνται βασικής μεμβράνης και επιτρέπουν την ελεύθερη ανταλλαγή των κυκλοφορούντων μακρομορίων με τα ηπατοκύτταρα. Τα λεγόμενα μη παρεγχυματικά κύτταρα που επενδύουν τα κολποειδή περιλαμβάνουν: ενδοθηλιακά κύτταρα κολποειδών, περικολποειδή ηπατικά αστεροειδή κύτταρα και τα ενδοαυλικά κύτταρα Kupffer. Τέλος, το αίμα που ρέει μέσα από στα κολποειδή εξέρχεται από το ήπαρ μέσω των διακλαδώσεων του ηπατικού φλεβικού συστήματος, ο μικρότερος από τους οποίους είναι το τελικό ηπατικό φλεβίδιο. [19]

VI) Πυλαία οδός και χολικό σύστημα

Τόσο η πυλαία φλέβα όσο και η ηπατική αρτηρία, μαζί με τα εκφορητικά αυτόνομα νεύρα, εισέρχονται στο ήπαρ από την πύλη. Η πύλη είναι επίσης η θέση όπου τα χοληφόρα και τα λεμφαγγεία εξέρχονται από το ήπαρ. Κλάδοι της ηπατικής αρτηρίας, της πυλαίας φλέβας, του χοληδόχου πόρου και των λεμφαγγείων διακλαδίζονται μαζί σε πυλαίες οδούς μέσω του ηπατικού παρεγχύματος (Εικ. 4). Οι πυλαίες οδοί αναφέρονται μερικές φορές ως πυλαίες τριάδες λόγω των τριών κύριων στοιχείων τους (πυλαία φλέβα, ηπατική αρτηρία, χοληδόχος πόρος). Ωστόσο, η προτιμώμενη ορολογία είναι η πυλαία οδός, επειδή συχνά υπάρχει πολλαπλότητα ηπατικής αρτηρίας-χοληφόρου πόρου μέσα σε κάθε πυλαία οδό.[20] Μετά από προοδευτική διακλάδωση, οι τελικοί κλάδοι των πυλαίων φλεβών και των ηπατικών αρτηριών τροφοδοτούν με αίμα τα κολποειδή, επεκτεινόμενοι περίπου κάθετα στις περιοχές απορροής μεταξύ γειτονικών πυλαίων οδών. Κλάδοι των ηπατικών αρτηριών τροφοδοτούν επίσης το περιβρογχικό πλέγμα τριχοειδών αγγείων που τρέφουν τα χολαγγεία. Αυτά τα τριχοειδικά πλέγματα στη συνέχεια εκβάλλουν στα κολποειδή (μέσω αρτηριοπυλαίων αναστομώνσεων). Επειδή όλα αυτά τα αγγεία έχουν ανεξάρτητους περιαρτηριακούς σφιγκτήρες, τα κολποειδή δέχονται ένα ποικίλο μείγμα αίματος από την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηριακή ροή .[21,22] Αφού περάσει από τα κολποειδή, το αίμα συλλέγεται σε μικρούς κλάδους των ηπατικών φλεβών (τελικές ηπατικές φλέβες). Οι φλέβες αυτές πορεύονται ανεξάρτητα από τις πυλαίες οδούς και εκβάλλουν στις ηπατικές φλέβες, οι οποίες αναδύονται για να ενωθούν με την κάτω κοίλη φλέβα μέσω ξεχωριστών στομιών από τους μεγάλους ηπατικούς λοβούς.

Το λεμφικό υγρό προέρχεται από την ανάδρομη ροή του υγρού στον χώρο του Disse και έτσι συλλέγεται σε τυφλά λεμφικά τριχοειδή αγγεία στους χώρους του συνδετικού ιστού εντός των πυλαίων οδών.[23] Η πραγματική σύνδεση, μεταξύ του εγγύς άκρου του χώρου του Disse στη επιφάνεια πυλαίας οδού-παρεγχύματος και της λεμφικής οδού, αποδίδεται σε έναν προτεινόμενο χώρο του Mall [24] η ύπαρξη του οποίου δεν έχει αποδειχθεί ποτέ. Το υγρό, που περιέχεται σε αυτά τα λεμφαγγεία, κινείται προς την ηπατική πύλη και τελικά στη χυλοφόρο δεξαμενή (cisternae chyli) και στον θωρακικό πόρο. Η λέμφος εξέρχεται επίσης από το ήπαρ σε

μικρά λεμφαγγεία που συνδέονται με τις μεγαλύτερες ηπατικές φλέβες, τα οποία εκβάλλουν σε μεγαλύτερα λεμφαγγεία κατά μήκος του τοιχώματος της ΚΚΦ. [19]



Εικόνα 4. Η πυλαία τριάδα. [219]

VI) Χοληφόρο δέντρο

Το ενδοηπατικό χοληφόρο δέντρο αποτελείται από πολλαπλούς αγωγούς, που είναι υπεύθυνοι για το σχηματισμό και τη μεταφορά της χολής από το ήπαρ στο δωδεκαδάκτυλο και συνήθως, ακολουθεί το πυλαίο φλεβικό σύστημα. Ο δεξιός ηπατικός πόρος σχηματίζεται από έναν πόρο από τα τμήματα V και VIII και έναν οπίσθιο πόρο από τα τμήματα VI και VII. Ο πρόσθιος πόρος πορεύεται με πρόσθιο, κάθετο τρόπο ενώ ο οπίσθιος πόρος πορεύεται με πλάγιο, οριζόντιο τρόπο. Ο δεξιός πόρος έχει συνήθως μια σύντομη εξωηπατική πορεία με κάποια μεταβλητότητα διακλάδωσης. Οι χειρουργοί πρέπει να έχουν υπόψη τους αυτή τη

μεταβλητή ανατομία όταν χειρουργούν την πύλη του ήπατος. Ο αριστερός ηπατικός πόρος αποχετεύει το αριστερό ήπαρ και έχει λιγότερο μεταβλητή πορεία, καθώς παραλληλίζεται με την αριστερή πυλαία φλέβα με μεγαλύτερη εξωηπατική πορεία. Ο αριστερός και ο δεξιός ηπατικός πόρος ενώνονται κοντά στην ηπατική πύλη και σχηματίζουν τον κοινό ηπατικό πόρο. Καθώς ο κοινός ηπατικός πόρος πορεύεται ουραία, ενώνεται με τον κυστικό πόρο για να σχηματίσει τον κοινό χοληδόχο πόρο. Ο κοινός χοληδόχος πόρος πορεύεται κατά μήκος πλάγιας πλευράς του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου προς την κεφαλή του παγκρέατος για να εκβάλει στο δωδεκαδάκτυλο μέσω του φύματος του Vater.

Η χολική παροχέτευση του κερκοφόρου λοβού είναι ποικίλη και παρατηρείται μέσω του αριστερού και του δεξιού ηπατικού πόρου στο 70% έως 80% περίπου των περιπτώσεων. [25] Στο 15%, η παροχέτευση του κερκοφόρου λοβού παρατηρείται μόνο μέσω του αριστερού ηπατικού πόρου και στο υπόλοιπο 5% έως 10% των περιπτώσεων η παροχέτευση γίνεται μόνο μέσω του δεξιού συστήματος ηπατικών πόρων. Ως εκ τούτου, η χειρουργική επέμβαση που αφορά τον κερκοφόρο λοβό απαιτεί προσοχή στην ανατομία των χοληφόρων καθώς και στην ανατομία των αγγείων.

2) ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

Η κίρρωση χαρακτηρίζεται από ίνωση και σχηματισμό οζιδίων του ήπατος δευτερογενώς λόγω χρόνιου τραυματισμού, που οδηγεί σε αλλοίωση της φυσιολογικής λοβιακής οργάνωσης του ήπατος. Διάφορες προσβολές μπορούν να τραυματίσουν το ήπαρ, συμπεριλαμβανομένων των ιογενών λοιμώξεων, των τοξινών, των κληρονομικών καταστάσεων ή των αυτοάνοσων διεργασιών. Με κάθε τραυματισμό, το ήπαρ σχηματίζει ουλώδη ιστό (ίνωση), αρχικά χωρίς να χάνει τη λειτουργία του. Μετά από χρόνια τραυματισμό, το μεγαλύτερο μέρος του ηπατικού ιστού γίνεται ινωτικό, οδηγώντας σε απώλεια της λειτουργίας και στην ανάπτυξη κίρρωσης. Παρακάτω θα εξετάσουμε τα αίτια, την αξιολόγηση και τη διαχείριση της ηπατικής κίρρωσης. [26]

I) Αιτιολογία

Οι χρόνιες ηπατικές παθήσεις συνήθως εξελίσσονται σε κίρρωση. Στον ανεπτυγμένο κόσμο, οι πιο συχνές αιτίες κίρρωσης είναι ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), η αλκοολική ηπατική νόσος και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), ενώ ο ιός της ηπατίτιδας B (HBV) και ο HCV είναι οι πιο συχνές αιτίες στον αναπτυσσόμενο κόσμο. [27] Άλλα αίτια κίρρωσης περιλαμβάνουν αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθή χολαγγειίτιδα, πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, αιμοχρωμάτωση, νόσο Wilson, ανεπάρκεια άλφα-1 αντιθρυψίνης, σύνδρομο Budd-Chiari, ηπατική κίρρωση που προκαλείται από φάρμακα και χρόνια δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Ως κρυπτογενής κίρρωση ορίζεται η κίρρωση ασαφούς αιτιολογίας. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της κίρρωσης είναι άγνωστος, ωστόσο, έχει εκτιμηθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 0,15% και 0,27% στις Ηνωμένες Πολιτείες [28,29]

II) Παθοφυσιολογία

Πολλαπλά κύτταρα παίζουν ρόλο στην κίρρωση του ήπατος, συμπεριλαμβανομένων των ηπατοκυττάρων και των κυττάρων επένδυσης των κόλπων, όπως τα αστεροειδή ηπατικά κύτταρα (HSC), τα ενδοθηλιακά κύτταρα των κόλπων (SEC) και τα κύτταρα Kupffer (KC). Τα HSCs αποτελούν μέρος του τοιχώματος των ηπατικών κόλπων και η λειτουργία τους είναι η αποθήκευση της βιταμίνης Α. Όταν αυτά τα κύτταρα εκτίθενται σε φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ενεργοποιούνται, μετατρέπονται σε μυοϊνοβλάστες και αρχίζουν να εναποθέτουν κολλαγόνο, με αποτέλεσμα την ίνωση. Τα SECs σχηματίζουν την ενδοθηλιακή επένδυση και χαρακτηρίζονται από τις θυρίδες που δημιουργούν στο τοίχωμα, οι οποίες επιτρέπουν την ανταλλαγή υγρών και θρεπτικών συστατικών μεταξύ των κολποειδών και των ηπατοκυττάρων.[30] Η αποθυριδοποίηση (defenestration) του τοιχώματος των κολποειδών μπορεί να συμβεί δευτερογενώς λόγω της χρόνιας χρήσης αλκοόλ και να προάγει την περικολποειδή ίνωση.[31] Τα KCs είναι δορυφόρα μακροφάγα κύτταρα που επενδύουν επίσης το τοίχωμα των κολποειδών. Μελέτες, κυρίως, από ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι παίζουν ρόλο στην ηπατική

ίνωση απελευθερώνοντας επιβλαβείς μεσολαβητές όταν εκτίθενται σε βλαπτικούς παράγοντες και δρώντας ως αντιγονικά κύτταρα για τους ιούς[32]. Τα ηπατοκύτταρα εμπλέκονται, επίσης στην παθογένεια της κίρρωσης, καθώς τα κατεστραμμένα ηπατοκύτταρα απελευθερώνουν οξειδωτικές και φλεγμονώδεις ουσίες που μπορούν να προωθήσουν την ενεργοποίηση των HSCs και την ηπατική ίνωση [33].

Η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι η ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης. Η πυλαία υπέρταση αναπτύσσεται δευτερογενώς λόγω της ίνωσης και των αγγειορυθμιστικών μεταβολών, τόσο ενδοηπατικά όσο και συστηματικά, οδηγώντας σε σχηματισμό παράπλευρης κυκλοφορίας και υπερδυναμική κυκλοφορία[34].

Ενδοηπατικά, τα SECs συνθέτουν τόσο το μονοξείδιο του αζώτου (NO) όσο και την ενδοθηλίνη-1 (ET-1), τα οποία δρουν στα HSCs, προκαλώντας χαλάρωση ή συστολή των κολποειδών, αντίστοιχα, και ελέγχουν τη κολποειδική αιματική ροή. Σε ασθενείς με κίρρωση, παρατηρείται αύξηση της παραγωγής ET-1, καθώς και αύξηση της ευαισθησίας των υποδοχέων της με μείωση της παραγωγής NO. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη ενδοηπατική αγγειοσύσπαση και αντίσταση, ξεκινώντας την πυλαία υπέρταση. Η αγγειακή αναδιαμόρφωση με τη μεσολάβηση των συστατικών επιδράσεων των HSCs στα κολποειδή αυξάνει την αγγειακή αντίσταση. Για να αντισταθμιστεί αυτή η αύξηση της ενδοηπατικής πίεσης, σχηματίζεται παράπλευρη κυκλοφορία [34].

Στη συστηματική και σπλαχνική κυκλοφορία, συμβαίνει το αντίθετο αποτέλεσμα, με αύξηση της παραγωγής NO, που οδηγεί σε συστηματική και σπλαχνική αγγειοδιαστολή και μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Αυτό προάγει την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), οδηγώντας σε κατακράτηση νατρίου και νερού και καταλήγοντας σε υπερδυναμική κυκλοφορία. Έτσι, στην κίρρωση με πυλαία υπέρταση, υπάρχει εξάντληση των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (κυρίως NO) ενδοηπατικά, αλλά περίσσεια NO εξωηπατικά στη σπλαχνική και συστηματική κυκλοφορία, που οδηγεί σε κολποειδική

αγγειοσύσπαση και σπλαχνική (συστηματική) αγγειοδιαστολή. Τα παράπλευρα συμβάλλουν επίσης στην υπερδυναμική κυκλοφορία αυξάνοντας τη φλεβική επιστροφή στην καρδιά [34,35]

III) Απεικόνιση της κίρρωσης

Το υπερηχογράφημα, η αξονική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) δεν είναι ευαίσθητες στην ανίχνευση της κίρρωσης και η τελική διάγνωση εξακολουθεί να βασίζεται στην ιστολογία. Ωστόσο, η ειδικότητά τους είναι υψηλή όταν υπάρχει προφανής αιτία. Μερικά από τα απεικονιστικά ευρήματα είναι η ανομοιογενή ηπατική παρυφή ή επιφάνεια, διεύρυνση πυλαίας φλέβας, διογκωμένο κερκοφόρο λοβό, σπληνομεγαλία και παράπλευρο φλεβικό δίκτυο [36]. Επιπλέον, πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτιολογίες, όπως θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, παρασιτικές νόσοι ή αιματολογικές κακοήθειες, ενώ τα φυσιολογικά ακτινολογικά ευρήματα δεν αποκλείουν την κίρρωση. Ο κύριος ρόλος της απεικόνισης είναι η ανίχνευση και η ποσοτικοποίηση των επιπλοκών της κίρρωσης, δηλαδή του ασκίτη, του HCC και της θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών ή πυλαίας φλέβας.

Το υπερηχογράφημα παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ηπατική αρχιτεκτονική, είναι φθηνό και ευρέως διαθέσιμο. Η οζώδης δομή και η αυξημένη ηχογένεια του ήπατος ανευρίσκονται συχνά στην κίρρωση, αλλά υπάρχουν και στη στεάτωση [37, 38]. Συνήθως παρατηρείται ατροφία του δεξιού λοβού και υπερτροφία του αριστερού και ιδίως του κερκοφόρου λοβού. Σημειώνεται ότι το πλάτος του κερκοφόρου λοβού σε σχέση με τον δεξιό λοβό αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα της κίρρωσης [39]. Το υπερηχογράφημα και το Doppler για τον έλεγχο της διαμέτρου και της ταχύτητας της πυλαίας φλέβας είναι χρήσιμες εξετάσεις ελέγχου πυλαίας υπέρτασης και βατότητας των αγγείων. Το υπερηχογράφημα αντίθεσης εξετάζει την εμφάνιση ηχογενών μικροφουσαλίδων στην ηπατική φλέβα. Η εμφάνισή τους μετά από ενδοφλέβια έγχυση συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ίνωση [40, 41]. Το υπερηχογράφημα είναι η πρώτη απεικονιστική μέθοδος για την υποψία ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ), αλλά η ευαισθησία και η ειδικότητά του για την ανίχνευση ΗΚΚ είναι χαμηλότερη από εκείνη της αξονικής ή της μαγνητικής τομογραφίας [42] και οι εστιακές βλάβες θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με αξονική και/ή μαγνητική τομογραφία. Ένας υψηλός βαθμός

υποψίας, π.χ. σε ασθενείς με άλφα-φετοπρωτεΐνη άνω των 200 μg/L, ή σε προμεταμοσχευτική αξιολόγηση, απαιτούνται πιο ειδικές τεχνικές ακόμη και σε περίπτωση απουσίας υπερηχογραφικών αλλοιώσεων.

Η ελικοειδής αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου είναι οι μέθοδοι εκλογής όταν υπάρχει υποψία ΗΚΚ ή αγγειακών αλλοιώσεων [28]. Συγκριτικά, η μαγνητική τομογραφία υπερείχε της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας για την ανίχνευση μικρών ΗΚΚ μεγέθους 1-2 cm [43]. Η μαγνητική τομογραφία έχει, επίσης, αποδειχθεί αποτελεσματική στον προσδιορισμό της περιεκτικότητας του ηπατικού σιδήρου και λίπους στην αιμοχρωμάτωση και την ηπατική στεάτωση, αντίστοιχα [44, 45].

Η ελαστογραφία (Fibroscan) είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική που βασίζεται στην ταχύτητα ενός ελαστικού κύματος μέσω ενός μεσοπλευρικά τοποθετημένου πομπού. Η ταχύτητα του κύματος προσδιορίζεται με παλμικό υπερηχογράφημα και συσχετίζεται με την ηπατική ακαμψία, δηλαδή την ίνωση. Η εξέταση περιορίζεται από τη νοσογόνο παχυσαρκία, τον ασκίτη και τους μικρούς μεσοπλεύριους χώρους. Σε μια μελέτη 327 ασθενών με ηπατίτιδα C, η ιστολογική κίρρωση διαφοροποιήθηκε από τα ηπιότερα στάδια ίνωσης με καμπύλη (ROC) 0,97, η οποία θεωρείται σχεδόν ιδανική εξέταση [46]. Η ελαστογραφία έχει τη δυνατότητα δειγματοληψίας 1/500 του ήπατος και αποτελεί μια χρήσιμη, μη επεμβατική εξέταση για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό της κίρρωσης.

IV) Βιοψία ήπατος

Η βιοψία θεωρείται μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της κίρρωσης και η διαδοχική ιστολογική διαβάθμιση της φλεγμονής και η σταδιοποίηση της ίνωσης μπορεί να εκτιμήσει τον κίνδυνο εξέλιξης. Ωστόσο, η βιοψία είναι επιρρεπής με σημαντική μεταβλητότητα δειγματοληψίας σε διαφορετικές ηπατικές παθήσεις [47]. Έτσι, κατά τη σταδιοποίηση της ίνωσης σε ασθενείς με ηπατίτιδα C που χρησιμοποιούν το σύστημα METAVIR, το οποίο είναι απλό και χρησιμοποιεί μόνο 4 στάδια (στάδιο 4 είναι κίρρωση), το ένα τρίτο των βαθμολογιών διέφερε κατά τουλάχιστον ένα στάδιο, όταν συγκρίθηκε βιοψία από τον αριστερό λοβό του ήπατος με αυτό

από τον δεξιό λοβό και με παρόμοια αποτελέσματα για τη διαβάθμιση της φλεγμονής [48]. Στην ηπατίτιδα C, η σωστή σταδιοποίηση επιτεύχθηκε μόνο για το 65% και το 75% των περιπτώσεων, όταν οι βιοψίες ήταν μήκους 15 mm και 25 mm αντίστοιχα [49], ενώ στην κλινική πράξη μόνο το 16% των βιοψιών φτάνει τα 25 mm σε μήκος. Παρά αυτές τις ελλείψεις, η βιοψία εξακολουθεί να απαιτείται για να επιβεβαιώσει την κίρρωση σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική λειτουργία και να υποδείξει την αιτία της. Η επιβεβαίωση της κίρρωσης με βιοψία δεν είναι απαραίτητη όταν υπάρχουν σαφή σημάδια κίρρωσης, όπως ασκίτης, πηκτικότητα και ρικνό οζώδες ήπαρ.

Η βιοψία ήπατος λαμβάνεται είτε με (ακτινολογικά καθοδηγούμενη) διαδερμική, διασφαγιτιδική ή λαπαροσκοπική οδό. Μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας μετά από βιοψία έχει παρατηρηθεί με βελόνες μεγαλύτερης διαμέτρου. Σε υποψία κίρρωσης προτιμάται η βιοψία με κόπτουσα συσκευή έναντι της βελόνας αναρρόφησης, προκειμένου να αποφευχθεί ο κατακερματισμός του ιστού [50]. 2 έως 3 τοις εκατό των ασθενών χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο για τη διαχείριση των επιπλοκών. Το άλγος ή η υπόταση είναι οι κυρίαρχες αιτίες. Το 60% των επιπλοκών συμβαίνουν εντός δύο ωρών και το 96% εντός 24 ωρών μετά τη βιοψία. Η θνησιμότητα, κυρίως λόγω σοβαρής αιμορραγίας, είναι 1 στις 10.000 έως 12.000, και πιθανώς υψηλότερη στην κίρρωση [50]. Τα προϊόντα αίματος θα πρέπει να αντικαθίστανται όταν τα αιμοπετάλια είναι κάτω από 70.000/μL ή ο χρόνος προθρομβίνης παραταθεί για περισσότερα από τέσσερα δευτερόλεπτα ή/και επιλέγεται μια διασφαγιτιδική ή λαπαροσκοπική προσέγγιση. Η ασπιρίνη και άλλοι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν από τη βιοψία.

V) Φυσική πορεία και πρόγνωση

Η φυσική πορεία της κίρρωσης εξαρτάται τόσο από την αιτιολογία όσο και από τη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας. Τα ετήσια ποσοστά ανεπαρκούς αντιρρόπησης είναι 4% για τον HCV, 10% για τον HBV και η επίπτωση του HCC κυμαίνεται μεταξύ 2 - 7% ετησίως. Η ανεπαρκής

αντιρρόπηση στην αλκοολική κίρρωση με συνεχή χρήση αλκοόλ είναι ακόμη ταχύτερη και συχνά σχετίζεται με αλκοολική ηπατίτιδα σε υπόβαθρο κίρρωσης. Η θνησιμότητα χωρίς μεταμόσχευση ανέρχεται στο 85% σε διάστημα 5 ετών.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν προσπαθήσει να αναπτύξουν ένα σύστημα ταξινόμησης που, να μπορεί τόσο, να χαρακτηρίσει το βαθμό ηπατικής βλάβης, όσο και, να προβλέψει την πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση με βάση κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους. Λόγω του χαμηλού επιπέδου πολυπλοκότητας και της αρκετά καλής προγνωστικής αξίας της, η ταξινόμηση Child-Pugh-Turcotte (CPT) χρησιμοποιείται ευρέως [51] (Πίνακας 1). Τα ποσοστά μονοετούς επιβίωσης για ασθενείς με κίρρωση CPT A, B και C είναι 100, 80 και 45 %, αντίστοιχα [28]. Η ταξινόμηση CPT προβλέπει την ανάπτυξη επιπλοκών, όπως η κίρρωση και η ανταπόκριση των ασθενών στις χειρουργικές επεμβάσεις [52]. Με την πίεση στην κατανομή των σπάνιων δωρητών ήπατος για μεταμόσχευση, αναπτύχθηκε το μοντέλο για το τελικό στάδιο της ηπατικής νόσου (MELD) για την ακριβέστερη αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας [53]. Το MELD προβλέπει με τον καλύτερο τρόπο την επιβίωση 3 μηνών των κίρρωτικών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Βασίζεται στην κρεατινίνη, τη χολερυθρίνη και το INR, αλλά στερείται χαρακτηριστικών της πυλαίας υπέρτασης, όπως ο ασκίτης. Δίνει προτεραιότητα στους ασθενείς που είναι πιθανότερο να επιβιώσουν χωρίς μεταμόσχευση ήπατος, όπως οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Στις ΗΠΑ η αντικατάσταση του προηγούμενου εξατομικευμένου συστήματος κατανομής οργάνων, το οποίο βασιζόταν σε μεγάλο βαθμό στον χρόνο αναμονής, από το MELD μείωσε τη θνησιμότητα στη λίστα αναμονής χωρίς αλλαγή στην έκβαση μετά τη μεταμόσχευση. Το σύστημα εξετάστηκε για περαιτέρω βελτίωση, όπως η χορήγηση επιπλέον βαθμών σε ασθενείς με HCC και υπονατρίαμία $<130\text{mEq/mL}$ [54]. Οι βαθμολογίες CPT και MELD μπορεί να διαφέρουν σημαντικά όταν μεμονωμένες παράμετροι τροποποιούνται από τη φαρμακευτική αγωγή, όπως η υποκατάσταση της αλβουμίνης, η αφαίρεση του ασκίτη ή η διουρητική αγωγή.

ΒΑΘΜΟΙ	1	2	3
Εγκεφαλοπάθεια	-	φαρμακευτικά ελεγχόμενη	πτωχά ελεγχόμενη
Ασκίτης	-	φαρμακευτικά ελεγχόμενος	πτωχά ελεγχόμενος
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Αλβουμίνη (g/dL)	< 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7-2.2	> 2.2
CPT	A: 5-6 ΒΑΘΜΟΙ CPT B: 7-9 ΒΑΘΜΟΙ CPT C: 10-15 ΒΑΘΜΟΙ		
Προσδόκιμο ζωής (έτη)	15-20	4-14	1-3
Περιεγχειρωτική θνησιμότητα (%)	10	30	80

INR, international normalized ratio.

Πίνακας 1. Child Pugh Turcotte (CPT) ταξινόμηση

3) Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι η πιο κοινή πρωτοπαθής κακοήθεια του ήπατος και αυξάνεται προοδευτικά για να γίνει η κύρια αιτία θνησιμότητας από καρκίνο. Συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου. Οι ασθενείς με ΗΚΚ μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί στη διάγνωση ή μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, πυρετός, απώλεια βάρους και ανορεξία. Η διάγνωση του ΗΚΚ μπορεί να γίνει μέσω απεικόνισης, βιοδεικτών και βιοψίας ήπατος. Η σταδιοποίηση του όγκου ΗΚΚ είναι σημαντική προκειμένου να καθοριστεί η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τον ασθενή. Πολλές επιλογές θεραπείας είναι διαθέσιμες για το ΗΚΚ, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, της ακτινοβολίας, του θερμοκαυτηριασμού και της μεταμόσχευσης ήπατος.

Ι) Επιδημιολογία

Υπάρχουν διάφοροι τύποι πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος, συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος, του αγγειοκαρκινώματος, του ηπατικού αδενώματος και του αιμαγγειώματος. Ο πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος θεωρείται ότι είναι η έβδομη συχνότερη αιτία καρκίνου παγκοσμίως και η δεύτερη κύρια αιτία θνησιμότητας από καρκίνο [55]. Ο πιο σημαντικός τύπος πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος είναι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), που εκτιμάται ότι αποτελεί το 75% όλων των πρωτοπαθών καρκίνων του ήπατος [55]. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι η έκτη μεγαλύτερη αιτία εμφάνισης καρκίνου και η τέταρτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως [56]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το ΗΚΚ φαίνεται να είναι η πιο αυξανόμενη αιτία θανάτου από καρκίνο, καθώς και η πιο υποτροπιάζουσα ηπατική κακοήθεια [57, 58]. Όσον αφορά το φύλο, οι άνδρες έχουν τετραπλάσια συχνότητα εμφάνισης ΗΚΚ από τις γυναίκες [55]. Επιπλέον, η ηλικία συσχετίζεται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης ΗΚΚ [55]. Το ΗΚΚ βρίσκεται σε ορισμένες γεωγραφικές τοποθεσίες περισσότερο από άλλες. Για παράδειγμα, εκτιμάται ότι το 72% των κρουσμάτων ΗΚΚ συμβαίνουν στην Ασία, κυρίως στην Κίνα, ακολουθούμενη από την Ευρώπη με 10%, ενώ μόνο το 5% των περιπτώσεων εμφανίζεται στη Βόρεια Αμερική [59]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η συχνότητα εμφάνισης ΗΚΚ είναι υψηλότερη μεταξύ του γηγενούς πληθυσμού Ινδιάνων/Αλάσκας της Αμερικής, ακολουθούμενη από τον Ισπανόφωνο πληθυσμό, στη συνέχεια από τον μη Ισπανόφωνο έγχρωμο πληθυσμό ενώ τη μικρότερη συχνότητα εμφάνισης ΗΚΚ βρίσκεται στους μη Ισπανόφωνους λευκούς πληθυσμούς [60]. Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) και ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι οι δύο κύριοι παράγοντες κινδύνου για ΗΚΚ, με τον HBV να είναι η πιο κοινή υποκείμενη αιτιολογία του ΗΚΚ παγκοσμίως, ενώ ο HCV είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία των περιπτώσεων στις δυτικές χώρες [61]. Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) έχει γίνει κύρια αιτία ΗΚΚ με τον επιπολασμό του που σχετίζεται με τη NASH να αυξάνεται [62]. Το ΗΚΚ που σχετίζεται με το NASH είναι η δεύτερη κύρια αιτία μεταμόσχευσης ήπατος στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το NASH σχετίζεται με την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και ο πιο διαδεδομένος καρκίνος σε άτομα με παχυσαρκία και ΣΔ2 είναι το ΗΚΚ [56]. Ο αριθμός των θανάτων που

προκαλούνται από ΗΚΚ είναι αρκετά υψηλός και το 2018, υπολογίστηκε ότι συνολικά 810.000 άνθρωποι πέθαναν από ΗΚΚ [62]. Με βάση τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας του 2021, η θνησιμότητα από ΗΚΚ αυξάνεται στη Βόρεια Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, ενώ μειώνεται σε μέρη υψηλού κινδύνου, όπως η Μεσόγειος, η Ιαπωνία και η Κίνα [61].

II) Παράγοντες κινδύνου

Η κύρια αιτία ΗΚΚ παγκοσμίως είναι μια χρόνια λοίμωξη είτε από τον ιό της ηπατίτιδας Β είτε από τον ιό της ηπατίτιδας C. Ο ιός της ηπατίτιδας D (HDV) είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τον κίνδυνο καρκίνου στους φορείς HBV [63]. Ο κίνδυνος ΗΚΚ σε άτομα με HBV και HCV σχετίζεται κυρίως με το στάδιο της ηπατικής νόσου με τον κίνδυνο ΗΚΚ να αυξάνεται σταδιακά καθώς εξελίσσεται η ηπατική ίνωση. Ο HBV είναι γνωστό ότι είναι ο ισχυρότερος επιδημιολογικός παράγοντας που σχετίζεται με το ΗΚΚ και μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με λοίμωξη από HBV έχουν έως και 20 φορές αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΗΚΚ σε σύγκριση με τα μη μολυσμένα άτομα [64]. Συγκεκριμένοι πληθυσμοί φορέων του HBV είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ΗΚΚ, συμπεριλαμβανομένων ατόμων που είναι άνδρες, μεγαλύτερης ηλικίας, καπνιστές, έχουν υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και με ιστορικό ΣΔ2 και υψηλότερο ΔΜΣ [61]. Το ειδικό γονιδίωμα του HBV, τόσο το επίπεδο του ιού όσο και το επίπεδο αντιγόνου HBV συσχετίζονται θετικά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ. Ο HCV είναι παρόμοιος με τον HBV όσον αφορά τους ασθενείς με εγκατεστημένη λοίμωξη από HCV οι οποίοι έχουν έως και 20 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε σύγκριση με μη μολυσμένα άτομα [63]. Επιπλέον, η ετήσια επίπτωση του ΗΚΚ σε ασθενείς με HCV αυξάνεται από 1% σε 7% μόλις διαπιστωθεί κίρρωση σε ασθενείς με HCV [65]. Εκτός από τις ιογενείς λοιμώξεις, πολλοί άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία, ο ΣΔ2 και η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ στο μέλλον [66, 67]. Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ είναι ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ [68]. Οι ενεργοί και οι πρώην καπνιστές έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του ήπατος [69]. Η έκθεση στην τοξίνη AFB-1 αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ κατά 6 φορές και ο

κίνδυνος ανάπτυξης HCC θα αυξηθεί κατά 54 φορές εάν ένας ασθενής έχει λοίμωξη από HBV και έκθεση σε AFB-1 [70]. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη πρόσληψη σιδήρου θα αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ [71]. Τέλος, γενετικές μεταλλάξεις ειδικά στα γονίδια για αιμοχρωμάτωση, ανεπάρκειας άλφα 1-αντιθρυψίνης, ασθένειες αποθήκευσης γλυκογόνου και νόσο Wilson αυξάνουν την ευαισθησία στην ανάπτυξη HCC.

Λοίμωξη από ηπατίτιδα Β

Λοίμωξη από ηπατίτιδα C

Μεταβολικό σύνδρομο

Παχυσαρκία

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου δύο

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD)

Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ

Χρήση καπνού

τοξίνη AFB-1

Γενετικές μεταλλάξεις

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ.

III) Απεικονιστική διάγνωση ΗΚΚ

Οι απεικονιστικές μελέτες για τη διάγνωση του ΗΚΚ μπορούν να εμπίπτουν σε μία από τις δύο κύριες κατηγορίες: μη επεμβατικές μελέτες ρουτίνας όπως ΗΠΑ, αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία με και χωρίς ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μέσο [72,73]. Η διαγνωστική

ακρίβεια που αξιολογήθηκε από την ευαισθησία και την ειδικότητα αυτών των διαφορετικών ακτινολογικών τρόπων ανίχνευσης ΗΚΚ παρουσιάστηκε στον Πίνακα 3.

	Sensitivity (%)	Specificity (%)
US	60	97
Colour Doppler US	92	100
MPCT	68	93
MRI	81	85
Angiography	82-93	73

MPCT: Multiphasic helical computed tomography; MRI: Magnetic resonance imaging; US: Ultrasound.

Πίνακας 3. Ευαισθησία και ειδικότητα διαφορετικών ακτινολογικών μέσων διάγνωσης ΗΚΚ. Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. World J Hepatol 2015; 7(12): 1632-1651.

α) Υπερηχογράφημα (US)

Μέχρι σήμερα, η διερεύνηση για ηπατικές εστιακές βλάβες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου βασίζεται στο US. Μπορεί να υπάρχουν διαφορετικές απεικονίσεις των εστιών στο US όπως υποηχογενείς, υπερηχογενείς ή δίκην στόχου βλάβες. Δυστυχώς, όλα αυτά τα ευρήματα δεν είναι ειδικά. Η υποψία για ΗΚΚ εγείρεται όταν αναγνωρίζεται οποιαδήποτε βλάβη στο US, ιδιαίτερα εάν έχει μέγεθος μεγαλύτερο από 1 cm στο παρέγχυμα κίρρωτικού ήπατος [74]. Αρκετές μελέτες αξιολόγησαν τη διαγνωστική ακρίβεια του US ως εργαλείο διαλογής για την έγκαιρη ανίχνευση του ΗΚΚ. Μια συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ειδικότητα ήταν 97% (95%CI: 95%-98%) και η ευαισθησία ήταν 60% (95%CI: 44%-76%) σε σύγκριση με την εκτίμηση του ήπατος που είχε εκτομή ή μεταμοσχευθεί ως τυπική αναφορά [75, 76]. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν φορείς μη κίρρωτικής ηπατίτιδας Β, η ειδικότητα, η ευαισθησία και η PPV των ΗΠΑ ήταν 93%, 71% και 15% αντίστοιχα [77]. Η ευαισθησία αυξήθηκε έως και 79%, όταν συνδυάστηκε με την αξιολόγηση της άλφα-φетоπρωτεΐνη (AFP). Σε άλλες μελέτες, οι τιμές ευαισθησίας κυμαίνονταν από 78% έως πολύ

χαμηλότερες τιμές από 40% έως 50%, κυρίως όταν η διάγνωση τεκμηριώνεται με εξέταση του εκτομής ήπατος μετά από μεταμόσχευση ή δείγματα νεκροψίας [78].

Το US επιτρέπει την αναγνώριση όγκων τόσο μικρών όσο 1 cm σε μέγεθος. Επιπλέον, η αναγνώριση μεταστάσεων από τις ΗΠΑ σε ένα φυσιολογικό ήπαρ είναι πολύ πιο εύκολη από την αναγνώριση μικρού HCC σε ένα κίρρωτικό ήπαρ [79]. Σε προχωρημένο στάδιο όγκου, η βατότητα των αγγειακών δομών και η ύπαρξη λεμφαδενοπάθειας στην πύλη του ήπατος μπορεί να εκτιμηθεί από το US [80]. Επιπλέον, μικρά οζίδια όγκου μπορούν να ανιχνευθούν με διεγχειρητικό US κατά τη διάρκεια της ηπατικής εκτομής.

Το US προσφέρει πολλά σημεία που εγείρουν την υποψία κακοήθους εξαλλαγής, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας ενδοηπατικής φλεβικής θρόμβωσης[81], μιας μάζας με εξωφυτική εντόπιση από την ηπατική επιφάνεια ή ενός διευρυσμένου ενδοηπατικού χοληδόχου πόρου, ακόμη και η μείωση του όγκου του ήπατος [82].

b) Έγχρωμο Doppler US

Όταν συνδυάζεται Doppler με US σε ασθενείς με ΗΚΚ, το ποσοστό ανίχνευσης κακοήθους θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας μπορεί να αυξηθεί. Έτσι, η διαγνωστική ακρίβεια μπορεί να βελτιωθεί, ώστε να επιτευχθεί ευαισθησία 92% και ειδικότητα σχεδόν 100% [74]. Επιπλέον, ανιχνεύεται η δυνητική θρόμβωση της πυλαίας φλέβας [80].

c) Σκιαγραφικά ενισχυόμενο US

Η υπερηχογραφική απεικόνιση και ο χαρακτηρισμός της αγγείωσης του ηπατικού όγκου μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση ενισχυμένης με σκιαγραφικό μέσο US (CEUS) [83]. Το CEUS μπορεί να παρέχει χρήσιμα δεδομένα σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ηπατικών βλαβών, που δεν αναγνωρίζονται με το συμβατικό US. Το CEUS έχει συγκρίσιμες διαγνωστικές επιδόσεις της αξονικής τομογραφίας και της μαγνητικής τομογραφίας στον χαρακτηρισμό ηπατικών εστιακών αλλοιώσεων που εντοπίζονται κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο με US σε ασθενείς με χρόνια

ηπατική νόσο ή με προηγούμενο ιστορικό κακοήθειας [84]. Το CEUS είναι καλά ανεκτό, ασφαλές και μπορεί να είναι η καλύτερη επιλογή όταν η αξονική τομογραφία ή η μαγνητική τομογραφία αντενδείκνυνται[85]. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση 18 μελετών δεν μπόρεσε να προσδιορίσει εάν το CEUS ήταν επαρκές για τον αποκλεισμό αλλοιώσεων ΗΚΚ μεγέθους μικρότερου από 30 mm[86].

d) Ενδοσκοπικό US

Η ενδοσκοπική US μπορεί να καθορίσει μια διάγνωση ΗΚΚ ειδικά εάν συνδυάζεται με αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (FNA) και έχει την πιθανότητα να βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια της σταδιοποίησης του ΗΚΚ σε σύγκριση με την CT και MRI [87]. Ο ρόλος του ενδοσκοπικού US (EUS) στην αξιολόγηση ασθενών με ύποπτο ΗΚΚ εξακολουθεί να διερευνάται. Η πρώιμη εμπειρία στην αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας EUS-FNA στην ανίχνευση εστιακών ηπατικών βλαβών, υποδηλώνει ότι το EUS-FNA είναι συγκρίσιμο με τα αποτελέσματα του CT-FNA. Ωστόσο, το EUS-FNA περιορίζεται ανατομικά μόνο σε ένα τμήμα του ηπατικού παρεγχύματος, συμπεριλαμβανομένου του αριστερού ηπατικού λοβού, της πύλης και του εγγύς χοληφόρου δέντρου. Ας σημειωθεί ότι, το εξωηπατικό χοληφόρο δέντρο, η χοληδόχος κύστη και οι περιφερειακοί λεμφαδένες είναι όλα εύκολα προσβάσιμα [88].

e) Ελικοειδής πολυτομική υπολογιστική τομογραφία (MDCT)

Η ελικοειδής CT πολλαπλών ανιχνευτών (MDCT) μάς επέτρεψε να συλλέξουμε εικόνες πρώιμης αρτηριακής φάσης (18-28 δευτερόλεπτα μετά την έγχυση σκιαγραφικού μέσου) καθώς και εικόνες όψιμης (πρώιμης παρεγχυματικής) αρτηριακής φάσης (35-45 δευτερόλεπτα μετά την έγχυση σκιαγραφικού μέσου). Αν και οι βλάβες αναδεικνύονται καλύτερα στην «όψιμη» παρά στην «πρώιμη» αρτηριακή φάση, η τελευταία διαυγάζει καλύτερα τα αγγεία σε ασθενείς που εξετάζονται για χειρουργική εκτομή [89]. Η ικανότητα και η ευαισθησία του MDCT στην αναγνώριση βλαβών ΗΚΚ εντός κίρρωτικού παρεγχύματος του ήπατος είναι πολύ υψηλή. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην ελαστικότητα της και στην ταχύτητα της μεθόδου που οδηγούν στη

λήψη εικόνων υψηλής ποιότητας χρησιμοποιώντας τόσο λεπτές τομές όσο και δυνατότητες 3-D [90]. Στην καθυστερημένη φάση (3-5 λεπτά μετά την έγχυση), η εμφάνιση των αγγειοβριθών όγκων είναι υποπυκνή σε σχέση με τον περιβάλλοντα ιστό του ήπατος. Επιπλέον, εστιακές ηπατικές βλάβες που έχουν μέγεθος μικρότερο από 2 cm, μπορούν να εντοπιστούν με ακρίβεια σε αυτή τη φάση λόγω της ταχείας έκπλυσης του σκιαγραφικού από τον ιστό του όγκου παρά από το φυσιολογικό παρέγχυμα του ήπατος [91]. Παρατηρήθηκε ότι η εξέταση με MDCT είναι πολύτιμη στην έγκαιρη διάγνωση του ΗΚΚ και στην παρακολούθηση της επιτυχούς θεραπείας των βλαβών του ΗΚΚ ιδιαίτερα των μικρών. Αυτό είναι το πιο σημαντικό ζήτημα ειδικά κατά την παρακολούθηση ασθενών με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα ή/και κίρρωση [79]. Η αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό έχει πολύ χαμηλή ευαισθησία για την ανίχνευση μικρών ΗΚΚ. Εάν το σκιαγραφικό δεν μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια, το US ή η μαγνητική τομογραφία είναι η προτεινόμενη διαγνωστική μέθοδος [79].

f) Μαγνητική τομογραφία

Το πλεονέκτημα της μαγνητικής τομογραφίας έναντι της αξονικής τομογραφίας είναι η λήψη εικόνων του ήπατος υψηλής ανάλυσης χωρίς τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας ή νεφροτοξικών σκιαγραφικών ουσιών. Η μαγνητική τομογραφία έχει ισοδύναμη διαγνωστική ακρίβεια με την ελικοειδή αξονική τομογραφία στην έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση του ΗΚΚ [92]. Στις ακολουθίες T2, το ΗΚΚ εμφανίζει εικόνα υψηλής έντασης σήματος, ενώ στις T1 χαμηλής έντασης σήματος [93]. Η μαγνητική τομογραφία υπερέχει τόσο του US όσο και της αξονικής τομογραφίας στη διαφοροποίηση της φύσης των αναγεννητικών όζων από τους όζους του ΗΚΚ σε ασθενή με κίρρωση [94]. Μια συστηματική ανασκόπηση περιέγραψε ότι η ευαισθησία ήταν 81% (95%CI: 70%-91%) και η ειδικότητα ήταν 85% (95%CI: 77%-93%) σε σύγκριση με την παθολογοανατομική αξιολόγηση ηπατικού ιστού [95]. Η ευαισθησία μπορεί να είναι υψηλότερη όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το US. Σε μια σειρά ασθενών με

γνωστό ΗΚΚ, ο συνδυασμός μαγνητικής τομογραφίας και US ανίχνευσε 85 από τα 87 ΗΚΚ [96]. Η ευαισθησία φαίνεται επίσης να αυξάνεται όταν συνδυάζονται απεικονίσεις ενισχυμένες με γαδολίνιο και απεικονίσεις συνδυασμένες με διάχυση [97]. Σε μια μελέτη 130 ασθενών με μικρά ($\leq 2,0$ cm) ΗΚΚ και 130 κίρρωτικών ασθενών χωρίς ΗΚΚ [98], η ευαισθησία της συνδυασμένης προσέγγισης ήταν 91% έως 93%, σε σύγκριση με 81% έως 82% για την απεικόνιση με ενίσχυση με γαδολίνιο και 78% έως 80% για την απεικόνιση μόνο σε συνδυασμό με διάχυση. Η ειδικότητα δε διέφερε μεταξύ των ομάδων. Σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια, το γαδολίνιο, που χρησιμοποιείται για τη μαγνητική τομογραφία, μπορεί να προκαλέσει νεφρογενή συστηματική ίνωση/νεφρογενή ινωτική δερματοπάθεια και, επομένως, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές λύσεις. Η μαγνητική αγγειογραφία κατά τη διάρκεια μίας μόνο αναπνοής, επιτρέπει την επίτευξη τρισδιάστατων δεδομένων. Αυτό θα περιλαμβάνει τις 3 επακόλουθες φάσεις- αρτηριακή φάση, πυλαία φλεβική φάση και όψιμη φλεβική φάση[99]. Σε μια σειρά, συγκρίνοντας αυτή τη διαδικασία με την τριφασική αξονική τομογραφία διαπιστώθηκε ότι είχε υψηλότερη ευαισθησία (76% έναντι 61%) για την ανίχνευση οζιδίων HCC ≥ 10 mm. Πράγματι, η ελικοειδής αξονική τομογραφία εξακολουθεί να είναι η προτιμώμενη τεχνική, που χρησιμοποιείται από τους περισσότερους ακτινολόγους, λόγω τόσο του υψηλού κόστους της μαγνητικής τομογραφίας όσο και της εκτεταμένης διάρκειας που απαιτείται για την επίτευξη καλής ποιότητας εικόνων. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι σημαντική σε ασθενείς που παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια ή σε εκείνους που είχαν υπερευαισθησία σε σκιαγραφικές ουσίες της αξονικής τομογραφίας. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί, επίσης, να είναι πολύτιμη σε περιπτώσεις στις οποίες τα αποτελέσματα της αξονικής τομογραφίας είναι ασαφή, αυτό ισχύει, κυρίως, όταν το ήπαρ είναι έντονα οζώδες, διότι η μαγνητική τομογραφία μπορεί να διακρίνει τις εστιακές βλάβες του ΗΚΚ από τους δυσπλαστικούς όζους [94]. Η μαγνητική τομογραφία έχει υψηλότερη απόδοση σε σύγκριση με την αξονική τομογραφία στον χαρακτηρισμό εστιακών αλλοιώσεων λίπους από ΗΚΚ και αγγειακών αλλοιώσεων (όπως ένα αιμαγγείωμα).

g) Ψηφιακή Αγγειογραφία

Δεδομένου της υπεραγγειούμενης φύσεως του ΗΚΚ, ο όγκος έχει συχνά διατεταμένη, παραμορφωμένη, ελικοειδή και μετατοπισμένη αρτηριακή παροχή [73]. Η έντονη σκιαγράφιση του όγκου, η παρουσία αγγειακών λιμνάσεων και φλεβικών δεξαμενών είναι τα πιο συνηθισμένα χαρακτηριστικά που περιγράφονται στην αγγειογραφία[100]. Μπορεί να ενισχυθεί η εντόπιση και ο χαρακτηρισμός του ΗΚΚ, εάν συνδυαστεί με αξονική ή μαγνητική τομογραφία[101]. Η τεχνική περιλαμβάνει την έγχυση ενδοαρτηριακής σκιαγραφικής ουσίας (συνήθως, στην άνω μεσεντέριο, σπληνική ή ηπατική αρτηρία), αμέσως πριν, από τη διενέργεια αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας ακολουθούμενη από την επίτευξη εικόνων μέσω τόσο της αρτηριακής όσο και της πυλαίας φάσης. Η διαγνωστική απόδοση της ηπατικής αρτηριογραφίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος του ηπατικού όγκου και το πρότυπο της αγγείωσης [102]. Η συνολική διαγνωστική ακρίβεια της αγγειογραφίας στη διάγνωση μικρότερων ΗΚΚ (< 5 cm) φτάνει το 89%, με ευαισθησία 82%-93% και ειδικότητα 73%. Αυτές οι εκτιμώμενες τιμές μειώθηκαν, όταν το μέγεθος του όγκου ήταν μικρότερο από 2 cm [80]. Πλέον, οι λιγότερο επεμβατικές και νέες τεχνικές, που αναφέρθηκαν παραπάνω, έχουν αντικαταστήσει τη συμβατική αγγειογραφία για τη διάγνωση και την έγκαιρη ανίχνευση του ΗΚΚ. Έτσι, η αγγειογραφία επιφυλάχθηκε για θεραπευτική χρήση κατά τον χημειοεμβολισμό των όγκων και για τον έλεγχο της αιμορραγίας από ρήξη εστιακού ΗΚΚ[Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2005;7:26-34.]. Σε μια τυχαioποιημένη δοκιμή με 280 ασθενείς με ΗΚΚ που ήταν επιλέξιμοι για θερμοκαυτηριασμό RF, η εκτέλεση CT ηπατικής αρτηριογραφίας και πυελογραφίας οδήγησε στον εντοπισμό 75 όζων που δεν είχαν εντοπιστεί με συμβατική CT, αλλά το γεγονός αυτό δε βελτίωσε τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς υποτροπή[].

IV) Ταξινόμηση TNM για το ΗΚΚ

Τα συστήματα σταδιοποίησης για το ΗΚΚ δεν έχουν υιοθετηθεί καθολικά. Ένα σύστημα που εφαρμόζεται είναι το σύστημα ταξινόμησης όγκου/λεμφαδένων/μεταστάσεων (TNM) της American Joint Committee on Cancer (AJCC). Το σύστημα ταξινόμησης TNM λαμβάνει υπόψη τα

χαρακτηριστικά του όγκου, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους, του αριθμού και της αγγειακής διήθησης, καθώς και τη συμμετοχή λεμφαδένων και τη μεταστατική νόσο. [105]

Πρωτοπαθής όγκος (T)	
TX	Πρωτοπαθής όγκος που δεν μπορεί να εκτιμηθεί
T0	Χωρίς ευρήματα συμβατά όγκου
T1	Μονήρης όγκος < 2 cm, ή >2 cm χωρίς αγγειακή διήθηση
T1a	Μονήρης όγκος < 2 cm
T1b	Μονήρης όγκος >2 cm χωρίς αγγειακή διήθηση
T2	Μονήρης όγκος >2 cm με αγγειακή διήθηση; Ή πολλαπλοί, κανένας >5 cm
T3	Πολλαπλοί όγκοι, τουλάχιστον ένας >5 cm
T4	Μονήρης όγκος ή όγκοι οποιουδήποτε μεγέθους που περιλαμβάνουν μείζονα κλάδο της πυλαίας φλέβας ή της ηπατικής φλέβας ή όγκος(-οι) με άμεση διείσδυση σε παρακείμενα όργανα εκτός της χοληδόχου κύστης ή με συμμετοχή του σπλαχνικού περιτοναίου.
Περιοχικοί λεμφαδένες (N)	
NX	Περιοχικοί λεμφαδένες που δεν μπορούν να εκτιμηθούν
N0	Χωρίς <u>λεμφαδενικές</u> μεταστάσεις
N1	Με <u>λεμφαδενικές</u> μεταστάσεις
Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)	
M0	Όχι απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1	Με απομακρυσμένες μεταστάσεις

Πίνακας 4. Ταξινόμηση TNM για το ΗΚΚ

Stage	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Any T	N1	M0
IVB	Any T	Any N	M1

Πίνακας 5. Στάδιο/προγνωστικές ομάδες

Ιστολογικός βαθμός (G)

GX Ο βαθμός δεν μπορεί να εκτιμηθεί

G1 Καλά διαφοροποιημένο

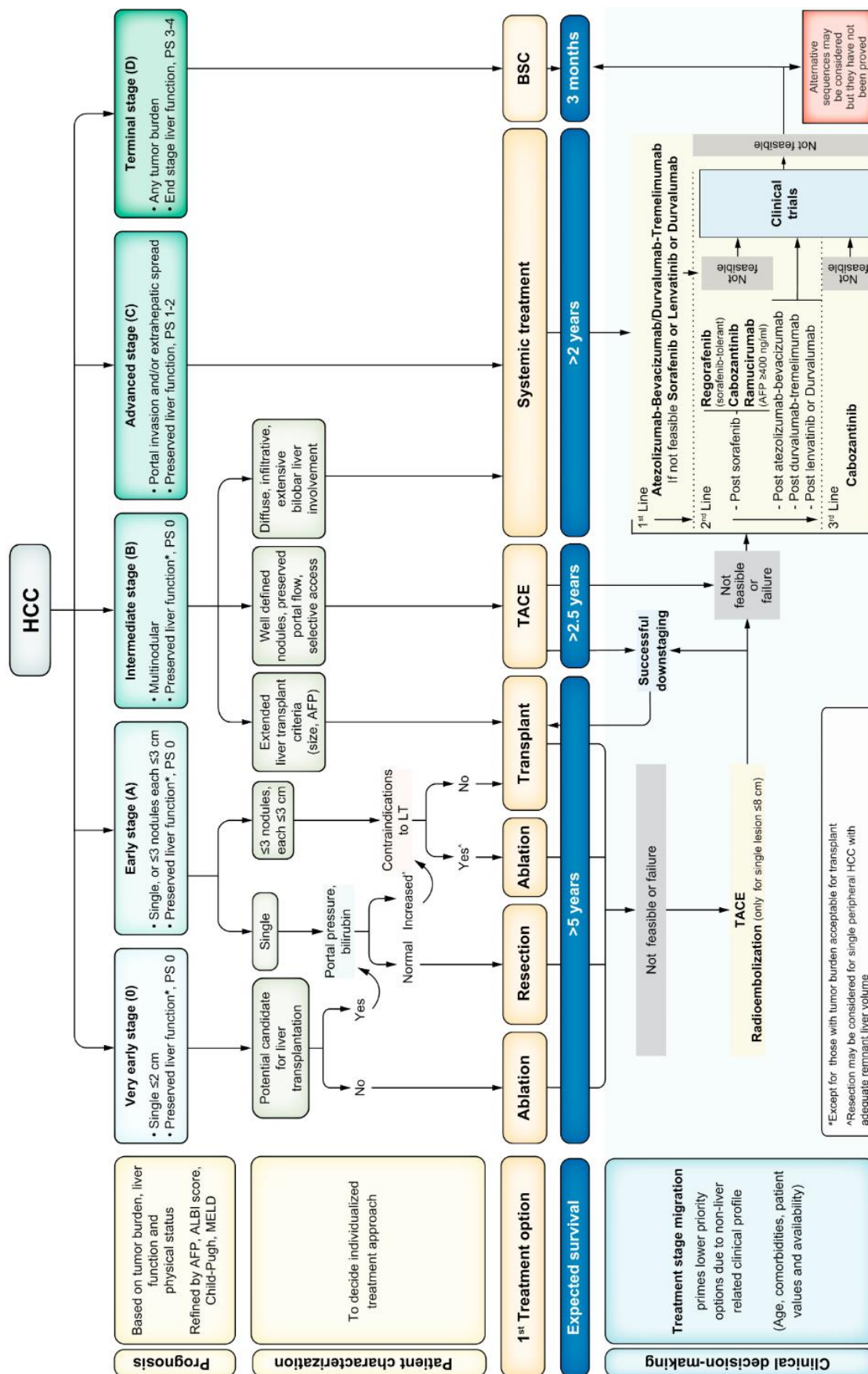
G2 Μέτρια διαφοροποιημένο

G3 Φτωχά διαφοροποιημένο

G4 Αδιαφοροποίητο

Πίνακας 6. Ιστολογική ταξινόμηση

Εκτός από τη σταδιοποίηση κατά TNM για το HCC, έχουν προταθεί και άλλα συστήματα που βοηθούν στην καθοδήγηση των θεραπευτικών στρατηγικών. Ένα από αυτά τα επικυρωμένα συστήματα είναι το κλινικό σύστημα σταδιοποίησης Barcelona-Clinic Liver Cancer staging system (BCLC). Το σύστημα BCLC ταξινομεί τους ασθενείς με ΗΚΚ με βάση το μέγεθος του όγκου, την έκταση, την ηπατική λειτουργία και τη γενική κατάσταση του ασθενούς (Performance Status). Η πρόταση BCLC αποτελεί μια εξελισσόμενη προσέγγιση η οποία επικαιροποιείται και βελτιώνεται τακτικά, ενσωματώνοντας όλες τις εξελίξεις που προέκυψαν από την αρχική της δημοσίευση. Τα τελευταία χρόνια, η αντιμετώπιση του ΗΚΚ έχει αλλάξει βαθιά λόγω της βελτίωσης της διαγνωστικής ικανότητας, της βελτίωσης της αξιολόγησης της πρόγνωσης και κυρίως της τεκμηριωμένης έγκρισης πολλών αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Όλες αυτές οι σχετικές εξελίξεις έχουν ενσωματωθεί στο πιο επικαιροποιημένο μοντέλο BCLC (Πίνακας 7). [106,107]



Σημ: AFP, α-φετοπρωτεΐνη ALBI, αλβουμίνη-χολερυθρίνη BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer BSC, υποστηρικτική φροντίδα ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status LT, μεταμόσχευση ήπατος MELD, model of end-stage liver disease TACE, ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός.

Πίνακας 7. Barcelona-Clinic Liver Cancer σύστημα ταξινόμησης και αντιμετώπισης 2022. [107]

V) Θεραπευτική προσέγγιση ΗΚΚ

Δεδομένου της πολυπλοκότητας και της κακής πρόγνωσης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση εξατομικεύεται για κάθε ασθενή και συνήθως καθορίζεται από διεπιστημονική ομάδα αποτελούμενη από ηπατολόγο, χειρουργό, ογκολόγο, ακτινοδιαγνώστη, επεμβατικό ακτινολόγο και παθολόγο [108]. Πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για το ΗΚΚ, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, της ανοσοθεραπείας, του θερμοκαυτηριασμού, της χειρουργικής επέμβασης και της μεταμόσχευσης ήπατος. Παρά τις διάφορες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, η συνολική πρόγνωση για το ΗΚΚ εξακολουθεί να είναι κακή με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης περίπου 5%-30% [109]. Η χειρουργική προσέγγιση για το ΗΚΚ εξακολουθεί να θεωρείται η θεραπεία πρώτης επιλογής [110]. Η λαπαροσκοπική ηπατεκτομή έχει αποδειχθεί ότι είναι λιγότερο επεμβατική από την ανοικτή χειρουργική ηπατεκτομή και αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία ασθενών με ΗΚΚ [111]. Οι ασθενείς που δεν είναι κιρρωτικοί με κατάλληλο στάδιο ΗΚΚ θα επωφεληθούν περισσότερο από την ηπατική εκτομή με ελάχιστη νοσηρότητα [112]. Δεδομένου αυτού, μόνο το 30-40% των ασθενών με ΗΚΚ θα πληρούν τις προϋποθέσεις για χειρουργική προσέγγιση ως επιλογή [113]. Ενώ η χειρουργική επέμβαση θεωρείται ο βασικός

πυλώνας της θεραπείας για το ΗΚΚ, το υψηλό φορτίο όγκου και οι ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία θα καταστήσουν τη χειρουργική επέμβαση ανέφικτη επιλογή. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από άλλες προσεγγίσεις, όπως η ανοσοθεραπεία και η θερμοκαυτηρίαση [114].

α) Διακαθετηριακός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός (TACE)

Ο TACE είναι η θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με ΗΚΚ που θεωρούνται φτωχοί υποψήφιοι για θεραπευτική χειρουργική θεραπεία. Αρχικά, η TACE εισήχθη ως παρηγορητική θεραπεία σε ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ, αλλά πλέον η TACE δεν είναι μόνο η προτιμώμενη θεραπεία για το ανεγχείρητο ΗΚΚ, αλλά και η μόνη θεραπεία για το ανεγχείρητο ΗΚΚ με διάμετρο μεγαλύτερη από 10 cm [113]. Προσφέρεται επίσης σε ασθενείς που είναι σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ή πριν από τη θερμοκαυτηρίαση, ως συνδυαστική θεραπεία [115]. Η TACE αποτελεί, επίσης, θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με πολυζώδη όγκο που έχουν καλά διατηρημένη ηπατική λειτουργία χωρίς ενδείξεις αγγειακής διήθησης ή μετάστασης [116]. Η TACE λειτουργεί με τον αποκλεισμό της ροής του αίματος από την ηπατική αρτηρία προς την περιοχή του όγκου, ενώ παράλληλα παρέχει χημειοθεραπευτικά φάρμακα στον όγκο. Δεδομένου ότι ο ηπατικός όγκος λαμβάνει μεγάλο μέρος της τροφοδοσίας του από τις ηπατικές αρτηρίες, ο υπόλοιπος ηπατικός ιστός λαμβάνει αιμάτωση από την πυλαία φλέβα. Αυτό επιτρέπει στους ογκολόγους να διακόπτουν την παροχή αίματος στον όγκο χωρίς να επηρεάζουν τον υπόλοιπο υγιή ηπατικό ιστό [117]. Οι ασθενείς που πληρούν τις προϋποθέσεις για τη θεραπεία TACE πρέπει να έχουν καλή ηπατική λειτουργία, να μην υπάρχει παρουσία ασκίτη ή προσβολή της πυλαίας φλέβα. Τα κύρια φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως σε συνδυασμό με τη θεραπεία TACE είναι η δοξορουβικίνη, η σισπλατίνη και η μιτομυκίνη [117]. Πρόσφατες έρευνες διεξάγονται για να διερευνηθεί κατά πόσον η ενδοφλέβια Bevacizumab, η οποία είναι κατά του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), είναι ωφέλιμη στη θεραπεία ασθενών με ΗΚΚ που υποβάλλονται σε θεραπεία TACE. Η ιδέα είναι ότι ο αντι-VEGF θα αναστείλει την αγγειογένεση στην αγγειακή δομή του όγκου [113]. Προς το παρόν, υπάρχουν δύο τρέχουσες δοκιμές που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της χρήσης της bevacizumab

σε μη εγχειρήσιμο καρκίνο του ήπατος. Η θεραπεία TACE έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει την επιβίωση και ελέγχει τα συμπτώματα του ΗΚΚ [113].

b) Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία είναι μια άλλη εξαιρετική επιλογή θεραπείας του καρκίνου, που έχει εγκριθεί για χρήση στο λέμφωμα Hodgkin, στο μελάνωμα της ουροδόχου κύστης, στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και στον καρκίνο των νεφρών. Η έννοια της ανοσοθεραπείας προέκυψε από τη θεωρία ότι η δυσλειτουργία των T-κυττάρων παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία του καρκίνου. Η ανοσοθεραπεία επικεντρώνεται στη διέγερση της παραγωγής T-κυττάρων σε ασθενείς με καρκίνο σε μια προσπάθεια να προσπαθήσει να διορθώσει την ύποπτη δυσλειτουργία των T-κυττάρων, η τεχνική αυτή αναφέρεται ως vaccine therapy [118]. Προκειμένου να ενεργοποιηθούν τα T-κύτταρα κατά των καρκινικών κυττάρων, πρέπει να στοχευθεί ένα συγκεκριμένο αντιγόνο. Η AFP έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο αντιγόνο-στόχο, δεδομένης της παρουσίας της στα κύτταρα του ΗΚΚ [119]. Μια άλλη ανοσοθεραπευτική προσέγγιση είναι η φόρτωση του αντιγόνου του όγκου σε κύτταρα που παρουσιάζουν τον όγκο, όπως τα δενδριτικά κύτταρα, τα ενεργοποιημένα Β κύτταρα και τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος [120]. Η διαδικασία αυτή ενισχύει τη διέγερση των T-κυττάρων προκειμένου να δημιουργηθούν ισχυρά CTLs. Τέλος, η ανοσοθεραπεία περιλαμβάνει την κυτταρική ανοσοθεραπεία (Adoptive Cell Therapy), η οποία πολλαπλασιάζει ορισμένα κύτταρα όπως τα CD8T κύτταρα ex vivo και στη συνέχεια εγχέει τα κύτταρα πίσω στους ασθενείς στο σημείο του όγκου για να προκαλέσουν στην καταστροφή του [121].

c) Θερμοκαυτηριασμός

Ο θερμοκαυτηριασμός είναι μια άλλη προσέγγιση για ασθενείς με ΗΚΚ που στοχεύει κυρίως στα πρώιμα στάδια της νόσου, καθώς και σε ΗΚΚ που περιορίζεται στο ήπαρ χωρίς ηπατικές μεταστάσεις [122]. Οι δύο κύριοι τύποι θεραπείας κατάλυσης, που χρησιμοποιούνται για ασθενείς με ΗΚΚ, είναι η διαδερμική έγχυση αιθανόλης και ο θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες (RFA) / μικροκύματα (MWA). Η διαδερμική έγχυση αιθανόλης (PEI) είναι μια θεραπεία που χρησιμοποιείται για το ΗΚΚ με την έγχυση αιθανόλης εντός του όγκου με τη χρήση μη κοπτουσών βελονών σε πολλαπλές συνεδρίες, που μπορούν να γίνουν σε εξωτερικά ιατρεία. Έχει αποδειχθεί ότι οι όγκοι ΗΚΚ μικρότεροι από 2 cm έχουν καλύτερα αποτελέσματα με την PEI, ενώ οι μεγαλύτεροι όγκοι είναι πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν με PEI [122]. Οι σημαντικότερες επιπλοκές με την PEI περιλαμβάνουν ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία, ηπατική ανεπάρκεια, χοληφόρο συρίγγιο και νεφρική ανεπάρκεια [123]. Ο διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη διαδικασία σε ασθενείς με ΗΚΚ λόγω της υψηλότερης αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφαλείας της. Ο θερμοκαυτηριασμός είναι μια θερμική κατάλυση, που επιτυγχάνεται με την παραγωγή μεγάλης ποσότητας θερμότητας τριβής, που οδηγεί σε μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη. Οι αντενδείξεις για τον θερμοκαυτηριασμό περιλαμβάνουν τη θέση του όγκου αν βρίσκεται στο θόλο ή στο κατώτερο άκρο του ήπατος λόγω του κινδύνου τραυματισμού του διαφράγματος [124]. Επιπλέον, οι ασθενείς με Child Pugh C, οι ασθενείς με αδυναμία συνεργασίας ή έχουν ενεργή λοίμωξη δεν είναι υποψήφιοι για θερμοκαυτηρίαση [124]. Η θερμοκαυτηρίαση έχει αποδειχθεί ότι είναι ευνοϊκότερη από την PEI, καθώς απαιτεί λιγότερες συνεδρίες και παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την εκρίζωση της νόσου [126]. Επιπλέον, η τοπική υποτροπή των όγκων HCC σε ασθενείς ,που υποβάλλονται σε RFA/MWA, ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία PEI.

d) Μεταμόσχευση ήπατος

Η μεταμόσχευση ήπατος είναι η πιο κοντινή θεραπεία για την εκρίζωση του ΗΚΚ. Προσφέρει πλήρη εκτομή του όγκου, ωστόσο, τα ποσοστά υποτροπής παραμένουν υψηλά. Επιπλέον, οι απαιτήσεις για μεταμοσχεύσεις ήπατος υπερβαίνουν κατά πολύ τη διαθέσιμη προσφορά [115]. Για τον λόγο αυτό, πρέπει να πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια προκειμένου ένας ασθενής με ΗΚΚ να πληροί τις προϋποθέσεις για μεταμόσχευση ήπατος. Στο παρελθόν έχουν αναπτυχθεί μοντέλα κριτηρίων MILAN για την αναγνώριση ασθενών με ΗΚΚ που πληρούν τις προϋποθέσεις για μεταμόσχευση ήπατος [121]. Οι υποψήφιοι πρέπει να έχουν έναν μονήρη όγκο διαμέτρου <5 cm ή έως τρεις οζίδια όγκου με διάμετρο <3 cm το καθένα [121].

4) Ηπατικές μεταστάσεις

Το ήπαρ είναι μία από τις πιο συχνές θέσεις μετάστασης του καρκίνου, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν το 25% του συνόλου των περιπτώσεων[126].Μια ποικιλία πρωτοπαθών όγκων μπορεί να είναι η πηγή της μετάστασης, ωστόσο, τα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου είναι το πιο σημαντικό θέμα έρευνας στη βιβλιογραφία, καθώς είναι τα πιο συχνά. Η διπλή αιμάτωση του ήπατος όχι μόνο το καθιστά μοναδικά ευάλωτο στη μετάσταση από καρκίνους του γαστρεντερικού, αλλά και προσβάσιμο σε επεμβατικές θεραπείες. Οι θεραπευτικές στρατηγικές εξελίσσονται ραγδαία παγκοσμίως, με όλο και καλύτερα αποτελέσματα.

1) Αιτιολογία

Οι μεταστατικοί ηπατικοί όγκοι είναι πιο συχνοί από τους πρωτοπαθείς ηπατοκυτταρικούς ή ηπατοχολικούς όγκους και η πλειονότητά τους είναι αδενοκαρκινώματα. Υπάρχουν, επίσης, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το νευροενδοκρινικό καρκίνωμα και άλλοι πολύ λιγότερο συνηθισμένοι υπότυποι, όπως το λέμφωμα, το σάρκωμα και το μελάνωμα. Σε γενικές γραμμές, η συντριπτική πλειονότητα της βιβλιογραφίας επικεντρώνεται στη διαχείριση του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου, το οποίο φέρεται να είναι η τρίτη συχνότερη

πρωτοπαθής κακοήθεια παγκοσμίως. Σχεδόν το 70% έως 80% των περιπτώσεων με μεταστατική νόσο παραμένουν περιορισμένες στο ήπαρ [127].

II) Επιδημιολογία

Σχεδόν το 20% έως 25% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του παχέος εντέρου θα αναπτύξουν ηπατικές μεταστάσεις, ενώ το 15% έως 25% αυτών των περιπτώσεων παρουσιάζουν σύγχρονη πρωτοπαθή και δευτεροπαθή νόσο [128]. Σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών, η μεταστατική ηπατική νόσος προέρχεται συχνότερα από το μαστό. Η μεταστατική ηπατική νόσος σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών προέρχεται από το γαστρεντερικό, 92% των μεταστατικών ηπατικών αλλοιώσεων είναι καρκινώματα. Από αυτές τις καρκινωματοδεις αλλοιώσεις, το 75% είναι αδenoκαρκινώματα.[127] Συνολικά, οι ιστολογικά επιβεβαιωμένες ηπατικές μεταστάσεις είναι συχνότερες στους άνδρες παρά στις γυναίκες και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ηλικίας άνω των 50 ετών.

III) Παθοφυσιολογία

Το ήπαρ τροφοδοτείται τόσο από την ηπατική αρτηρία όσο και από την πυλαία φλέβα. Η πυλαία φλέβα συγκεντρώνει τη φλεβική απορροή από το πάγκρεας, τον σπλήνα και σχεδόν όλο το γαστρεντερικό σύστημα. Τυπικά, αυτό επιτρέπει στο ήπαρ να επεξεργάζεται τα πρόσφατα απορροφημένα θρεπτικά συστατικά στο πλαίσιο του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Στο πλαίσιο κακοήθειας, αυτό σημαίνει επίσης ότι το ήπαρ μπορεί να λάβει μεταστάσεις από μια ευρεία ποικιλία ενδοκοιλιακών και εξωκοιλιακών κακοηθειών. Ως αποτέλεσμα της ηπατικής μετάστασης, οι ασθενείς μπορεί να έχουν ποικίλα συμπτώματα ανάλογα με την επιβάρυνση και την εντόπιση της νόσου. Αυτά περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ασκίτη, ίκτερο, απώλεια βάρους και κόπωση.

Ενώ τα ηπατοκύτταρα τροφοδοτούνται από την πυλαία φλέβα, τα χολαγγειοκύτταρα τροφοδοτούνται από την ηπατική αρτηρία. Θεωρείται ότι οι μεταστατικοί όγκοι του ήπατος

αντλούν την αιμάτωσή τους από την ηπατική αρτηρία. Αυτό αποτελεί μοναδική ευκαιρία για θεραπείες με στόχο το ήπαρ, οι οποίες στοχεύουν τα καρκινικά κύτταρα, ενώ παράλληλα προστατεύουν τα ηπατοκύτταρα. Επιπλέον, το ήπαρ έχει την ικανότητα υπερτροφίας για να αντισταθμίσει την απώλεια λειτουργίας. Εφόσον η αγγειακή τροφοδοσία του ήπατος και η αποχέτευση της χολής παραμένουν άθικτες, μπορεί να αφαιρεθεί έως και το 80% του ήπατος. Το υπολειπόμενο θα υπερτροφεί για να αποκαταστήσει την πλήρη ηπατική λειτουργία εντός εβδομάδων. Αυτό μπορεί να επιτρέψει πιο επιθετικές ηπατεκτομές σε περίπτωση πολλαπλών μεταστάσεων.

IV) Ιστοπαθολογία

Σε ασθενείς με βιοψία ήπατος, είναι απαραίτητο να κατανοήσουμε τη μορφολογία και την ανατομική θέση προέλευσης των καρκινικών κυττάρων, για να υπαγορεύσουμε τη στοχευμένη χημειοθεραπεία και να κατανοήσουμε την πρόγνωση της νόσου. Η διάγνωση μπορεί να καθοριστεί μόνο βάσει της μορφολογίας, ωστόσο, μια σειρά πρόσθετων βιοδεικτών, όπως οι κυτταροκερατίνες, ο S100 και το κοινό αντιγόνο των λευκοκυττάρων (LCA), μπορεί να βοηθήσει στην περαιτέρω κατηγοριοποίηση του συγκεκριμένου οργάνου προέλευσης [129]. Ο CK19 έχει συσχετιστεί με το αδενοκαρκίνωμα, διαφοροποιώντας το έτσι από το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Άλλοι καρκινικοί δείκτες όπως το C-kit, το CD34 και η βιμεντίνη έχουν συσχετίσεις με τα GIST.

Τα κακοήγη μελανώματα έχουν επιδείξει την υψηλότερη ευαισθησία με τον S100+, αν και οι HMB45, MelanA-θετικός και MART-1 είναι άλλοι χρήσιμοι βιοδείκτες. Τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα απαιτούν εξέταση για συναπτοφυσίνη, χρωμογρανίνη και CD56. Η συντριπτική πλειονότητα των όγκων θα είναι καρκινώματα, συγκεκριμένα αδενοκαρκινώματα που οριοθετούνται περαιτέρω μέσω της διαφοροποίησης, των μιτώσεων, των ανοσοϊστοχημικών μελετών και της συνολικής τους εμφάνισης. Οι CK7 και CK20 έχουν χρησιμοποιηθεί ως αρχικοί δείκτες διαφοροποίησης για την προέλευση του όγκου, καθώς και οι υποδοχείς οιστρογόνων στην περίπτωση μεταστατικού λοβιακού καρκινώματος του μαστού.

V) Ιστορικό και κλινική εξέταση

Μια συνδιαστική προσέγγιση με ογκολόγους, ακτινοθεραπευτές ογκολόγους, επεμβατικούς και διαγνώστες ακτινολόγους και χειρουργικούς ογκολόγους για την αντιμετώπιση της κατάστασης του ασθενούς είναι απαραίτητη. [130, 131] Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με την ασυμπτωματική έναντι της συμπτωματικής εκδήλωσης της νόσου από το ιστορικό και την κλινική εξέταση του ασθενούς, καθώς υπάρχει ένας αριθμός συμπτωμάτων, όπως η κοιλιακή διάταση, ο πρώιμος κορεσμός, τα ασαφή κοιλιακά ενοχλήματα, οι αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου, η αιματοχεσία, η απώλεια βάρους, η εγκεφαλοπάθεια, ο ίκτερος, ο ασκίτης και οι μεταβολικές διαταραχές, τα οποία πρέπει να εγείρουν υποψίες για μεταστατική νόσο, αλλά δεν είναι παθογνωμονικά για ηπατική μετάσταση.

Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης που σχετίζονται με τα κλασικά ευρήματα της ηπατικής νόσου (κεφαλή μέδουσας, ηπατοσπληνομεγαλία, ασκίτης) θα πρέπει επίσης να προτρέπουν σε ενδελεχή αξιολόγηση. Είναι απαραίτητη η διενέργεια δακτυλικής εξέτασης με επακόλουθη κολονοσκόπηση για τον έλεγχο για μάζες και αίμα στα κόπρανα. Οι ασθενείς με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου θα πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο. Καθώς η ηπατική νόσος μπορεί να προκύψει από οπουδήποτε, μια ενδελεχής φυσική εξέταση με ακρόαση για επαρκείς αναπνευστικούς ήχους και ψηλάφηση τυχόν λεμφαδενοπάθειας είναι σημαντική για τη λήψη αποφάσεων.

VI) Αξιολόγηση

Η υψηλής ποιότητας απεικόνιση είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση της υποψίας ηπατικής μετάστασης. Μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση, καθώς και, να βοηθήσει στον εντοπισμό της πρωτοπαθούς νόσου. Οι πιο συνηθισμένες μέθοδοι απεικόνισης περιλαμβάνουν αξονική τομογραφία τριπλής φάσης και μαγνητική τομογραφία. Η αξονική τομογραφία τριπλής φάσης αποτελείται από μια φάση χωρίς σκιαγραφικό, μια αρτηριακή και μια φλεβική φάση. Οι μεταστάσεις του ήπατος και οι πρωτοπαθείς όγκοι του ήπατος τείνουν να έχουν υψηλές πυκνότητες (ενίσχυση) στην αρτηριακή φάση και τείνουν να είναι υπόπυκνες στις

καθυστερημένες φάσεις. Η θέση της αξονικής τομογραφίας είναι ιδιαίτερα πλεονεκτική, καθώς μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό του όγκου, και να κατευθύνει το θεραπευτικό πλάνο. Η αξονική τομογραφία αξιολογεί το μέγεθος του μεταστατικού όγκου, τη μορφολογία, τον βαθμό της ηπατικής νόσου και το προβλεπόμενο μελλοντικό ηπατικό υπόλειμμα. Είναι ζωτικής σημασίας για τον προσδιορισμό της δυνητικής εκτομής των ηπατικών όγκων, καθώς οι βλάβες κοντά σε σημαντικές αγγειακές δομές μπορεί να είναι μη χειρουργήσιμες. Η μαγνητική τομογραφία είναι μια άλλη μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει δυσκολία χαρακτηρισμού μιας ηπατικής βλάβης. Η ηπατική μετάσταση στην T1 εικόνα εμφανίζεται με χαμηλή ένταση σήματος και υψηλή στην T2. Οι σκιαγραφικά ενισχυόμενες με παραμαγνητική ουσία (γαδολίνιο) T1 εικόνες μπορεί να παρουσιάζουν ολική ή δακτυλιοειδή ενίσχυση ανάλογα με το μέγεθος.

Άλλοι σκιαγραφικοί παράγοντες, όπως η δινατριούχος γαδοξετάτη (Eovist) και η γαδοβενική διμεγλουμίνη (Multihance), έχουν σχεδιαστεί για να ενισχύσουν την ευαισθησία της μαγνητικής τομογραφίας. Η πρόκληση είναι ότι υπάρχουν αρκετές καλοήθεις καταστάσεις που μπορούν να μιμηθούν την ηπατική μετάσταση στην απεικόνιση. Η φθοριοδεοξυγλυκόζη-18 (FDG) PET/CT μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων και μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό πρωτοπαθών αλλοιώσεων και εξωηπατικών μεταστάσεων. Ωστόσο, έχει φτωχότερη ανατομική ανάλυση από την αξονική τομογραφία και δεν είναι τόσο ευαίσθητη στην ανίχνευση βλαβών μεγέθους μικρότερου από 1 cm. Παρά ταύτα, υπάρχουν περιπτώσεις όπου η PET/CT έχει αποδειχθεί χρήσιμη ειδικά για την ανίχνευση μεταστατικών νευροενδοκρινικών καρκινωμάτων, και συγκεκριμένα η απεικόνιση PET με γάλλιο-68 DOTATATE. Το υπερηχογράφημα έχει φτωχότερη ευαισθησία. Ο προληπτικός έλεγχος πρέπει επίσης να περιλαμβάνει βασικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, γενική αίματος, οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση (EGD) και κολονοσκόπηση [132, 133]

VII) Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση των ηπατικών αλλοιώσεων παραμένει ευρεία. Η απεικόνιση και το ιστορικό θα βοηθήσουν στην οριοθέτηση και την εστίαση στις πιο κοινές αιτιολογίες, ωστόσο,

ορισμένα αίτια της νόσου μπορεί να είναι το πρωτοπαθές ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, το χολαγγειοκαρκίνωμα, το αδένωμα, το αιμαγγείωμα, το αιμάτωμα, η εστιακή οζώδης υπερπλασία, το απόστημα ή η μεταστατική νόσο (καρκίνωμα, λέμφωμα, σάρκωμα). [134]

VIII) Θεραπεία / Διαχείριση

Αν και η χειρουργική εκτομή παραμένει θεραπεία εκλογής, υπάρχουν διάφορες τεχνικές για τη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων σε ασθενείς που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά. Τα περισσότερα δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματα σε αυτό το πλαίσιο σχετίζονται με κακοήθειες του παχέος εντέρου, αλλά τα δεδομένα από νευροενδοκρινικές και πρωτοπαθείς ηπατικές νόσους έχουν επίσης ικανοποιητικά αποτελέσματα. Έχουν χρησιμοποιηθεί λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, όπως η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος, τεχνικές εμβολισμού είτε με χημειοθεραπεία είτε με ραδιενεργά ισότοπα με άρτια αποτελέσματα και αποδεκτά επίπεδα τοξικότητας. Εξέχοντα ρόλο διαδραματίζει ο θερμοκαυτηριασμός κυρίως με RF ή MW.

a) Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων με επικουρική χημειοθεραπεία σχετίζεται με βελτιωμένα αποτελέσματα επιβίωσης και μειωμένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Επειδή το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου είναι η συχνότερη μορφή ηπατικής μετάστασης, η συντριπτική πλειονότητα της βιβλιογραφίας επικεντρώνεται σε αυτή τη διαδικασία της νόσου. Άλλα ειδικά κλινικά σενάρια λαμβάνουν θεραπεία σε εξατομικευμένη βάση. Η χειρουργική εκτομή παραμένει ο χρυσός κανόνας για τις εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις του παχέος εντέρου.

Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν υποδείξει ότι το μελλοντικό ηπατικό υπόλειμμα θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20% του αρχικού του όγκου σε ένα υγιές ήπαρ, 30% με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 40% με ηπατική κίρρωση. [135] Οι στρατηγικές για τη βελτίωση των πιθανοτήτων εκτομής περιλαμβάνουν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία,

εμβολισμό της πυλαίας φλέβας για την αύξηση του μελλοντικού ηπατικού υπολείμματος ή εκτομή δύο σταδίων έναντι συνδυασμένης εκτομής ενός σταδίου του πρωτοπαθούς όγκου και των ηπατικών αλλοιώσεων.

Ο στόχος της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να είναι η αφαίρεση όλης της νόσου με αρνητικά μικροσκοπικά όρια 1 mm. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο βαθμός του περιθωρίου εκτομής δεν έχει καταδείξει σημαντική διαφορά στην επιβίωση, εφόσον τα περιθώρια του όγκου είναι αρνητικά [136] Η ανοικτή ή λαπαροσκοπική προσέγγιση της χειρουργικής επέμβασης αποτελεί επιλογή για την ηπατική εκτομή. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζει τη χρήση της λαπαροσκόπησης για παρόμοια μακροχρόνια αποτελέσματα σε σχέση με τις ανοικτές επεμβάσεις, με το πρόσθετο πλεονέκτημα των λιγότερων βραχυπρόθεσμων επιπλοκών [137] Η ταυτόχρονη εκτομή για σύγχρονο καρκίνωμα του παχέος εντέρου και ηπατικές μεταστάσεις είναι αποδεκτή όταν υπάρχει ευνοϊκή ανατομία για μερική ηπατική εκτομή. Η χειρουργική εκτομή ενός σταδίου έναντι χειρουργικής εκτομής δύο σταδίων του πρωτοπαθούς όγκου του παχέος εντέρου και των ηπατικών μεταστάσεων έχει δείξει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα. Η προσέγγιση ενός σταδίου μειώνει τη συνολική διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Άλλες πτυχές, όπως η νοσηρότητα και η θνησιμότητα, έχουν διαφοροποιηθεί μεταξύ των μελετών [138] Η καθυστέρηση της ηπατεκτομής έχει δείξει ότι δεν μειώνει την επιβίωση σε ασθενείς που χρειάζονται εκτομή, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας [139].

Είναι σημαντικό να γίνεται διάκριση μεταξύ ασυμπτωματικών και συμπτωματικών πρωτοπαθών όγκων, καθώς οι ασθενείς που έχουν αναιμία, αποφρακτικά φαινόμενα και συμπτωματολογία από τον πρωτοπαθή όγκο θα πρέπει να προηγούνται στην εκτομή. Η εξωηπατική νόσος και η μεταστατική ηπατική νόσος έχουν παρουσιάσει σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης (28% έναντι 55%). Προγνωστικοί παράγοντες για κακή έκβαση της ειδικής για τον καρκίνο επιβίωσης είναι η εξωηπατική νόσος εκτός από τον πνεύμονα, η εξωηπατική νόσος εκτός από την υποτροπή της μεταστατικής νόσου του παχέος εντέρου, το επίπεδο καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) μεγαλύτερο από 10 ng/mL, ο καρκίνος του παχέος εντέρου

από τη δεξιά πλευρά και περισσότερες από έξι μεταστατικές βλάβες στο ήπαρ του παχέος εντέρου[140].

Εάν χρησιμοποιείται νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, γενικά, 4 έως 6 μήνες θεραπείας χορηγούνται πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Η χημειοθεραπεία με βάση τη φθοριοουρακίλη χρησιμεύει ως βασική θεραπεία, καθώς η χορήγησή της γίνεται συμπληρωματικά με άλλους παράγοντες σε συνδυασμούς όπως FOLFOX και FOLFIRI [141]. Λειτουργεί για τη μείωση τόσο του αριθμού όσο και του μεγέθους των μεταστάσεων προεγχειρητικά και στοχεύει στη μείωση της υποτροπής μετεγχειρητικά. Αν και το πρότυπο θεραπείας είναι η χειρουργική επέμβαση και η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία, ορισμένες μελέτες έχουν αμφισβητήσει το όφελος της χημειοθεραπείας και της χειρουργικής επέμβασης έναντι της χειρουργικής επέμβασης μόνο. [142] Ωστόσο μια μελέτη έδειξε ότι η προεγχειρητική χημειοθεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομή ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία είχε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με τριετή επιβίωση χωρίς νόσο (31,7% έναντι 20,4%, αντίστοιχα) [143].

b) Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT)

Η στερεοταξία είναι μία μη επεμβατική, αναίμακτη και φιλική προς τον ασθενή, πλην όμως εκριζωτική θεραπεία, που εφαρμόζεται σε διάφορες περιοχές του σώματος. Πρόσφατες κλινικές δοκιμές έδειξαν σημαντική ενίσχυση επιβίωσης σε ασθενείς με ολιγομεταστατική (<5 μεταστάσεις) που αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία (SABR COMET). Τα δεδομένα για τη χρήση της SBRT στην αντιμετώπιση της ηπατικής μετάστασης είναι ενθαρρυντικά. Προσφέρει μια πολύ λιγότερο επεμβατική προσέγγιση της θεραπείας με εξαιρετικό τοπικό έλεγχο και αποδεκτή τοξικότητα σε σύγκριση με την ηπατεκτομή ή ακόμη και με άλλα λιγότερο επεμβατικά μέτρα, όπως ο θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες/μικροκύματα και ο διατηρητικός χημειο/ραδιοεμβολισμός (TACE/TARE). Τα ποσοστά τοπικού ελέγχου σε ένα έτος ήταν 87% και 68% στα τρία έτη και η συνολική επιβίωση 84% σε ένα έτος και 44% στα τρία έτη [144]. Τοξικότητα βαθμού 3+ παρατηρείται σε λιγότερο από το 5% των ασθενών. Τα σχήματα δόσης

και κλασματοποίησης ποικίλλουν, αλλά τα στοιχεία υποδεικνύουν ανώτερο τοπικό έλεγχο με δόσεις βιολογικής ισοστάθμισης που υπερβαίνουν τα 100Gy.[145] Προς το παρόν, δεν υπάρχουν προοπτικές συγκρίσεις της SBRT με άλλες θεραπείες με στόχο αλλοιώσεις στο ήπαρ, ωστόσο η SBRT παραμένει μια εφικτή, αποτελεσματική και μη επεμβατική μέθοδος θεραπείας για ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις.

Η SBRT με βάση το Linac είναι ένα από τα πιο συνηθισμένα μέσα εκτέλεσης αυτής της τεχνικής, αν και η θεραπεία πρωτονίων και τα ειδικά συστήματα SBRT, όπως το Cyberknife (Accuray), είναι επίσης διαθέσιμα. Η προσομοίωση πρέπει να λαμβάνει υπόψη την αναπνευστική κίνηση. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές διαχείρισης των αναπνευστικών κινήσεων. Μια σάρωση σχεδιασμού 4D CT επιτρέπει την παρακολούθηση του όγκου ως συνάρτηση της φάσης του αναπνευστικού κύκλου, ώστε να διασφαλίζεται ότι ο όγκος-στόχος σχεδιασμού περιλαμβάνει τον όγκο καθ' όλη τη διάρκεια της αναπνοής. Εναλλακτικά, σε ορισμένους ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιηθούν συσκευές κοιλιακής συμπίεσης για τον περιορισμό της κίνησης. Οι δείκτες που τοποθετούνται στον όγκο πριν από τη θεραπεία μπορούν επίσης να βοηθήσουν τον εντοπισμό και τη στόχευση του όγκου. Η συγχώνευση άλλων απεικονιστικών μεθόδων ενισχυόμενων με σκιαγραφικό, όπως η μαγνητική τομογραφία ή η αξονική τομογραφία, με την προσομοίωση αξονικής τομογραφίας είναι απαραίτητη για την οριοθέτηση του στόχου. Πολλαπλά στατικά ομοεπίπεδα/μη ομοεπίπεδα πεδία ή ογκομετρική θεραπεία τόξου (VMAT) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέρος του σχεδιασμού με στόχο τη δημιουργία ενός εξαιρετικά σύμμορφου σχεδίου με ταχεία πτώση της δόσης εκτός του όγκου στόχου σχεδιασμού. Η ακτινοθεραπεία με καθοδηγούμενη εικόνα (IGRT) είναι απαραίτητη για την ακριβή στόχευση και μπορεί να περιλαμβάνει αξονική τομογραφία κωνικής δέσμης kV ή MV, φθοριοσκόπηση kV ή υπερήχους. Η δόση και τα προγράμματα κλασματοποίησης ποικίλλουν, αλλά συνήθως είναι 30 έως 60Gy σε 1 έως 6 κλάσματα, με στόχο η βιολογικά ισοδύναμη δόση (BED) να υπερβαίνει τα 100Gy [145, 146]. Πρέπει να αξιολογούνται οι περιορισμοί δόσης για φυσιολογικές δομές όπως το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα, οι νεφροί, ο νωτιαίος μυελός, ο στομάχος, η καρδιά και το λεπτό έντερο.

c)Ενδαρτηριακός ραδιοεμβολισμός

Ο ενδαρτηριακός ραδιοεμβολισμός (TARE) εκμεταλλεύεται τη διπλή αιμάτωση του ήπατος χρησιμοποιώντας γυάλινα μικροσφαιρίδια Υτρίου-90 (Y-90). Μια εσωτερική προσέγγιση σε συνδυασμό με έναν β-πομπό όπως το Y-90, το οποίο έχει μέγιστη διείσδυση περίπου 1 cm και σύντομο χρόνο ημιζωής (64,2 ώρες), είναι ιδανική επειδή ελαχιστοποιεί τη δόση στο μη εμπλεκόμενο ηπατικό παρέγχυμα. Υπάρχουν δύο εμπορικά διαθέσιμα συστήματα Y-90: TheraSpheres και Sir-Shere. Επιλέξιμοι είναι οι ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για εκτομή, ECOG ≤ 2 και προσδόκιμο ζωής άνω των τριών μηνών. Οι αντενδείξεις για το TARE περιλαμβάνουν ολική χολερυθρίνη άνω των 2mg/dL, Childs Pugh C, ECOG 3+ ή πνευμονική δόση $\geq 30\text{Gy}$ σε μία μόνο εφαρμογή.[147] Η μελέτη SIRFLOX, η οποία εξέτασε τη χρήση του ραδιοεμβολισμού Y-90 σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα παχέος εντέρου ορθό με ηπατική μετάσταση που ήταν ανθεκτικοί στην χημειοθεραπεία, δεν κατάφερε να βελτιώσει την επιβίωση σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο, αλλά καθυστέρησε σημαντικά την εξέλιξη στο ήπαρ. [148] Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη για ασθενείς με ηπατική μετάσταση καρκίνου παχέος εντέρου με επιδείνωση στη θεραπεία πρώτης γραμμής τυχαιοποιήθηκε να λάβουν χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής μαζί με +/- TARE. Η ομάδα TARE βελτίωσε την επιβίωση και την ηπατική νόσο [149].

Μετά την προεπιλογή των ασθενών, θα ξεκινήσει ο σχεδιασμός της θεραπείας. Αυτός θα περιλαμβάνει μια διαγνωστική αγγειογραφία κατά την οποία στη συνέχεια εγχύονται μικροσυσσωματώματα λευκωματίνης σημασμένης με Tc-99m, τα οποία έχουν παρόμοιο μοτίβο διασποράς με τα μικροσφαιρίδια Y-90 και παρακολουθούνται με τη χρήση σάρωσης SPECT. Κατά τη φάση του σχεδιασμού, μπορεί να εντοπιστούν πνευμονικές παροχετεύσεις ως αγγειακές ανωμαλίες. Αυτά τα ζητήματα μπορούν να διορθωθούν με εμβολισμό, αλλά αν δεν μπορούν, αυτά θα αποκλείσουν τον ασθενή από τη θεραπεία. Μετά το σχεδιασμό της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιηθούν υπολογισμοί της δόσης για να καθοριστεί το επίπεδο της απαιτούμενης δραστηριότητας. Οι υπολογισμοί εξαρτώνται από τον τύπο των σφαιριδίων που χρησιμοποιούνται. Εάν χρησιμοποιούνται TheraSpheres, τότε η απαιτούμενη

δραστηριότητα είναι $A = 120 \text{ (Gy)} \times M / [(1 - S) \times 50]$, όπου M είναι η μάζα ολόκληρου του ήπατος και S είναι η παράκαμψη πνεύμονα-ήπατος.[147] Η δόση-στόχος είναι 120Gy και η δραστηριότητα που απαιτείται για να επιτευχθεί αυτό υπαγορεύεται από την εξίσωση. Για το Sir-Sphere μπορούν να χρησιμοποιηθούν τέσσερις διαφορετικές μέθοδοι: Εμπειρική μέθοδος, μέθοδος επιφάνειας σώματος, μοντέλο κατανομής και δοσιμετρία Voxel. Αυτά τα μοντέλα διαφέρουν ως προς την ποσότητα του υγιούς ηπατικού ιστού που ακτινοβολείται [147]. Στις επιπλοκές περιλαμβάνονται η ηπατική νόσος που προκαλείται από ακτινοβολία (RILD), το μεθεμβολικό σύνδρομο μετά από ακτινοβολία (PRS), η ουδετεροπενία, το ηπατικό απόστημα και η γαστρική διάτρηση [146].

d)Ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός (TACE)

Ο TACE έχει διερευνηθεί επίσης ως πιθανή θεραπεία για ασθενείς με χημειοανθεκτικό μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου. Εκμεταλλεύεται τις ίδιες αγγειακές ιδιότητες του ήπατος όπως και στον TARE. Τα περισσότερα δεδομένα είναι αναδρομικά και δείχνουν σταθεροποίηση της νόσου στο 40 έως 60% των ασθενών. Μια μικρή προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη Phase III, η οποία συνέκρινε το συστηματικό FOLFIRI μόνο με το FOLFIRI με ενδαρτηριακά σφαιρίδια ιρινοτεκάνης, έδειξε υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης και βελτιωμένη μέση επιβίωση[150].

e)Θερμοκαυτηρίαση

Η χρήση υψηλών θερμοκρασιών (>60C) για την κατάλυση ηπατικών όγκων μπορεί να επιτευχθεί με δύο τεχνικές: θερμοκαυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (RFA) ή με μικροκύματα (MWA). Και οι δύο τεχνικές βασίζονται στη θέρμανση των καρκινικών κυττάρων, προκαλώντας μετουσίωση των πρωτεϊνών, καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης και πηκτική νέκρωση.

Η RFA χρησιμοποιεί μη μονωμένα ηλεκτρόδια μέσω των οποίων περνά εναλλασσόμενο ηλεκτρικό ρεύμα από τον ασθενή με συχνότητα 375 έως 500 kHz. Αυτό επιτρέπει την ανάπτυξη ιοντικής τριβής, δημιουργώντας έτσι θερμότητα. Η RFA είναι αναποτελεσματική κοντά σε μεγάλα αγγεία ενώ υπάρχει κίνδυνος θερμικού τραυματισμού των χοληφόρων, του διαφράγματος και του εντέρου. Επιπλέον, μπορεί να υπάρξει παρέμβαση στους καρδιακούς βηματοδότες. Τα ποσοστά τοπικής υποτροπής κυμαίνονται από 10 έως 31% , αλλά αυτό εξαρτάται από το μέγεθος και τη θέση της μετάστασης [151]. Η RFA είναι μια καλά ανεκτή τεχνική με λίγες επιπλοκές. Το σύνδρομο μετά τη θερμοκαυτηρίαση εμφανίζεται σε περίπου 30-40% των ασθενών και αποτελείται από πυρετό, ρίγη, ναυτία και έμετο, αλλά τείνει να είναι αυτοπεριοριζόμενο[152].

Η MWA θερμαίνει τους όγκους μέσω διηλεκτρικής υστέρησης των μορίων του νερού με συχνότητες που κυμαίνονται από 0,915 έως 2,45 GHz[. Τα ποσοστά τοπικής υποτροπής κυμαίνονται από 5 έως 13% [153]. Τα θεωρητικά πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν μικρότερο φαινόμενο διάχυσης της θερμότητας (heat sink effect) λόγω της μεθόδου θέρμανσης και υψηλότερων ενδοογκικών θερμοκρασιών. Η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση ανοικτής, λαπαροσκοπικής ή διαδερμικής μεθόδου. Για τον εντοπισμό του όγκου χρησιμοποιείται καθοδήγηση με αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία ή υπερήχους. Τα αποτελέσματα εξαρτώνται από την εμπειρία του χειριστή καθώς και από το μέγεθος του όγκου. Αυτή η μέθοδος περιορίζεται σε λιγότερους από πέντε όγκους μεγέθους μικρότερου των 3 εκατοστών. Τα ποσοστά τοπικού ελέγχου μειώνονται γρήγορα όταν οι όγκοι υπερβαίνουν τα 3 cm (85% έναντι 39%) [154].

f) Πρόγνωση

Η πλειονότητα της βιβλιογραφίας έχει επικεντρωθεί στις ορθοκολικές μεταστάσεις. Η πρόγνωση για τους ασθενείς χωρίς θεραπεία είναι σημαντικά κακή. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης χωρίς θεραπεία ανέρχεται σε 5%. Η πενταετής επιβίωση μετά από θεραπευτική εκτομή των

ηπατικών αλλοιώσεων μπορεί να φτάσει το 58%, σε αντίθεση με τη μέση επιβίωση που εκτιμάται στους 6 μήνες χωρίς θεραπεία[155, 156].

Οι νευροενδοκρινείς ηπατικές μεταστάσεις που μπορούν να υποβληθούν σε μερική ηπατεκτομή έχουν ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης από το καρκίνωμα του παχέος εντέρου, καθώς τα ποσοστά επιβίωσης είναι 61% στα πέντε έτη[157].

5) Θερμοκαυτηρίαση με μικροκύματα

Ως κατάλυση αλλοίωσης ορίζεται η άμεση εφαρμογή χημικών ή θερμικών θεραπειών σε έναν όγκο για την καταστροφή και την εξάλειψη του με σκοπό την κυτταρική νέκρωση είτε με θερμικές τεχνικές είτε με τεχνικές ψύξης [158]. Η θερμοκαυτηρίαση υπό την καθοδήγηση απεικόνισης είναι μια ελάχιστα επεμβατική τεχνική που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στη θεραπεία όγκων σε διάφορα όργανα. Τα πλεονεκτήματα της καθοδηγούμενης με απεικόνιση θερμοκαυτηρίασης όγκου σε σύγκριση με τη χειρουργική θεραπεία είναι η ταχύτερη ανάρρωση, η μειωμένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, το χαμηλότερο κόστος της διαδικασίας, η ακριβής στόχευση υπό την καθοδήγηση εικόνας υπερήχων ή αξονικής τομογραφίας, η μονοήμερη νοσηλεία, μειώνοντας έτσι τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ενώ τέλος είναι εύκολα επαναλαμβανόμενη τεχνική στην περίπτωση υπολειμματικής βλάβης[159,160].

Οι διάφορες τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την κατάλυση αλλοιώσεων περιλαμβάνουν την χημική κατάλυση με τη χρήση αλκοόλης, τη θερμοκαυτηρίαση με βάση την ενέργεια, όπως κατάλυση με ραδιοσυχνότητες (RFA), με μικροκύματα (MWA), κρυοπηξία ή HIFU (εστιασμένος υπέρηχος υψηλής έντασης) ή μη θερμική μέθοδος με βάση την ενέργεια, όπως μη αναστρέψιμη ηλεκτροδιάλυση (IRE). Ενώ η θερμοκαυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (RFA) παραμένει η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος εδώ και σχεδόν δύο δεκαετίες, η θερμοκαυτηρίαση με μικροκύματα (MWA) χρησιμοποιείται σε αρκετά κέντρα. Παρόμοια με την RFA, η MWA είναι επίσης μια τεχνική θερμοκαυτηρίασης με βάση την ενέργεια και έχει αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της στη διαχείριση της κατάλυσης όγκων στο ήπαρ, τον πνεύμονα, τους νεφρούς και τα επινεφρίδια. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία πρωτοπαθών και

δευτεροπαθών κακοηθειών του ήπατος και του πνεύμονα τόσο για θεραπευτικό όσο και για παρηγορητικό σκοπό. Σε αυτή την ενότητα, θα περιγράψουμε τον μηχανισμό, την τεχνική της MWA, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της σε σύγκριση με την RFA και θα μοιραστούμε την εμπειρία μας στον θερμοκαυτηριασμό όγκων στο ήπαρ, τον πνεύμονα και τους νεφρούς, αναφερόμενοι στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

I) Αρχές λειτουργίας

Η MWA χρησιμοποιεί ηλεκτρομαγνητικές μεθόδους για την πρόκληση της καταστροφής των όγκων χρησιμοποιώντας κεραία με συχνότητες μεταξύ 900 και 2450 MHz [161, 162,163].

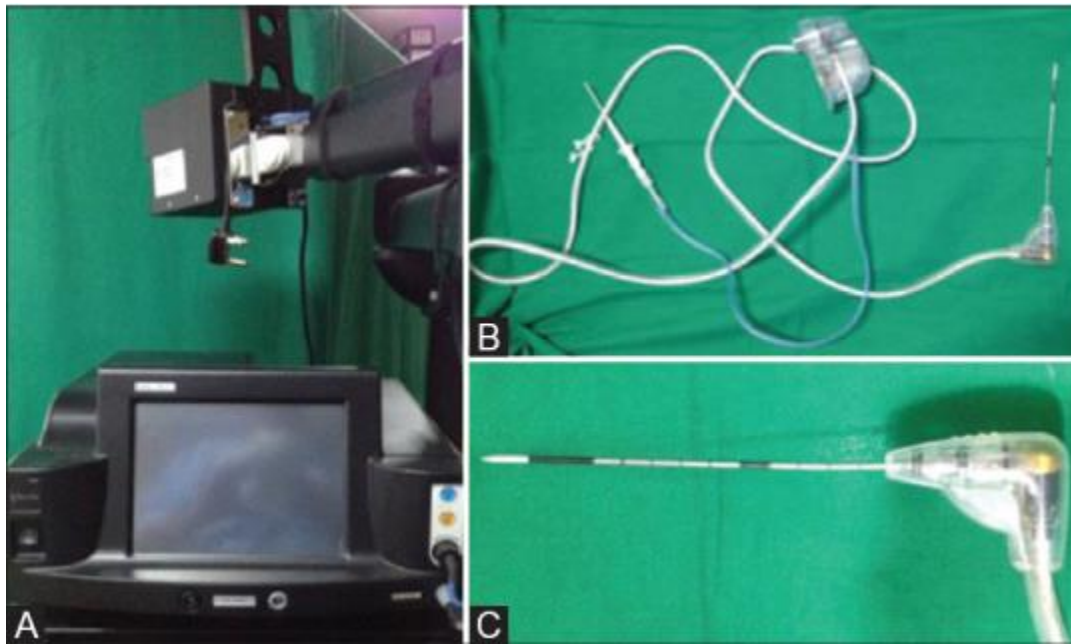
Η MWA λειτουργεί με βάση δύο θεωρίες: i) τη θεωρία του διπόλου και ii) τη θεωρία των ιόντων.

- a) Θεωρία περιστροφής διπόλου: Τα μόρια του νερού είναι δίπολα και προκαλούν άνιση κατανομή φορτίου. Όταν εφαρμόζεται ηλεκτρικό πεδίο, τα μόρια αυτά του νερού περιστρέφονται, ευθυγραμμίζονται και ταλαντώνονται συνεχώς. Αυτή η περιστροφή των διπολικών μορίων προκαλεί την παραγωγή θερμότητας κατά τη διάρκεια της MWA και είναι υπεύθυνη για την παραγωγή του μεγαλύτερου μέρους της θερμότητας κατά τη διάρκεια των μικροκυμάτων. Το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο όπως στη MWA διεγείρει τα μόρια του νερού να αναταράσσονται στον ιστό προκαλώντας τριβή και θερμότητα που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο με πηκτική νέκρωση [163, 164]
- b) Θεωρία ιοντικής πόλωσης: Στον ιστό, όταν εφαρμόζεται ηλεκτρομαγνητικό πεδίο, προκαλείται μετατόπιση των ιόντων που οδηγεί σε σύγκρουση με άλλα ιόντα, η οποία μετατρέπει την κινητική ενέργεια σε θερμότητα. Αυτός ο μηχανισμός είναι πολύ λιγότερο σημαντικός από την περιστροφή του διπόλου [163, 164, 165].

Σε αντίθεση με την MWA, η θερμοκαυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες χρησιμοποιεί συχνότητα 3 Hz έως 300 GHz και το ηλεκτρικό ρεύμα διοχετεύεται μέσω του ηλεκτροδίου παράγοντας θερμική ενέργεια [166]. Το ηλεκτρικό κύκλωμα ολοκληρώνεται μέσω των επιθεμάτων γείωσης που είναι προσαρτημένα στους μηρούς ή στη ράχη και η θερμοκρασία κυμαίνεται από 60°C έως 100°C με αποτέλεσμα την πηκτική νέκρωση.

II) Περιγραφή συστήματος

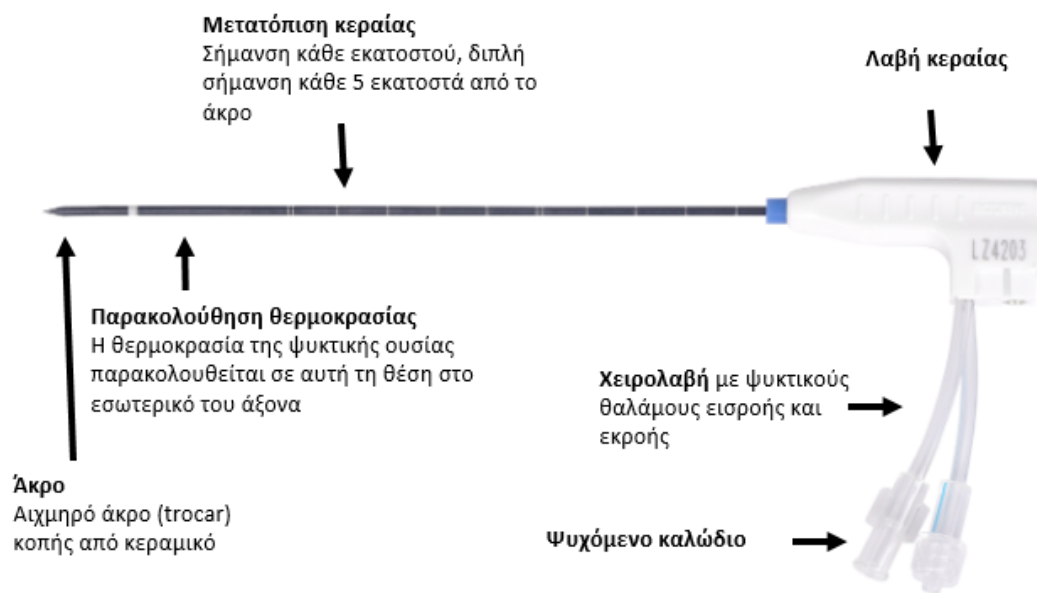
Ο εξοπλισμός των μικροκυματικών συστημάτων αποτελείται από τρία μέρη [Εικόνα 5]:



Εικόνα 5. Εξοπλισμός μικροκυμάτων που αποτελείται από (Α) γεννήτρια μικροκυμάτων, (Β) εύκαμπτο ομοαξονικό καλώδιο και (Γ) κεραία μικροκυμάτων [167]

- a) Γεννήτρια μικροκυμάτων - Τα μικροκύματα παράγονται από μία πηγή (magnetron) στη γεννήτρια.
- b) Εύκαμπτο ομοαξονικό καλώδιο και

- c) Κεραία μικροκυμάτων-Η κεραία συνδέεται με ομοαξονικό καλώδιο με τη γεννήτρια και μεταδίδει μικροκύματα στον ιστό. Οι κεραίες μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τα φυσικά χαρακτηριστικά και τις ιδιότητες ακτινοβολίας τους. Η κεραία μικροκυμάτων είναι μια δομή 14-17 μέτρων η οποία τοποθετείται στον όγκο [Εικόνα 6]. Η ολική νέκρωση του όγκου μπορεί να επιτευχθεί όταν η θερμοκρασία παραμείνει στους 54°C για τουλάχιστον 3 λεπτά ή φτάσει αμέσως στους 60°C [167].



Εικόνα 6. Microwave antenna

III) Τεχνική επέμβασης

Ανάλογα με την περιοχή και την ιστοπαθολογία, ο ασθενής θα υποβληθεί είτε σε CECT/PET-CT είτε σε CE-MRI ως διαγνωστική εξέταση πριν από την επέμβαση. Οι δείκτες πηκτικότητας του αίματος ελέγχονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του SIR [168].

Οι συνεδρίες γίνονται υπό αναισθησιολογικό έλεγχο κατά τη στιγμή της τοποθέτησης της κεραίας. Η κεραία των μικροκυμάτων τοποθετείται υπό καθοδήγηση απεικόνισης είτε υπό υπερηχογράφημα είτε υπό αξονική τομογραφία ανάλογα με την περιοχή της βλάβης. Πολλές φορές ακόμη και στις περιπτώσεις όπου η κεραία τοποθετείται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, γίνεται αξονική τομογραφία για να επιβεβαιωθεί η θέση της, πριν από την έναρξη της κατάλυσης. Η κεραία τοποθετείται εντός της βλάβης και η ισχύς και ο χρόνος παροχής ενέργειας ρυθμίζονται έτσι ώστε η ζώνη θερμοκαυτηρίασης να καλύπτει όχι μόνο ολόκληρη τη βλάβη αλλά και ένα εκατοστό φυσιολογικού παρεγχύματος γύρω από τη βλάβη. Συχνά εφαρμόζονται ειδικές επιπρόσθετες τεχνικές για την προστασία των κοντινών δομών όπως το έντερο, η χοληδόχος κύστη ή το διάφραγμα για την αποφυγή ακούσιου θερμικού τραυματισμού. Η επάρκεια της κατάλυσης επιβεβαιώνεται συχνά με αξονική τομογραφία ενώ πραγματοποιούνται επαναλαμβανόμενες εφαρμογές έως ότου επιτευχθεί επαρκής ζώνη θερμοκαυτηριασμού. Με την ολοκλήρωση της κατάλυσης της βλάβης, πραγματοποιείται θερμοκαυτηρίαση της οδού διέλευσης καθώς η κεραία αποσύρεται σύμφωνα με τις συνιστώμενες ρυθμίσεις του κατασκευαστή. Πραγματοποιείται, τέλος, σκιαγραφικά ενισχυόμενη αξονική τομογραφία μετά τη θερμοκαυτηρίαση για τον έλεγχο της πληρότητας της κατάλυσης του όγκου και τον εντοπισμό τυχών επιπλοκών της επέμβασης.

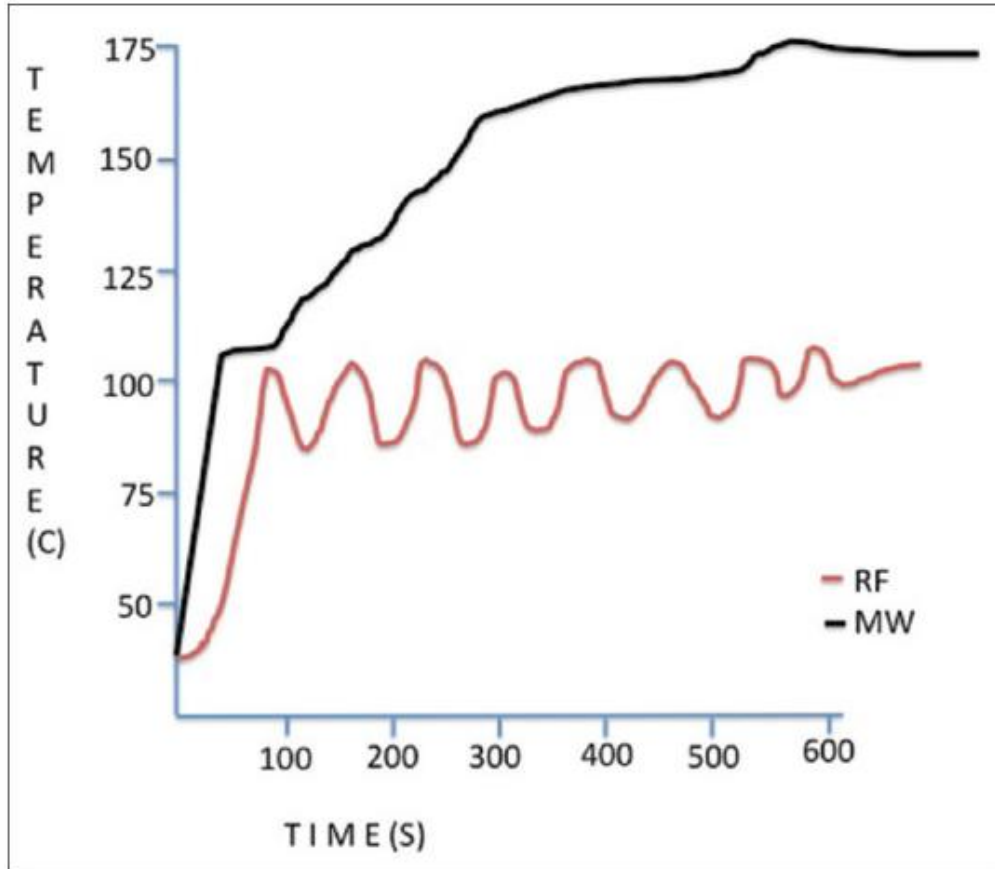
Η MWA συμβαίνει λόγω της άμεσης θέρμανσης του ιστού όταν η ενέργεια εναποτίθεται μέσω της κεραίας στον ιστό. Αντιθέτως, η RFA δημιουργεί θερμότητα μέσω αντίστασης όταν το ηλεκτρικό ρεύμα διέρχεται από το ιοντικό μέσο του ιστού και συνεπώς απαιτεί μια ηλεκτρικά αγώγιμη διαδρομή. Η ισχύς που παρέχεται σε νεκρωμένους/αφυδατωμένους ιστούς/όγκους μειώνεται σημαντικά στην περίπτωση της RFA, η οποία τείνει να συσσωρεύεται γύρω από τα

ηλεκτρόδια με αποτέλεσμα την ατελή θερμοκαυτηρίαση, ενώ η MWA δεν επηρεάζεται από αυτό [169].

IV) Πλεονεκτήματα της MWA

Η MWA είναι μια θερμική εκτονωτική τεχνική με βάση την ενέργεια, η οποία προκαλεί κυτταρικό θάνατο με πηκτική νέκρωση μέσω διπολικών και ιοντικών μηχανισμών, όπως εξηγήθηκε προηγουμένως. Είναι παρόμοια με την RFA αλλά έχει τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα τα οποία εξηγούνται παρακάτω μαζί με λίγες κλινικές εφαρμογές και βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η MWA μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαδερμικά, λαπαροσκοπικά ή ανοικτά χειρουργικά με τοποθέτηση κεραίας είτε με υπερήχους, είτε με αξονική τομογραφία, είτε με ακτινοσκόπηση .

Η MWA χρησιμοποιεί ηλεκτρομαγνητικό πεδίο, ενώ η RFA χρησιμοποιεί ηλεκτρική ενέργεια [161]. Στη RFA, υπάρχει φαινόμενο απαγωγής θερμότητας (heat sink effect) όταν η θερμική ενέργεια εφαρμόζεται στη βλάβη λόγω της ροής του αίματος στα παρακείμενα αγγεία, γεγονός που προκαλεί απρόβλεπτη θερμοκαυτηρίαση [170, 171], ενώ η MWA δημιουργεί ομοιογενή, εκτενέστερη ζώνη θερμοκαυτηριασμού και ηπιότερο ‘heat sink effect’ λόγω του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου και της ταχείας θέρμανσης. [158, 172] Τα πλεονεκτήματα της MWA είναι οι υψηλότερες θερμοκρασίες (Εικόνα 7) , οι μεγαλύτερες και πιο προβλέψιμες ζώνες θερμοκαυτηριασμού, η ταχύτερη κατάλυση, η βέλτιστη θέρμανση των κυστικών μαζών, ο λιγότερος πόνος κατά τη διαδικασία και η δυνατότητα χρήσης πολλαπλών κεραίων [173, 174] Η MWA δεν απαιτεί τα επιθέματα γείωσης, γεγονός που εξοικονομεί χρόνο και λιγότερες επιπλοκές όπως εγκαύματα από τις γειώσεις [158]. Οι Livraghi et al. [175] σε πολυκεντρική μελέτη δήλωσαν ότι λίγοι επεμβατικοί ακτινολόγοι διαπίστωσαν ότι η MWA προκαλεί λιγότερο άλγος σε σύγκριση με την RFA. Ωστόσο, ανέφεραν επίσης ότι το επίπεδο του άλγους εξαρτάται από το άτομο, ανάλογα με την ανοχή του ατόμου στον πόνο. Το άλγος είναι εντονότερο σε περίπτωση επιφανειακών ή παραπυλαίων αλλοιώσεων.

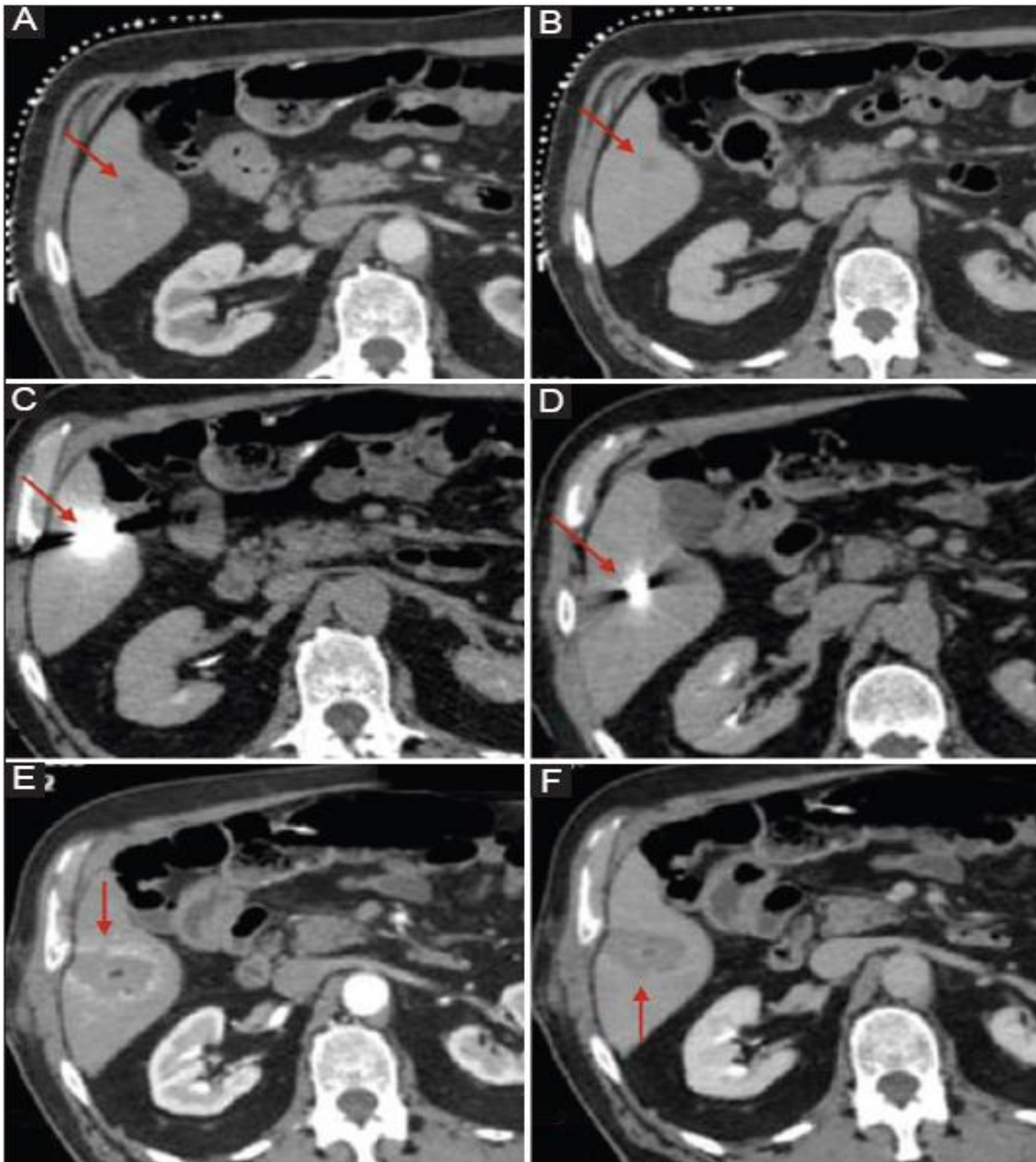


Εικόνα 7. Θερμοκρασίες MW έναντι RF in vivo [169]

Ν) Κλινικές εφαρμογές της MWA σε διάφορα όργανα

Το ήπαρ είναι ένα μεγάλο, συμπαγές αγγειοβριθές όργανο με παρουσία πολλαπλών μεγάλων αγγείων- συνεπώς, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να υπάρχουν φαινόμενα απορρόφησης θερμότητας (heat-sink effects). (Εικόνα 8) Ωστόσο, τα μικροκύματα υπερνικούν τις θερμικές διαχύσεις σε σύγκριση με την RFA ή άλλες μεθόδους κατάλυσης με βάση τη θερμότητα και έχουν λιγότερες πιθανότητες υποτροπής, όπως εξηγήθηκε προηγουμένως λεπτομερώς παραπάνω. [176, 177] Η ενέργεια μικροκυμάτων μπορεί να παράγει μεγάλες ζώνες θερμοκαυτηριασμού σε μικρότερους χρόνους σε σύγκριση με την RFA, δίπλα σε ηπατικά αγγεία μεγέθους έως και 10 mm με καλά αποτελέσματα.[169, 178] Οι Dong και συν. [178] στη μελέτη τους σε 234 ασθενείς, που είχαν υποβληθεί σε διαδερμική MWA, είχαν ευνοϊκά αποτελέσματα χωρίς σοβαρές

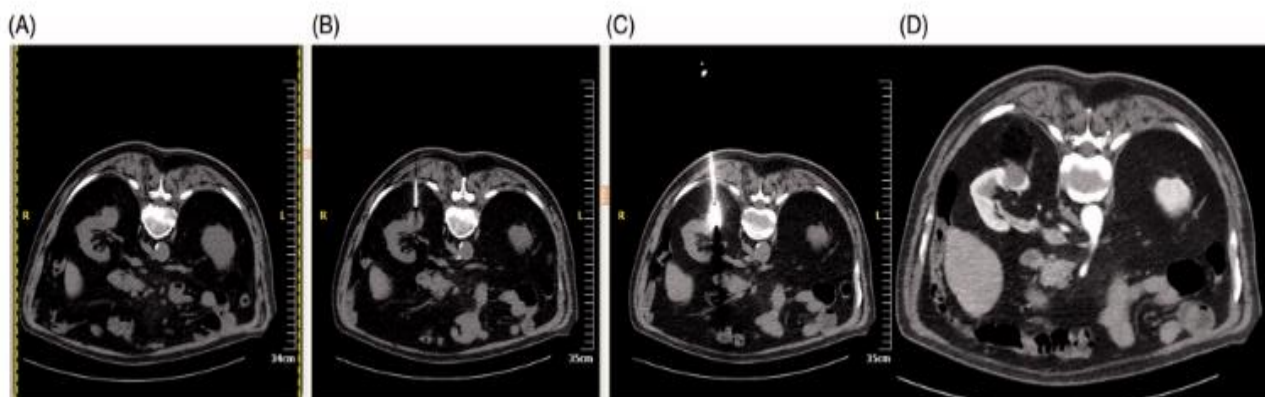
επιπλοκές. Οι Lu και συν. [179] σε αναδρομική μελέτη τους σε 102 ασθενείς συνέκριναν τη θεραπεία της MWA και της RFA και δε διαπίστωσαν σημαντική διαφορά στα ποσοστά επιβίωσης ή επιπλοκών μεταξύ των δύο ομάδων.



Εικόνα 8. Ασθενής, με καρκίνο του παχέος εντέρου και ηπατικές μεταστάσεις διαμέτρου 1-2 cm, που υποβλήθηκε σε θεραπεία με θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα (MWA) υπό καθοδήγηση υπολογιστική τομογραφία (CT). (Α) Αξονική τομογραφία ήπατος σε αρτηριακή φάση: υποπυκνή βλάβη στο τμήμα VI (κόκκινο βέλος). (Β) Αξονική

τομογραφία ήπατος σε πυλαία φλεβική φάση: υποπυκνή βλάβη με ενίσχυση δακτυλιοειδούς τύπου στο τμήμα VI (κόκκινο βέλος). (Γ, Δ) Αξονική τομογραφία ήπατος κατά τη διάρκεια της επέμβασης απεικονίζει την τελική θέση της κεραίας MWA (κόκκινο βέλος). (Ε, ΣΤ) Σκιαγραφικά ενισχυόμενη CT ήπατος στο τέλος της διαδικασίας στην αρτηριακή (Ε) και φλεβική (ΣΤ) φάση απεικονίζει τη ζώνη κατάλυσης ως μη ενισχυόμενη/υπόπυκνη περιοχή με ομοιόμορφη περιφερική σκιαγραφική ενίσχυση, που αντιπροσωπεύει καλοήγη αντιδραστική φλεγμονή σε θερμικό τραυματισμό (κόκκινο βέλος) [180].

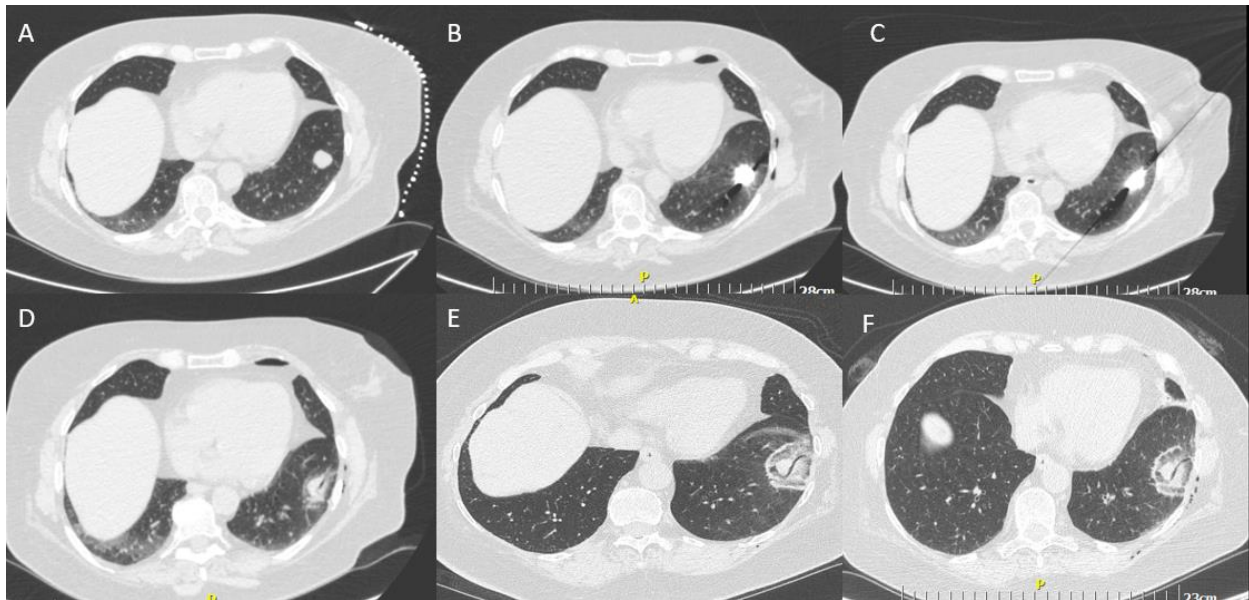
Ο νεφρός, όπως και το ήπαρ, είναι επίσης ένα εξαιρετικά αγγειοβριθές συμπαγές όργανο και προκαλεί σημαντικά φαινόμενα απορρόφησης θερμότητας(heat-sink effects). (Εικόνα 9) Δεδομένου ότι με την έλευση της εγκάρσιας απεικόνισης, οι μικροί νεφρικοί καρκίνοι εντοπίζονται νωρίτερα και αντιμετωπίζονται με την ανάπτυξη τεχνικών χειρουργικής επέμβασης με εξοικονόμηση νεφρικού παρεγχύματος και θεραπειών κατάλυσης, οι οποίες αποτελούν πλέον τις μεθόδους θεραπείας του T1 σταδίου νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC) [181].Υπάρχει κίνδυνος να καταστραφεί η νεφρική πύελος ή ο ουρητήρας κατά τη διάρκεια της θερμοκαυτηρίασης εάν ο όγκος είναι μεγάλος ή βρίσκεται κεντρικά, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει διαρροή ούρων (ουρίνωμα) και αργότερα ουρητηρική στένωση. Αυτοί οι όγκοι είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν με RFA ή MWA [182]. Οι Liang και συν. [183] αντιμετώπισαν 12 ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα με όγκους διαμέτρου <4 cm με μικροκύματα και διαπίστωσαν πλήρη κατάλυση σε μία μόνο συνεδρία χωρίς υπολειμματικό ή υποτροπιάζοντα όγκο σε μέση παρακολούθηση 11 μηνών και με αποκλεισμό όγκων κοντά στην νεφρική πύελο, το έντερο ή τον ουρητήρα. Οι Clark et al. [184] πραγματοποίησαν MWA σε ιστολογικά-αποδεδειγμένο RCC, πριν υποβληθούν σε ριζική νεφρεκτομή και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν παρέμεινε βιώσιμος όγκος μετά τη θερμοκαυτηρίαση. Οι Yu και συν. [185] συνέκριναν αναδρομικά τα αποτελέσματα της MWA σε 65 ασθενείς με την ανοικτή ριζική νεφρεκτομή (ORN) σε 98 ασθενείς. Η 1-, 3- και 5ετής επιβίωση που σχετίζεται με τον RCC των ομάδων MWA και ORN ήταν 97,1%, 97,1%, 97,1% και 99,0%, 97,8%, 97,8%, αντίστοιχα. Σε όλες τις μελέτες που είχαν διεξαχθεί μέχρι τώρα δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικά με τον αγγειοεμβολισμό πριν από την MWA για νεφρικούς όγκους >3,0 cm σε αντίθεση με τον συμβατικό χημειοεμβολισμό στο HCC για το ήπαρ. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα των μικροκυμάτων έναντι της RFA είναι ότι η MWA διαρκεί λιγότερο.



Εικόνα 9. Άνδρας, ασθενής 78 ετών με ιστολογικά αποδεδειγμένο RCC του δεξιού νεφρού. (Α) Αξονική τομογραφία (χωρίς σκιαγραφικό μέσο) που απεικονίζει την εξωφυτική βλάβη στον κάτω πόλο του νεφρού. (Β) Αξονική τομογραφία (χωρίς σκιαγραφικό μέσο) που απεικονίζει τη βελόνα βιοψίας ακριβώς δίπλα στη βλάβη. (Γ) Αξονική τομογραφία (χωρίς σκιαγραφικό μέσο) που απεικονίζει την κεραία μικροκυμάτων που έχει τοποθετηθεί στο κέντρο του όγκου. (Δ) Αξονική σάρωση υπολογιστικής τομογραφίας (αρτηριακή φάση σκιαγραφικού) αμέσως μετά την MWA, όπου απεικονίζεται η έλλειψη πρόσληψης σκιαγραφικού και η ολική νέκρωση του όγκου. [186]

Στον πνεύμονα, οι μέθοδοι θερμοκαυτηριασμού έχουν χρησιμοποιηθεί για ανεγχείρητους πρωτοπαθείς όγκους του πνεύμονα για ανακούφιση από τον πόνο, για ανεγχείρητους πρωτοπαθείς όγκους που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση και για δευτεροπαθείς εστίες. Οι περιορισμοί της RFA είναι ότι ο αεριζόμενος πνεύμονας έχει χαμηλή ηλεκτρική και θερμική αγωγιμότητα, με αποτέλεσμα να είναι λιγότερο αποτελεσματικός· ωστόσο, αυτό δεν επηρεάζει την MW ούτε υποβαθμίζει τη θέρμανση όγκου και μάλιστα η χαμηλότερη διαπερατότητα και αγωγιμότητα που ενυπάρχει στον πνεύμονα μπορεί να επιτρέψει βαθύτερη διείσδυση [187]. Τα μικροκύματα έχουν το πλεονέκτημα ότι επιτυγχάνουν κατάλυση ακόμη και σε ιστούς με χαμηλή αγωγιμότητα και υψηλή αντίσταση όπως του αεριζόμενου πνεύμονα και ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατάλυση πνευμονικών βλαβών. Οι Wolf et al. [188] έδειξαν ότι τα MW είναι ασφαλή και αποτελεσματικά σε όγκους του πνεύμονα όταν αντιμετώπισαν 82 πνευμονικές μάζες σε 50 ασθενείς με ποσοστό τοπικού ελέγχου 67% σε 1 έτος [Εικόνα 10]. Ανέδειξε επίσης ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν κοιλοποίηση μετά την επέμβαση είχαν καλύτερη επιβίωση 43%. Στους πνευμονικούς όγκους, η

συνολική επιβίωση στα 0,5, 1, 2, 3 και 5 έτη ήταν 95%, 77%, 55%, 42% και 34% αντίστοιχα για την ομάδα RFA και 92%, 75%, 44%, 40% και 27% αντίστοιχα για την ομάδα MWA στη μελέτη που έγινε από τους Shi και συν [189] Οι Jiang και συν [190] σε μια μελέτη μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι το ποσοστό τοπικής υποτροπής με RFA ήταν 19,8% και με MWA ήταν 10,9%. Συνολικά, η MWA και η RFA είναι σχεδόν συγκρίσιμες με τα πλεονεκτήματα της MWA που περιγράφηκαν παραπάνω.



Εικόνα 10. Εικόνες αξονικής τομογραφίας γυναίκας ασθενούς 65 ετών με καρκίνο πνεύμονα που υποβλήθηκε σε θερμοκαυτηρίαση με μικροκύματα: A., B, C πριν από την MWA – D, E, F μετά την MWA.

VI) Σύγκριση RFA και MWA

Η τεχνολογία θερμοκαυτηριασμού διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην τοπική θεραπεία ασθενών που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση. Η τεχνολογία θερμοκαυτηρίασης όπως η RFA, η MWA, το λέιζερ και η HIFU παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του όγκου σε διάφορα όργανα, ωστόσο, η RFA και η MWA είναι τα πιο διαδεδομένα συστήματα θερμοκαυτηριασμού. Η RFA και η MWA διαφέρουν ως προς τον μηχανισμό δράσης, όπως περιγράφεται λεπτομερώς παραπάνω, αλλά το τελικό αποτέλεσμα είναι η θερμική ενέργεια που

μετατρέπεται σε νέκρωση των καρκινικών κυττάρων. Η MWA, σύμφωνα με κάποιες μελέτες, έχει καλή τεχνική επιτυχία, φθάνει γρηγορότερα σε υψηλή θερμοκρασία και έτσι προκαλεί ομοιόμορφη και μεγαλύτερη ζώνη θερμοκαυτηριασμού. Επιπλέον, είναι λιγότερο ευαίσθητη στο φαινόμενο της θερμικής διάχυσης σε αγγειακά όργανα όπως το ήπαρ και οι νεφροί σε σύγκριση με την RFA. Η MWA ξεπερνά, επίσης, το μειονέκτημα της χαμηλής αγωγιμότητας και της υψηλής σύνθετης αντίστασης των αεριζόμενων πνευμονικών νεκρωμένων/αφυδατωμένων ιστών που μπορεί να συναντηθούν κατά τη διάρκεια της RFA. Λόγω του υψηλότερου κόστους της κεραίας MWA σε σύγκριση με το ηλεκτρόδιο RFA και των συγκρίσιμων αποτελεσμάτων επιβίωσης μεταξύ των δύο, η MWA μπορεί να επιλεγεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπου η RFA έχει τους περιορισμούς της. [169](πίνακας 8)

	RFA	MWA
Μηχανισμός	Ηλεκτρικό ρεύμα	Ηλεκτρομαγνητική ενέργεια
Θέρμανση	Ανομοιόμορφη	Ομοιόμορφη
Χρόνος διαδικασίας	Περισσότερο	Λιγότερο
<u>Ενδοογκική</u> θερμοκρασία	Λιγότερο	Περισσότερο
Ζώνη θερμοκαυτηριασμού	Μη προβλέψιμη	Προβλέψιμη
Heat sink effect	Ευαίσθητη	Λιγότερο ευαίσθητη
Άλγος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας	Περισσότερο	Λιγότερο
Θερμοκαυτηρίαση βλάβης/ων σε μία φορά	Μονήρης	Πολλαπλές
Όγκος θερμοκαυτηριασμού	Μικρός	Μεγάλος
Επιθέματα γείωσης	Ναι με αποτέλεσμα κινδύνου θερμικών εγκαυμάτων	Όχι

Πίνακας 8. Σύγκριση RFA και MWA [169]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο επιπολασμός του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) επεκτείνεται σήμερα παγκοσμίως, αποτελώντας την κύρια αιτία θνησιμότητας σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. [195] Η κίρρωση είναι η σημαντικότερη αιτία για την ανάπτυξη του ΗΚΚ, ανεξάρτητα από την αιτιολογία. Η ιογενής ηπατίτιδα και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ είναι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ παγκοσμίως. [196] Από την άλλη πλευρά, αρκετοί καρκίνοι μπορούν να κάνουν μετάσταση στο ήπαρ, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του παχέος εντέρου και του παγκρέατος, του μαστού, του μελανώματος και του καρκίνου του πνεύμονα. [197] Τα τελευταία 30 χρόνια, υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός μεθόδων θερμοκαυτηριασμού για τη θεραπεία των πρωτοπαθών και μεταστατικών ηπατικών όγκων ως εναλλακτική λύση στη χειρουργική εκτομή και τη μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμο καρκίνο ή σε επιλεγμένους ασθενείς με αναστρέψιμη νόσο. [198] Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν τη θερμοκαυτηρίαση ως αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε ως αυτόνομη θεραπεία είτε σε συνδυασμό με χειρουργικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία του πρωτοπαθούς και μεταστατικού καρκίνου του ήπατος, εφόσον μπορεί να εξαλειφθεί όλη η νόσος. [199, 200, 201]

Σύμφωνα με τη θεωρία του "oven effect", η ηπατική κίρρωση προκαλεί στο ήπαρ μεγαλύτερη διάθλαση, η οποία με τη σειρά της επιτρέπει τη συμπίκνωση της ενέργειας και συνεπώς τη δημιουργία υψηλότερων θερμοκρασιών και πιο ομοιογενών περιοχών θερμοκαυτηριασμού. Αυτή η θεωρία του "oven effect" έχει θεωρηθεί ως πιθανός λόγος υπεροχής του θερμοκαυτηριασμού και πιο συγκεκριμένα της RFA για την αντιμετώπιση του ΗΚΚ στο κίρρωτικό ήπαρ. [202] Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη των Cassinotto et al, που αντιτίθεται στη θεωρία του "oven effect", έδειξε σαφώς ότι η RFA παράγει ζώνη θερμοκαυτηριασμού, η οποία δεν επηρεάζεται από την παρουσία ή μη κίρρωτικού ηπατικού παρεγχύματος [10]. Επιπροσθέτως, εστίασαμε στο σχήμα της ζώνης θερμοκαυτηριασμού, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ του δείκτη σφαιρικότητας των προκυπτουσών νεκρωτικών ζωνών μεταξύ υγιούς και κίρρωτικού ηπατικού παρεγχύματος. [203] Εξ όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν σχετικά στοιχεία

που να εστιάζουν στον όγκο της ζώνης θερμοκαυτηριασμού καθώς και σε οποιαδήποτε πιθανή μείωση από τη χρονική στιγμή της επέμβασης έως την απεικονιστική παρακολούθηση στον ένα μήνα όσον αφορά τη MWA.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναδρομική σύγκριση και αξιολόγηση του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού μετά το διαδερμικό θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα (MWA) μεταξύ υγιούς και κίρρωτικού ηπατικού παρεγχύματος. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη θα αξιολογήσει τη μείωση του όγκου της ζώνης κατάλυσης από τη χρονική στιγμή της επέμβασης έως την παρακολούθηση στον ένα μήνα και θα προσπαθήσει να εντοπίσει τυχόν πιθανές διαφορές μεταξύ υγιούς και κίρρωτικού ηπατικού παρεγχύματος. Επιπροσθέτως, θα συγκρίνει διάφορες παραμέτρους του δείκτη σφαιρικότητας της ζώνης θερμοκαυτηριασμού μετά από MWA σε παρέγχυμα κίρρωτικού και υγιούς ήπατος σε μια σειρά ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το ίδιο σύστημα.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ

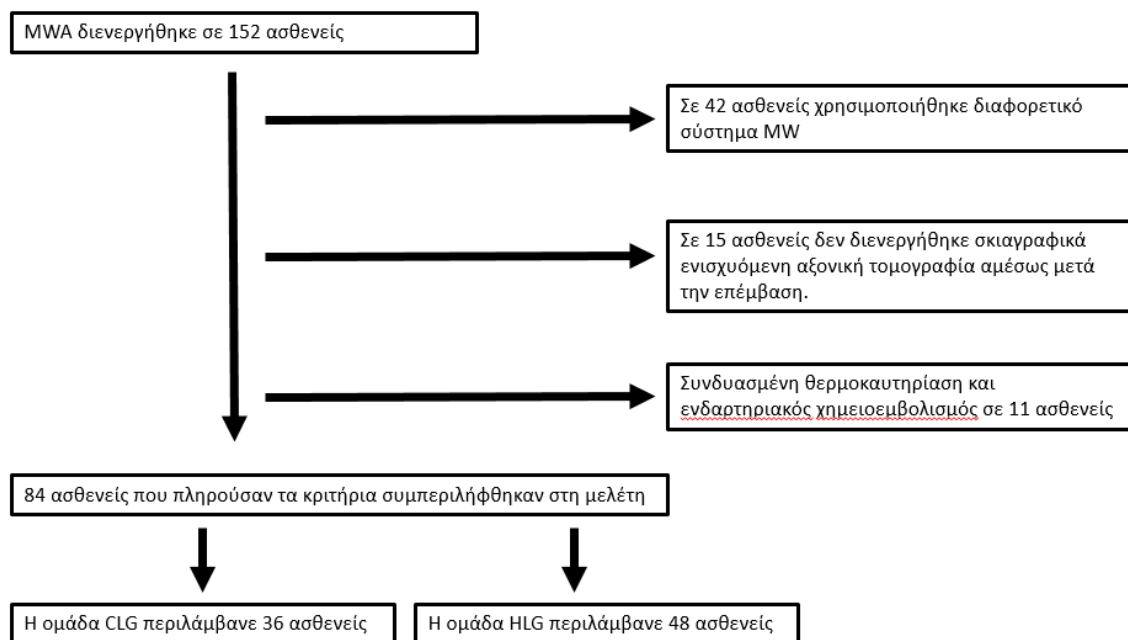
Επιλογή ασθενών

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη για την αξιολόγηση του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού μετά το διαδερμικό MWA μεταξύ υγιούς και κίρρωτικού ηπατικού παρεγχύματος και την εκτίμηση της μείωσης αυτού από τη χρονική στιγμή της επέμβασης έως την παρακολούθηση στον ένα μήνα. Περιλάμβανε ασθενείς με πρωτοπαθείς και μεταστατικές βλάβες του ήπατος που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διαδερμικό θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα από το 2019 έως το 2022. Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν (1) ενήλικες με ενδείξεις πρωτοπαθούς ή μεταστατικής ηπατικής νόσου. Η διάγνωση καθορίστηκε είτε με προηγούμενη βιοψία με ιστοπαθολογική επιβεβαίωση είτε με απεικόνιση μέσω σκιαγραφικά ενισχυόμενης εγκάρσιας απεικόνισης (CT ή MRI), (2) εφαρμογή της ίδιας γεννήτριας και της ίδιας κεραίας MWA και (3) απουσία συνδυασμένης θεραπείας (θερμοκαυτηριασμός, ραδιοεμβολισμός ή ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός). Τα κριτήρια αποκλεισμού

περιλάμβαναν μη ελεγχόμενη πρωτοπαθή ή μεταστατική ηπατική νόσο, μη συμμόρφωση, μη ελεγχόμενο INR, συστηματική ή τοπική λοίμωξη, αναμενόμενη επιβίωση <3 μήνες, αδυναμία λήψης γραπτής συγκατάθεσης του ασθενούς, καθώς και συνδυασμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν και παραπέμφθηκαν για MWA από διεπιστημονικό συμβούλιο που περιλάμβανε χειρουργό, ογκολόγο, ακτινοθεραπευτή και επεμβατικό ακτινολόγο. Κατά τη διάρκεια της κλινικής διαβούλευσης, οι ασθενείς υπέγραψαν σχετικό έντυπο γραπτής συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση πριν από τη επέμβαση. Αυτή η αναδρομική μελέτη έλαβε έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο εγκρίσεων.

Σύμφωνα με τα κριτήρια, το δείγμα ασθενών περιλάμβανε 84 ασθενείς με 118 ηπατικές βλάβες που υποβλήθηκαν σε διαδερμική MWA (Εικόνα 11). Οι ιατρικοί φάκελοι και τα ευρήματα της CT/MRI (συμπεριλαμβανομένων των απεικονιστικών ευρημάτων που σχετίζονται με την κίρρωση και την πυλαία υπέρταση) αξιολογήθηκαν για την ομαδοποίηση των ασθενών σύμφωνα με τις ηπατικές βλάβες που αναπτύχθηκαν στο κίρρωτικό ηπατικό παρέγχυμα (CLG: ομάδα κίρρωτικού ήπατος) και εκείνες που αναπτύχθηκαν στο υγιές ηπατικό παρέγχυμα (HLG: ομάδα υγιούς ήπατος).



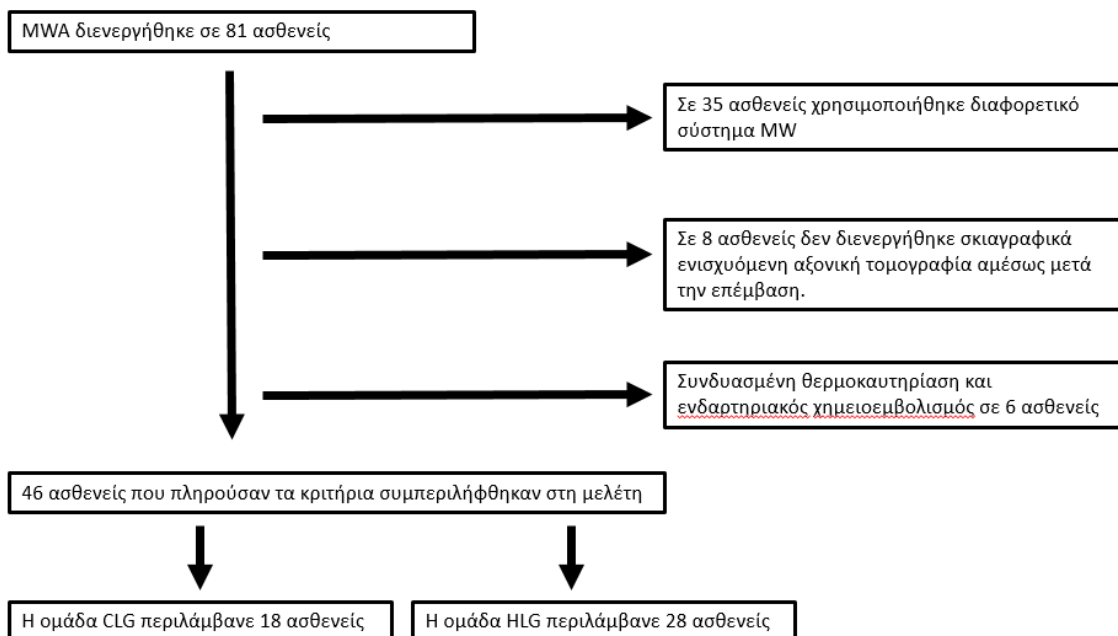
Εικόνα 11. Επισκόπηση της διαδικασίας επιλογής των ασθενών της μελέτης. CLG, ομάδα κίρρωτικού ήπατος- HLG, ομάδα υγιούς ήπατος- MWA, θερμοκαυτηρίαση με μικροκύματα.

Επιπλέον, για τη σύγκριση διάφορων παραμέτρων του δείκτη σφαιρικότητας της ζώνης θερμοκαυτηριασμού, πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη, η οποία βασίστηκε σε βάση δεδομένων κατά τη διάρκεια μιας τριετίας από το 2016 έως το 2019 και εντόπισε 81 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε MWA μιας ηπατικής βλάβης. Κριτήρια ένταξης στην παρούσα μελέτη ήταν: (1) ηλικία ≥ 18 ετών με πρωτοπαθή ή μεταστατική ηπατική νόσο επιβεβαιωμένη είτε με βιοψία και ιστοπαθολογική διάγνωση είτε μέσω απεικόνισης [έναν συνδυασμός με ή χωρίς σκιαγραφικά ενισχυόμενο υπερηχογράφημα (US), σκιαγραφικά ενισχυόμενη αξονική τομογραφία (CT) ή/και μαγνητική τομογραφία (MRI)], (2) ίδιο σύστημα MWA (κεραία και γεννήτρια), (3) έλλειψη συνδυασμένης θεραπείας, όπως θερμοκαυτηρίαση και ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός (συμβατικός ή με σφαιρίδια εκλύοντα χημειοθεραπευτικό - drug eluting beads), (4) διαθέσιμη αξονική ή μαγνητική τομογραφία με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μέσο εντός

30 ημερών και (5) άμεση και 1 μήνα μετά το MWA σκιαγραφικά ενισχυόμενη αξονική τομογραφία.

Με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια ένταξης, 46 ασθενείς (μέση ηλικία $66,49 \pm 9,90$ έτη) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε MWA 77 ηπατικών βλαβών επιλέχθηκαν για τη μελέτη. Οι υπόλοιποι 35 ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω συνεδρίας MWA με χρήση διαφορετικού συστήματος (21/35), έλλειψης σκιαγραφικά ενισχυόμενη αξονικής τομογραφίας (8/35) και του συνδυασμού MWA με διαρτηριακό χημειοεμβολισμό (6/35). (Εικόνα 12)

Όλοι οι ασθενείς επιλέχθηκαν για MWA από επιστημονική ομάδα ακτινολόγων, χειρουργών και επεμβατικών ογκολόγων. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν πλήρως για τη διαδικασία, τις πιθανές επιπλοκές και τις χειρουργικές και ιατρικές εναλλακτικές λύσεις. Από όλους τους ασθενείς ελήφθη γραπτή συγκατάθεση μετά από ενημέρωση όσον αφορά τη διαδικασία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε εκείνους με βλάβες ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) που αναπτύχθηκαν σε κίρρωτικό ήπαρ [ομάδα κίρρωτικού ήπατος (CLG)] και σε εκείνους με ηπατικές μεταστάσεις που αναπτύχθηκαν σε υγιές ήπαρ [ομάδα υγιούς ήπατος (HLG)] με βάση τον ιατρικό φάκελο και τα απεικονιστικά ευρήματα στη CT (συμπεριλαμβανομένων σημείων κίρρωσης και πυλαίας υπέρτασης). Κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε εργαστηριακές εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων νεφρικής λειτουργίας και πήξης) τουλάχιστον 24 ώρες πριν από το MWA.



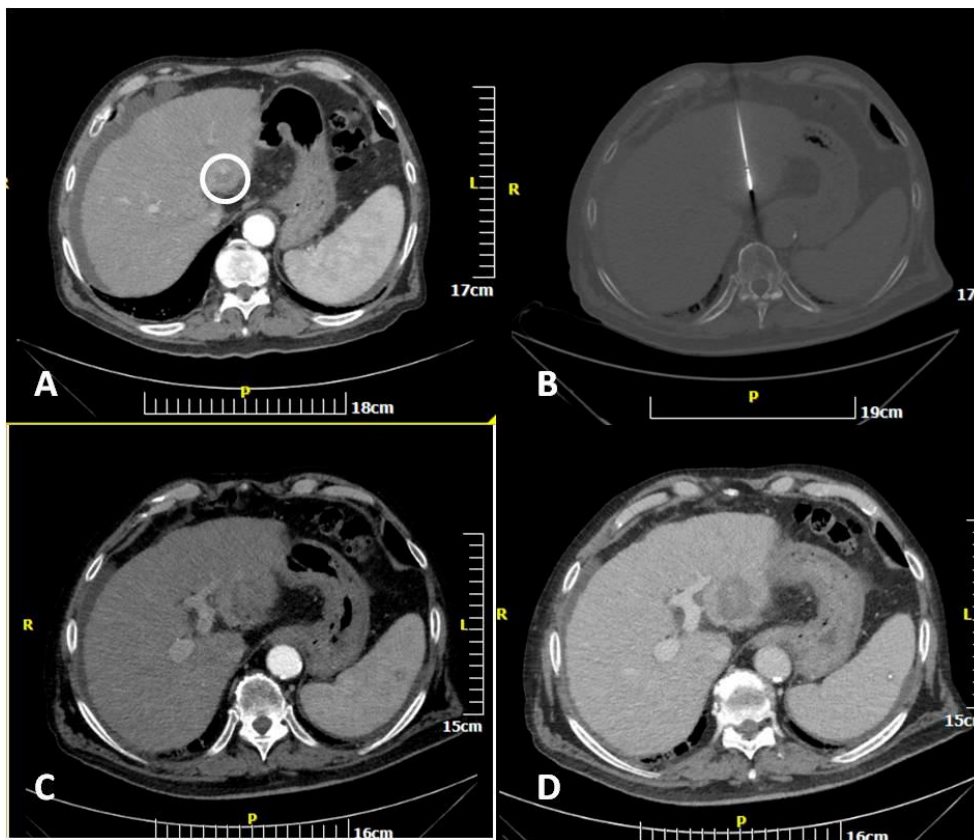
Εικόνα 12: Διάγραμμα ροής της επιλογής των ασθενών για τη μελέτη.

Διαδικασία διαδερμικής MWA

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του λοιμωξιολογικού τμήματος του νοσοκομείου, χορηγήθηκε προληπτικά αντιβιοτική χημειοπροφύλαξη ενδοφλεβίως 45-60 λεπτά πριν από τη συνεδρία MWA και επαναλήφθηκε δύο φορές σε διάστημα 24 ωρών. Ένας μόνο ιατρός με 14ετή πείρα πραγματοποίησε όλες τις συνεδρίες θερμοκαυτηριασμού.

Το MWA πραγματοποιήθηκε πάντα σε νοσοκομειακό περιβάλλον υπό τοπική αναισθησία (10ml 2% υδροχλωρικής λιδοκαΐνης στο δέρμα και τους υποδόριους ιστούς) και ενδοφλέβια αναλγησία (1 gr παρακεταμόλης και 100 mg τραμαδόλης αραιωμένα σε 100 ml φυσιολογικού ορού χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας) [204]. Η MWA πραγματοποιήθηκε με διαδερμική προσέγγιση σε όλες τις βλάβες μετά από τοπική αντισηψία. Το σημείο εισόδου επισημάνθηκε και επιλέχθηκε μετά την αρχική αξονική τομογραφία. Όλες οι θεραπείες πραγματοποιήθηκαν με τον ίδιο εξοπλισμό MWA (16G microwave antenna, HS AMICA, HS HOSPITAL SERVICE SpA, Rome, Italy). Η αντένα MWA εισήχθη στη βλάβη ενδιαφέροντος μέσω διαδοχικών σαρώσεων αξονικής τομογραφίας. Όλες οι βλάβες που συμπεριλήφθηκαν στην

παρούσα μελέτη αντιμετωπίστηκαν με τη χρήση μίας μόνο αντένας (Εικόνες 13 και 14). Αφού τοποθετήθηκε στη σωστή θέση, η συνεδρία θερμοκαυτηριασμού ρυθμίστηκε και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα διαγράμματα, που παρέχονται από τον κατασκευαστή λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος και τη θέση του όγκου καθώς και των επιθυμητών ορίων ασφαλείας. Όποτε κρίθηκε απαραίτητο, η αντένα μικροκυμάτων επανατοποθετήθηκε και πραγματοποιήθηκε δεύτερη συνεδρία προκειμένου, να διασφαλιστεί ότι η ζώνη θερμοκαυτηριασμού κάλυπτε πλήρως την ηπατική αλλοίωση με μια δακτυλιοειδή ζώνη ασφαλείας πάχους τουλάχιστον 5 mm. Η αξονική τομογραφία αξιολόγησε τυχόν πιθανές άμεσες επιπλοκές στο τέλος της θεραπείας MWA. Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομείο κατά τη διάρκεια της νύχτας.



Εικόνα 13. Αξονική τομογραφία 82χρονου άνδρα με ΗΚΚ. Σκιαγραφικά ενισχυόμενη εγκάρσια (Α) εικόνα αξονικής τομογραφίας απεικονίζει τη βλάβη (λευκός κύκλος). Εγκάρσια εικόνα αξονικής τομογραφίας (Β) που απεικονίζει την κεραία MWA στο επίπεδο της βλάβης. Εγκάρσιες εικόνες αξονικής τομογραφίας σε αρτηριακή (C) και πυλαία (D) φάση σκιαγράφησης που απεικονίζουν τη ζώνη θερμοκαυτηριασμού.

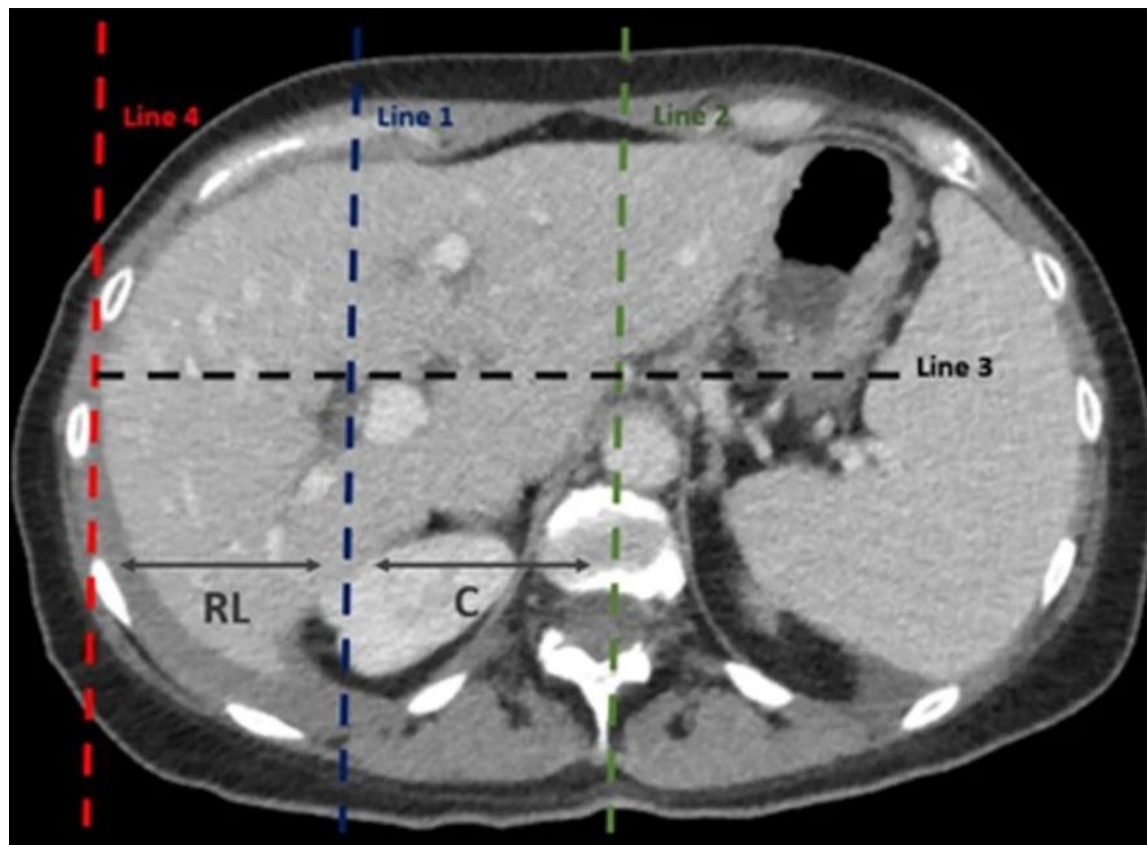


Εικόνα 14. Αξονική τομογραφία 83χρονης ασθενούς με μονήρη μεταστατική βλάβη από αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου στο ηπατικό τμήμα VIII. Ανασύνθεση αξονικής τομογραφίας (Α) που απεικονίζει την κεραία μικροκυμάτων στο επίπεδο της βλάβης. Εγκάρσια εικόνα αξονικής τομογραφίας στην αρτηριακή (Β) και στεφανιαία ανασύνθεση σε πυλαία φάση (Γ) σκιαγράφησης που απεικονίζει τη ζώνη θερμοκαυτηριασμού.

Ερμηνεία εικόνας

Συνήθως, η διεύρυνση του κερκοφόρου λοβού προκαλείται από κίρρωση του ήπατος. Η αναλογία κερκοφόρου λοβού - δεξιού ηπατικού λοβού είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος διάκρισης μεταξύ κίρρωτικού και μη κίρρωτικού ηπατικού παρεγχύματος- η κίρρωση θεωρείται εξαιρετικά ειδική στην αναλογία κερκοφόρου λοβού - δεξιού λοβού μεγαλύτερη από 0,65. [205] Στην παρούσα μελέτη εφαρμόσαμε μια μέτρηση της αναλογίας κερκοφόρου-δεξιού λοβού παρόμοια με εκείνη που πραγματοποιήθηκε στη μελέτη των Harbin et al. [206] Μια νοητή γραμμή σχεδιάστηκε στο δεξιό πλάγιο τοίχωμα της πυλαίας φλέβας και παράλληλα με τον προσθιοπίσθιο άξονα του σώματος. Μια δεύτερη γραμμή σχεδιάστηκε στο έσω όριο του κερκοφόρου λοβού και παράλληλα με την πρώτη. Στη συνέχεια, σχεδιάστηκε μια τρίτη γραμμή κάθετη στις άλλες δύο γραμμές. Μια τέταρτη γραμμή σχεδιάστηκε στο επίπεδο του εξωτερικού άκρου του ήπατος και παράλληλα με την πρώτη και τη δεύτερη γραμμή. Ο λόγος κερκοφόρου-δεξιού λοβού προκύπτει από την απόσταση της πρώτης γραμμής από τη δεύτερη γραμμή και την απόσταση της πρώτης γραμμής από την τέταρτη γραμμή (Εικόνα 15) [39, 206]. Σύμφωνα με

αυτή την προσέγγιση, η ομάδα κίρρωτικού ήπατος (CLG) περιλάμβανε 36 ασθενείς με 51 βλάβες και η ομάδα υγιούς ήπατος (HLG) περιλάμβανε 48 ασθενείς με 67 βλάβες.



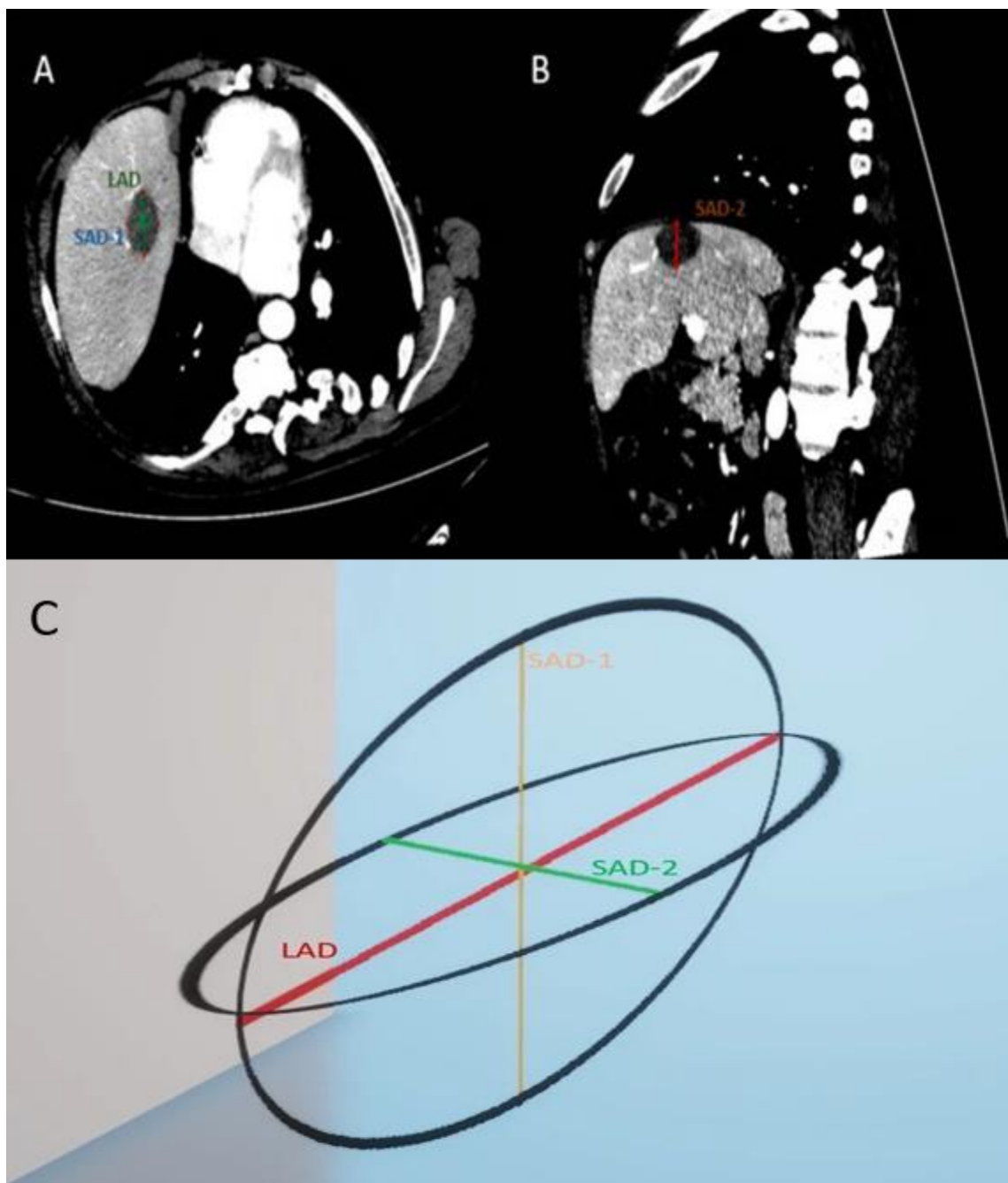
Εικόνα 15. Απεικόνιση της μεθόδου μέτρησης του ήπατος σε εικόνα αξονικής τομογραφίας. Οι γραμμές (Line) 1, 2, 3 και 4 περιγράφονται στο κείμενο, απόσταση C - πλάτος του κερκοφόρου λοβού, απόσταση RL - πλάτος του δεξιού ηπατικού λοβού.

Μετρήσεις αποτελεσμάτων

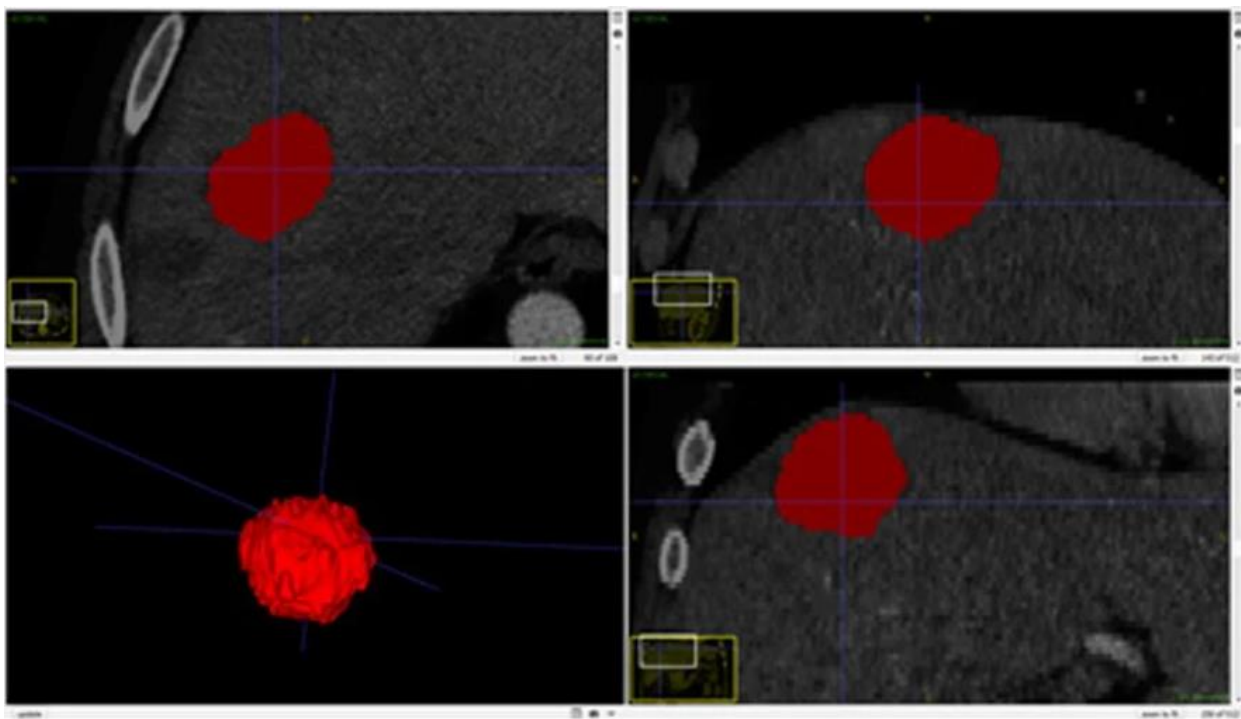
Με την αξονική τομογραφία (ενισχυόμενη με ιωδιούχο σκιαγραφικό μέσο σε αρτηριακή και πυλαία φάση σκιαγράφησης) αξιολογήθηκαν τόσο το μέγεθος της ζώνης θερμοκαυτηριασμού όσο και οι πιθανές άμεσες επιπλοκές στο τέλος της θεραπείας. Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση στους 1, 3 και 6 μήνες. Οι ζώνες κατάλυσης μετρήθηκαν κατά μήκος της οδού της κεραίας και η διάμετρος αυτού του επιπέδου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού προσδιορίστηκε ως επιμήκη διάμετρο (LAD). Οι βραχείς διάμετροι (SAD-1,

SAD-2) προσδιορίστηκαν κάθετα προς τη LAD και μετρήθηκαν σε δύο κάθετους μεταξύ τους άξονες. (Εικόνα 16). Η μέση σφαιρικότητα (mSPH) της ζώνης κατάλυσης υπολογίστηκε από τον λόγο μεταξύ της μέσης βραχείας διαμέτρου [$mSAD = (SAD-1 + SAD-2)/2$] και της επιμήκους διαμέτρου (LAD), ως εξής: $mSPH = (SAD-1 + SAD-2) / 2LAD$. Ο λόγος 1 σηματοδοτεί μια σφαίρα [9].

Το ελεύθερο λογισμικό ITK-SNAP (Penn Image Computing and Science Laboratory) χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση του όγκου κάθε ζώνης θερμοκαυτηριασμού. [207] Με τη χρήση του λογισμικού εργαλείου ITK-SNAP, προσφέρεται μια γραφική επιλογή του χρήστη για χειροκίνητη ή ημιαυτόματα καθοδηγούμενη τμηματοποίηση (segmentation) δεδομένων τρισδιάστατης ιατρικής απεικόνισης. [208] Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε εικόνες αξονικής τομογραφίας που ελήφθησαν κατά την πυλαία φάση σκιαγράφησης και το ITK-SNAP χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία σφαιρικών τρισδιάστατων περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs) στο ηπατικό παρέγχυμα (Εικόνα 17). Ο αυτόματος υπολογισμός του όγκου της ζώνης κατάλυσης καθορίστηκε από το λογισμικό μετά την τμηματοποίηση (segmentation).



Εικόνα 16. Αξονική τομογραφία 54χρονου άνδρα όπου αναγνωρίζεται ζώνη θερμοκαυτηριασμού ηπατικής μετάστασης καρκίνου παχέος εντέρου στο τμήμα VIII μετά από MWA. Σκιαγραφικά ενισχυόμενη εγκάρσια (Α) και παραοβελιαία (Β) εικόνα αξονικής τομογραφίας. Απλοποιημένο 3D σχήμα της ζώνης MWA (C). Οι βραχείς διάμετροι (SAD-1,-2) είναι προσανατολισμένοι κάθετα προς την επιμήκη διάμετρο (LAD).



Εικόνα 17. Παρουσιάζεται ένα παράδειγμα της γραφικής διεπαφής του χρήστη ITK-SNAP μετά την τμηματοποίηση (segmentation) του όγκου του ήπατος. Η εικόνα δείχνει τρεις ορθογώνιες τομές της αξονικής τομογραφίας, με την τμηματοποίηση να επισημαίνεται με κόκκινο χρώμα. Στο κάτω αριστερό τεταρτημόριο της οθόνης εμφανίζεται μια τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση της τμηματοποίησης.

Στατιστική ανάλυση

Για τη μελέτη και αξιολόγηση του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού μετά το διαδερμικό MWA μεταξύ υγιούς και κίρρωτικού ηπατικού παρεγχύματος και την εκτίμηση της μείωσης αυτού από τη χρονική στιγμή της επέμβασης έως την παρακολούθηση στον ένα μήνα, πραγματοποιήθηκε η παρακάτω στατιστική ανάλυση.

Τα συνεχή δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ($\pm$ τυπική απόκλιση-standard deviation) ή ενδιάμεσος (διατεταρτημοριακό διάστημα- interquartile range), ανάλογα με το αν ακολουθήθηκε ή όχι η κανονική κατανομή, αντίστοιχα. Ο έλεγχος της κανονικής κατανομής πραγματοποιήθηκε τόσο με τη χρήση του στατιστικού test Shapiro-Wilk όσο και με οπτική επιθεώρηση των Box-plots και των ιστογραμμάτων. Τα κατηγορικά αποτελέσματα παρουσιάζονται ως αναλογίες. Σε περίπτωση συνεχών δεδομένων όπου ακολουθήθηκε

κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test για σύγκριση, ενώ σε περίπτωση μη κανονικά κατανεμημένων δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε μη παραμετρική δοκιμασία. Πιο συγκεκριμένα, όταν συγκρίνονταν δύο ομάδες, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney U, ενώ σε περίπτωση περισσότερων από δύο ομάδων, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kruskal-Wallis. Εάν ανιχνευόταν στατιστική σημαντικότητα στη δοκιμασία Kruskal-Wallis, πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις ανά ζεύγη μεταξύ όλων των ομάδων προκειμένου να εντοπιστούν σημαντικές διαφορές. Η συσχέτιση Spearman χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να εκτιμηθούν οι πιθανές σχέσεις μεταξύ συνεχών αποτελεσμάτων. Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για την κύρια έκβαση (όγκος ζώνης θερμοκαυτηριασμού), μετά από κατάλληλο μετασχηματισμό των δεδομένων σε λογάριθμο, ώστε να τηρούνται οι απαιτούμενες αρχές της ανάλυσης παλινδρόμησης (regression analysis). Τα στατιστικά σημαντικά δεδομένα αξιολογήθηκαν μετά από κατάλληλους μετασχηματισμούς για μη λογαριθμικά δεδομένα. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε σε $p < 0,05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του R (στατιστικό λογισμικό R, Βιέννη, Αυστρία).

Για τη σύγκριση διάφορων παραμέτρων του δείκτη σφαιρικότητας της ζώνης θερμοκαυτηριασμού πραγματοποιήθηκε η κάτωθι στατιστική ανάλυση.

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ τυπικές αποκλίσεις, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες τιμές. Οι συγκρίσεις μεταξύ HLG και CLG όσον αφορά την ηλικία και τον αριθμό των εφαρμογών MWA πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Οι συγκρίσεις μεταξύ HLG και CLG όσον αφορά το φύλο και το πρωτόκολλο MWA πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση χ^2 test. Για την αξιολόγηση των διαφορών από το baseline έως και το follow up των LAD, SAD-1, SAD-2, mSAD και mSPH, διεξήχθη ανάλυση διακύμανσης μεικτού μοντέλου 2×2 (group by time) (μεικτό μοντέλο ANOVA) (με την ομάδα ως παράγοντα μεταξύ των ομάδων και τον χρόνο ως παράγοντα εντός των ομάδων), συμπεριλαμβανομένου του φύλου ως συνδιακύμανση (λόγω των σημαντικών διαφορών στην κατανομή του φύλου μεταξύ HLG και CLG). Οι σημαντικές κύριες επιδράσεις για την ομάδα και τον χρόνο ακολουθήθηκαν από ανεξάρτητες και εξαρτημένες t-tests, αντίστοιχα. Οι στατιστικά

σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ομάδας και χρόνου διερευνήθηκαν περαιτέρω με συγκρίσεις ανά ζεύγη. Το στατιστικό όριο ορίστηκε σε $p < 0,05$ με διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το IBM SPSS v. 20.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 1

Για τη μελέτη και αξιολόγηση του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού μετά το διαδερμικό MWA μεταξύ υγιούς και κίρρωτικού ηπατικού παρεγχύματος και την εκτίμηση της μείωσης αυτού από τη χρονική στιγμή της επέμβασης έως την παρακολούθηση στον ένα μήνα είχαμε τα παρακάτω αποτελέσματα.

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των βλαβών περιλαμβάνονται στον Πίνακα 9. Και οι δύο ομάδες ήταν παρόμοιες όσον αφορά την ηλικία των ασθενών (66,3 έτη στην HLG έναντι 68,5 ετών στην CLG, $p = 0,34$) και τη μέση διάμετρο των όγκων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (2,185 cm στην HLG έναντι 2,482 στην CLG, $p = 0,10$). Σημαντικά περισσότερες γυναίκες ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην HLG ($n = 22$) παρά στην CLG ($n = 9$), ($p < 0,001$). Οι ιστολοπαθολογίες του καρκίνου στην ομάδα "υγιές ήπαρ" περιλάμβαναν: καρκίνο του παχέος εντέρου [45/67 (67,16%)], μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα [8/67 (11,94%)], ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα [1/67 (1,49%)], καρκίνος του μαστού [8/67 (11,94%)], παγκρέατος [3/67 (4,48%)] και αδеноκαρκίνωμα του στομάχου [2/67 (2,99%)]. Οι ιστοπαθολογίες καρκίνου στην ομάδα "κίρρωση ήπατος" περιλάμβαναν: ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [30/51 (58,82%)], καρκίνο του παχέος εντέρου [13/51 (25,49%)], καρκίνο του μαστού [3/51 (5,88%)], μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα [2/51 (3,92%)], παγκρεατικό [2/51 (3,92%)] και γαστρικό αδеноκαρκίνωμα [1/51 (1,96%)].

	Υγιές Ήπαρ (n = 67)	Κιρρωτικό Ήπαρ (n = 51)	p-value
Φύλο (Α/Γ)	45/22	42/9	<0.001
Ηλικία (έτη)	66.3 (43-84)	68.5 (49-87)	0.34
Μέγεθος αλλοίωσης (mm) ^a	21.85 ± 8.3	24.82 ± 10.7	0.10
Όγκος αρχικής ΖΘ (cm ³)	14.84 (2.2–52.7)	17.85 (2.8–74.1)	0.31
Όγκος ΖΘ μετά από 1 μήνα (cm ³)	9.15 (0.8–37.9)	11.58 (1–60.9)	0.24
ΖΘ LAD (mm) ^a	40.21 ± 12.1	41.45 ± 13	0.47
ΖΘ SAD1 (mm)	28.00 (11-46)	28.00 (13-46)	0.44
ΖΘ SAD2 (mm)	27.00 (12-48)	29.00 (17-48)	0.30
ΖΘ LAD μετά από 1 μήνα (mm)	34.00 (15-58)	35.00 (16-62)	0.40
ΖΘ SAD1 μετά από 1 μήνα (mm) ^a	24.37 ± 10.7	25.55 ± 9.2	0.43
ΖΘ SAD2 μετά από 1 μήνα (mm)	23.00 (11-44)	25.00 (11-45)	0.19
MWA πρωτόκολλο (A/B/C/D/E/F/G)	14/17/1/2/16/6/11	12/10/0/5/13/3/8	0.55

LAD, διάμετρος επιμήκους άξονα- M/F, άρρεν/θηλυ - MWA, θερμοκαυτηριασμός με μικροκύματα-, ΖΘ, ζώνη θερμοκαυτηριασμού - SAD1, διάμετρος βραχέος άξονα 1- SAD2, διάμετρος βραχέος άξονα 2- n, μέγεθος δείγματος.

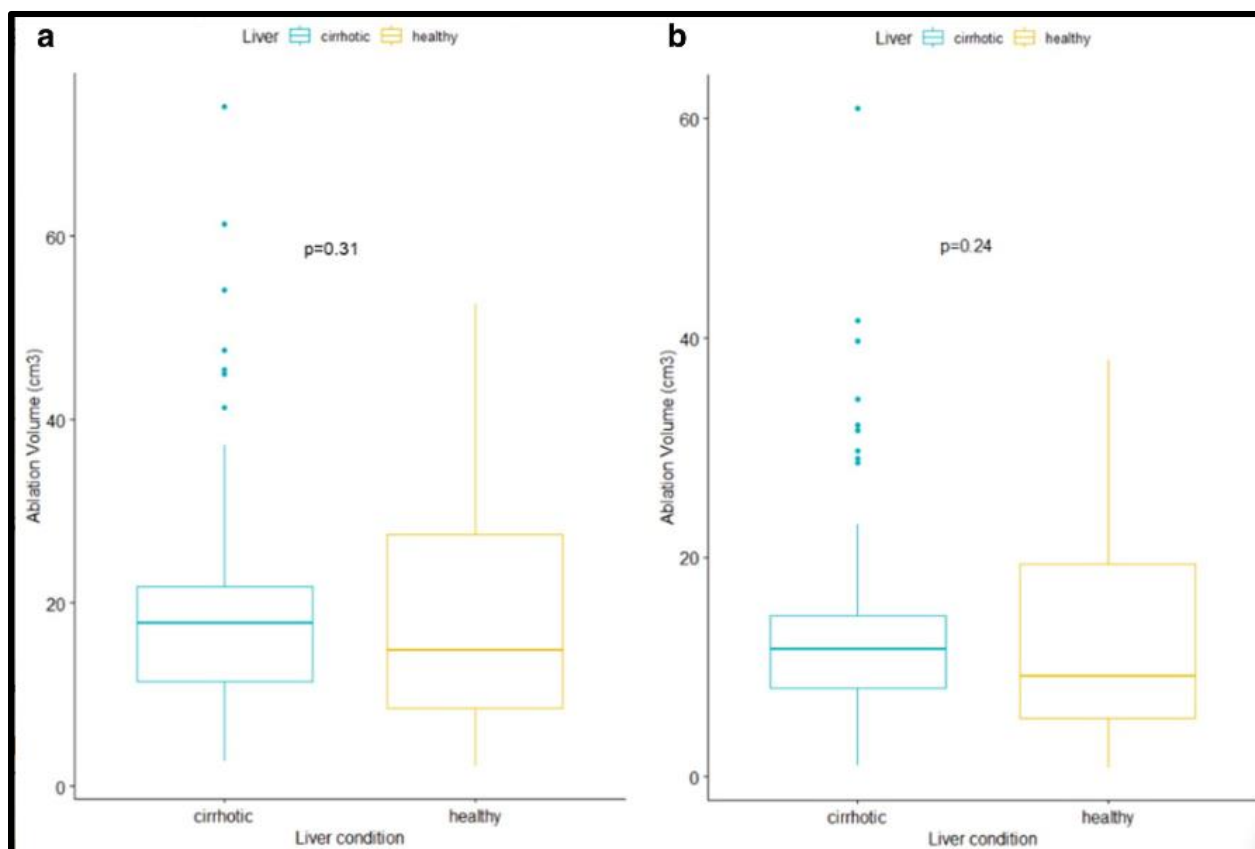
Πρωτόκολλα MWA: A = 40 watt/5 λεπτά- B = 40 watt/10 λεπτά- C = 60 watt/3 λεπτά- D = 60 watt/5 λεπτά- E = 60 watt/10 λεπτά- F = 100 watt/5 λεπτά- G = 100 watt/10 λεπτά.

a- Οι συνεχείς παράμετροι παρουσιάζονται ως μέσοι όροι (τυπική απόκλιση - SD) και συγκρίνονται με τη χρήση του t-test- όλες οι άλλες παράμετροι παρουσιάζονται ως διάμεσοι (εύρος) και συγκρίνονται με τη χρήση του Mann-Whitney U test.

Πίνακας 9. Σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών και των παραμέτρων θερμοκαυτηριασμού μεταξύ υγιούς και κιρρωτικού ήπατος

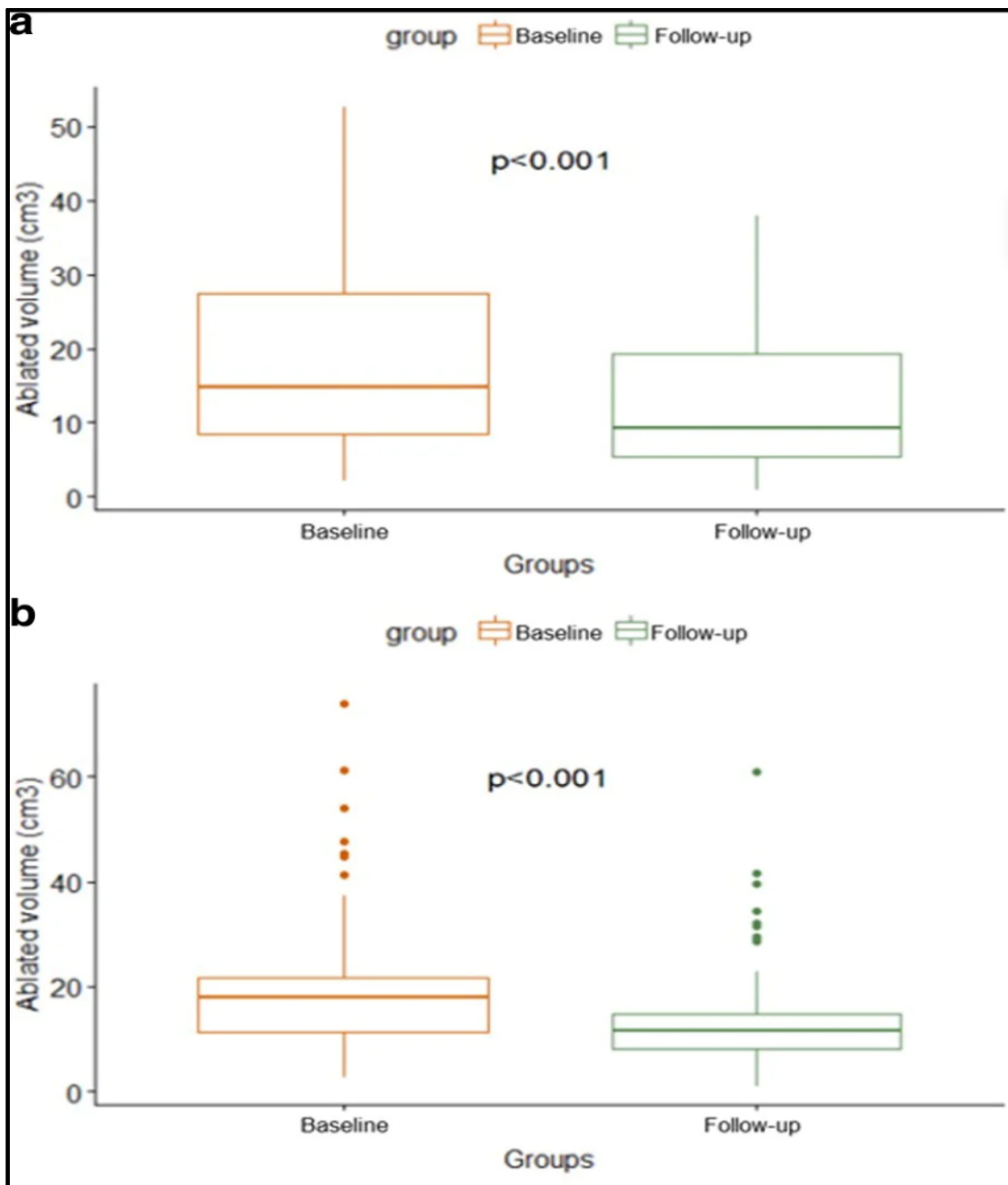
Στην HLG, αμέσως μετά την αφαίρεση, ο μέσος όρος LAD ήταν 40,21 mm, SAD1 ήταν 28,00 mm και SAD2 27,00 mm- στην CLG, ο μέσος όρος LAD ήταν 41,45 mm, SAD1 ήταν 28,00 mm και SAD2 29,00 mm. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη σύγκριση αυτών των διαμέτρων μεταξύ της ομάδας "υγιούς" και της ομάδας "κίρρωτικού" ήπατος κατά την έναρξη ($p = 0,47$, $p = 0,44$ και $p = 0,30$ αντίστοιχα). Ομοίως, 1 μήνα μετά την MWA, στην HLG, η LAD ήταν 34,00 mm, η SAD1 ήταν 24,37 mm και η SAD2 23,00 mm- στην CLG, η μέση τιμή της LAD ήταν 35,00 mm, η SAD1 ήταν 25,55 mm και η SAD2 25,00 mm. Για άλλη μια φορά, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη σύγκριση αυτών των διαμέτρων μεταξύ της ομάδας "υγιούς" και της ομάδας "κίρρωτικού" ήπατος κατά την έναρξη ($p = 0,40$, $p = 0,43$ και $p = 0,19$ αντίστοιχα).

Με βάση τη διαστρωμάτωση των ασθενών σύμφωνα με τον λόγο C/RL, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη σύγκριση των όγκων της ζώνης κατάλυσης κατά την έναρξη μεταξύ της ομάδας "υγιούς" (μέσος όγκος θερμοκαυτηριασμού 14,84 cm³) και της ομάδας "κίρρωτικού" ήπατος (μέσος όγκος θερμοκαυτηριασμού 17,85 cm³), (p -value = 0,31). Επιπλέον, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των όγκων της ζώνης θερμοκαυτηριασμού κατά την παρακολούθηση στον 1 μήνα μεταξύ της ομάδας "υγιούς" (μέσος όγκος ζώνης θερμοκαυτηριασμού 9,15 cm³) και της ομάδας "κίρρωτικού" (μέσος όγκος ζώνης θερμοκαυτηριασμού 11,58 cm³) ήπατος (p -value = 0,24) (Εικόνα 18).



Εικόνα 18. Box plots. (a) Υγιές έναντι κίρρωτικού ήπατος όσον αφορά τον αρχικό όγκο της ζώνης θερμοκαυτηριασμού, (b) Υγιές έναντι κίρρωτικού ήπατος όσον αφορά τον όγκο θερμοκαυτηριασμού στον 1 μήνα παρακολούθησης.

Όταν οι δύο ομάδες ήπατος αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα, υπήρξε σημαντική διαφορά στη μείωση των όγκων της ζώνης θερμοκαυτηριασμού ($p\text{-value} < 0,001$) από την αρχική τιμή έως την παρακολούθηση στον 1 μήνα (Εικόνα 19). Ο όγκος της ζώνης θερμοκαυτηριασμού στην HLG μειώθηκε από ένα μέσο όγκο $14,84\text{-}9,15\text{ cm}^3$ που αντιστοιχεί σε μείωση 38,34%, ενώ ο όγκος της ζώνης θερμοκαυτηριασμού στην CLG μειώθηκε από ένα μέσο όγκο $17,85\text{-}11,58\text{ cm}^3$ που αντιστοιχεί σε μείωση 35,12% ($p\text{-value} < 0,001$). Όταν οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν με βάση αυτό το ποσοστό μείωσης, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στον όγκο της ζώνης κατάλυσης ($p\text{-value} = 0,77$).



Εικόνα 19. Συνδυασμένη σύγκριση. (α) υγιές ήπαρ αρχικά και στην παρακολούθηση στον 1μήνα, (β) κίρρωτικό ήπαρ αρχικά και στην παρακολούθηση στον 1μήνα.

Ο πίνακας 9 παρουσιάζει τις τιμές ισχύος και διάρκειας για κάθε πρωτόκολλο MWA που εφαρμόστηκε σε κάθε ομάδα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας "υγιούς" και της ομάδας "κίρρωτικού" ήπατος κατά την έναρξη (p -value = 0,55) και κατά την παρακολούθηση στον 1 μήνα (p -value = 0,45) για κάθε ένα από τα επτά πρωτόκολλα θερμοκαυτηριασμού που εφαρμόστηκαν στην παρούσα μελέτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 2

Για τη σύγκριση διάφορων παραμέτρων του δείκτη σφαιρικότητας της ζώνης θερμοκαυτηριασμού είχαμε τα παρακάτω αποτελέσματα.

Τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών και των βλαβών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Το νεοπλασματικό υπόστρωμα στο HLG περιλάμβανε: καρκίνωμα του παχέος εντέρου [29/42 (69,05%)], αδеноκαρκίνωμα μαστού [5/42 (11,9%)], αδеноκαρκίνωμα πνεύμονα [5/42 (11,9%)], αδеноκαρκίνωμα παγκρέατος [1/42 (2,38%)], αδеноκαρκίνωμα στομάχου [1/42 (2,38%)] και χολαγγειοκαρκίνωμα- mass-forming [1/42 (2,38%)]. Λεπτομέρειες, σχετικά, με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο MWA, που εφαρμόστηκε σε κάθε ομάδα με βάση τα watt και τη διάρκεια, καθώς και τον αριθμό των εφαρμογών, παρουσιάζονται στον πίνακα 10. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο πρωτόκολλο MWA (p = 0,253) και στις εφαρμογές MWA μεταξύ HLG και CLG (p = 0,286).

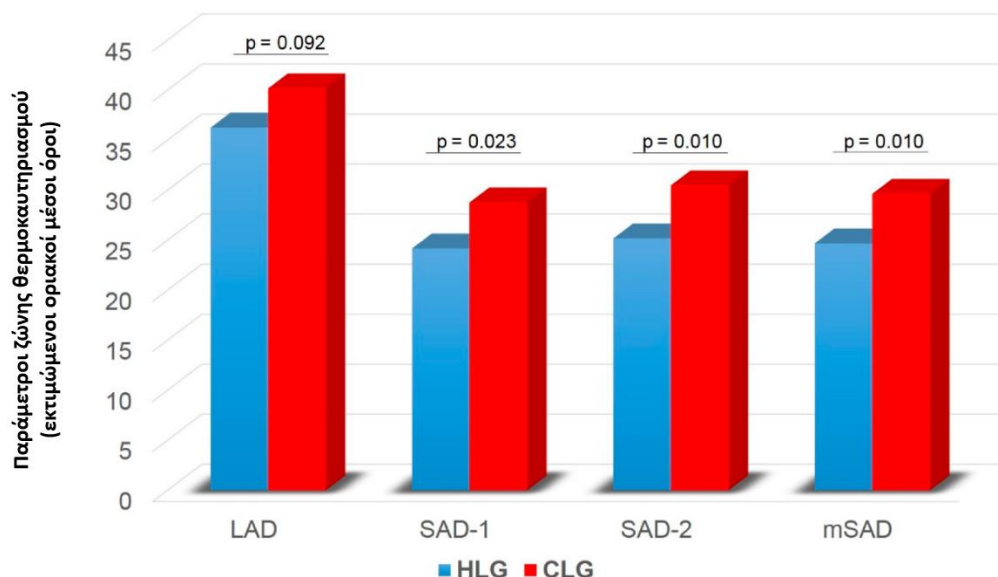
	Total group	HLG	CLG	p-value
Patients (n)	46	28	18	-
Lesions (n)	77	42	35	-
Age (yrs)	66.49 ± 9.90	66.90 ± 9.47	66.00 ± 10.50	0.692
Gender (M/F)	54 / 23 (70.1/29.9)	22 / 20 (52.4/47.6)	32 / 3 (91.4/8.6)	<0.001
MWA-protocol (A/B/C/D/E/F/G)	22 / 23 / 1 / 3 / 25 / 1 / 2 (28.57/29.87/1.30/3.90/32.47/1.30/2.60)	15 / 9 / 1 / 1 / 13 / 1 / 2 (35.71/21.43/2.38/2.38/30.95/2.38/4.76)	7 / 14 / 0 / 2 / 12 / 0 / 0 (20.00/40.00/0.00/5.71/34.29/0.00/0.00)	0.253
MWA applications	1.36 ± 0.48	1.31 ± 0.48	1.43 ± 0.50	0.286
Tumor diameter(mm)	24.18 ± 9.99	20.67 ± 8.84	28.40 ± 9.75	<0.001

Σημείωση: MWA = θερμοκαυτηρίαση με μικροκύματα- HLG = ομάδα υγιούς ήπατος- CLG = ομάδα κίρρωτικού ήπατος- n = αριθμός- yrs = έτη- M/F = άνδρας/γυναίκα. Η ηλικία εκφράζεται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση. Οι ποιοτικές μεταβλητές (φύλο, πρωτόκολλο MWA) παρουσιάζονται ως αναλογίες (ποσοστά). Οι ασθενείς, οι βλάβες και το φύλο εκφράζονται ως απόλυτες συχνότητες. Οι κατηγορίες του πρωτοκόλλου MWA περιλαμβάνουν: A = 40 watt/5 λεπτά- B = 40 watt/10 λεπτά- C = 60 watt/3 λεπτά- D = 60 watt/5 λεπτά- E = 60 watt/10 λεπτά- F = 100 watt/5 λεπτά- G = 100 watt/10 λεπτά.

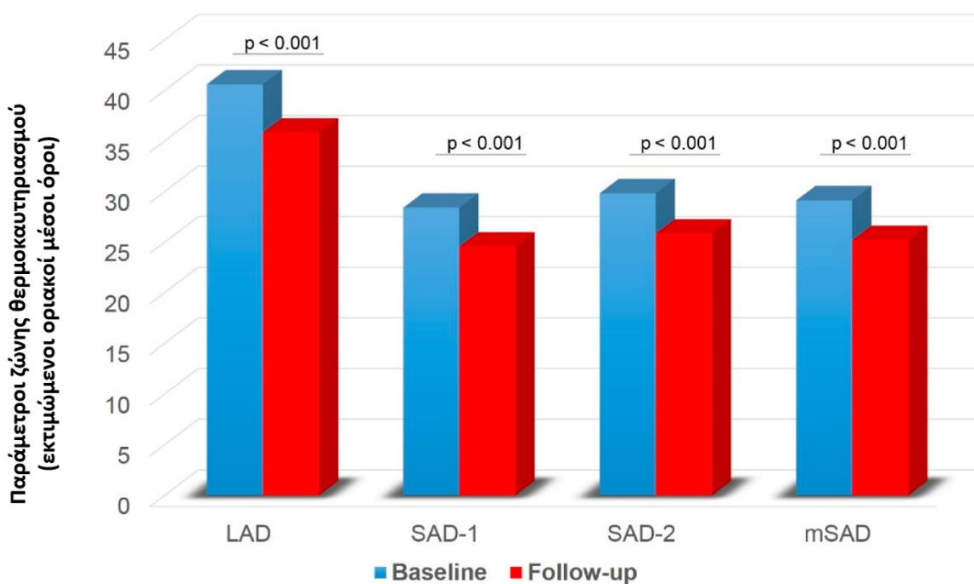
Πίνακας 10. Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα των επιλεγμένων ασθενών και των βλαβών μετά από MWA.

Παράμετροι της ζώνης θερμοκαυτηριασμού

Βρέθηκε σημαντική κύρια επίδραση(main effect) της ομάδας SAD-1 ($F_{1,74} = 5,416$, $p = 0,023$), της SAD-2 ($F_{1,74} = 6,896$, $p = 0,010$) και της mSAD ($F_{1,74} = 6,943$, $p = 0,010$) (Πίνακας 11). Η HLG παρουσίασε χαμηλότερες τιμές SAD-1 ($p_{corr} = 0,023$), SAD-2 ($p_{corr} = 0,010$) και mSAD ($p_{corr} = 0,010$) σε σύγκριση με την CLG (Εικόνα 20). Βρέθηκε επίσης σημαντική επίδραση του χρόνου στην LAD ($F_{1,74} = 31,815$, $p < 0,001$), SAD-1 ($F_{1,74} = 25,064$, $p < 0,001$), SAD-2 ($F_{1,74} = 16,807$, $p < 0,001$), mSAD ($F_{1,74} = 27,376$, $p < 0,001$) (Πίνακας 11). Οι έλεγχοι paired t-test με διόρθωση Bonferroni έδειξαν μειωμένες τιμές σε όλους τους δείκτες κατά το follow-up σε σύγκριση με το baseline($p_{corr} < 0,001$) (Εικόνα 21). Σημαντική αλληλεπίδραση ομάδας-χρόνου βρέθηκε επίσης στη mSPH ($F_{1,74} = 4,211$, $p = 0,044$, Wilk's lambda = 0,946). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη εξετάστηκαν περαιτέρω. Η HLG είχε σημαντικά χαμηλότερη mSPH κατά το follow-up ($p_{corr} = 0,001$), ενώ η CLG δεν παρουσίασε καμία σημαντική μεταβολή ($p_{corr} > 0,05$) (Εικόνα 22).

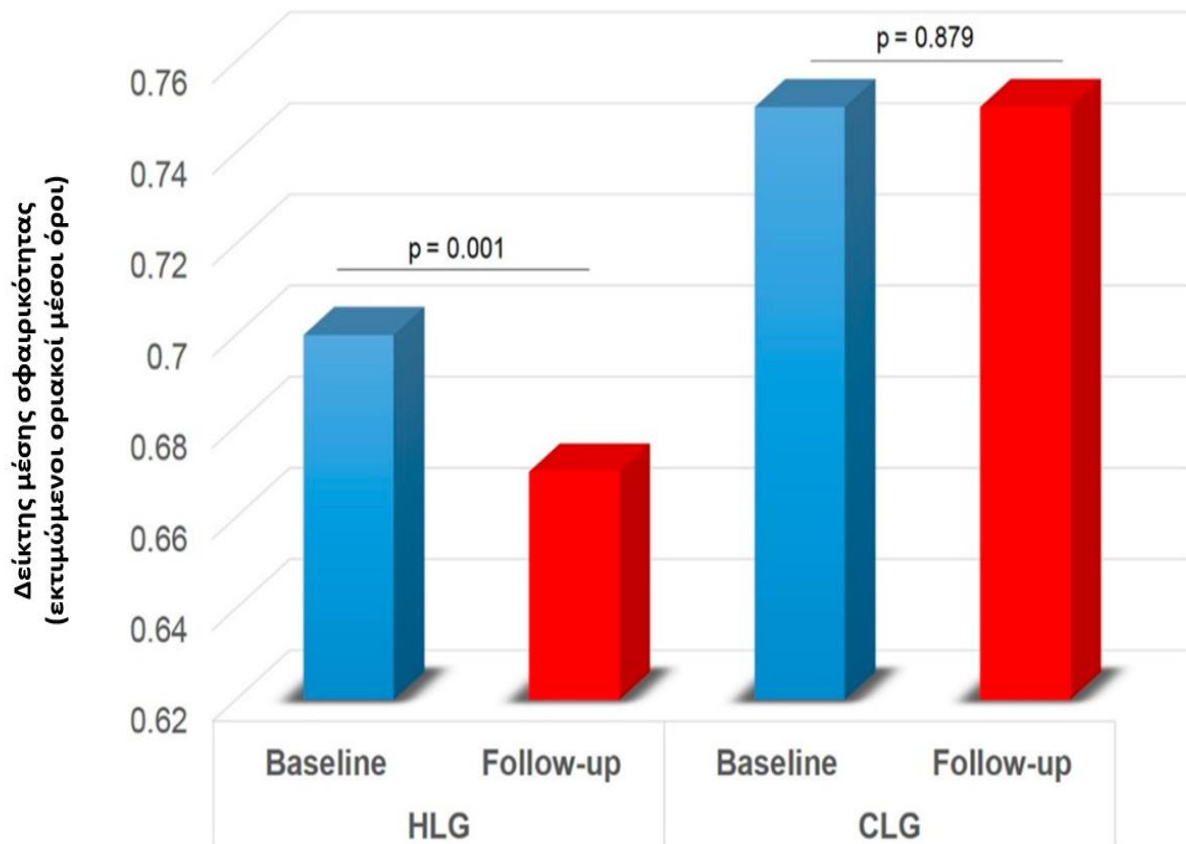


Εικόνα 20. Διάμετροι ζώνης θερμοκαυτηριασμού (LAD, SAD-1, SAD-2, mSAD) για HLG και CLG ανεξάρτητα από τον χρόνο. LAD = επιμήκης διάμετρος, SAD 1,2= βραχεία διάμετρος 1,2, mSAD = μέση βραχεία διάμετρος, HLG = ομάδα υγιούς ήπατος- CLG = ομάδα κίρρωτικού ήπατος. Οι τιμές είναι εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι (estimated marginal means) μετά από 2 × 2 μικτό μοντέλο ANOVA (group by time), ελέγχοντας το φύλο (φύλο = 1,30). Οι διορθωμένες κατά Bonferroni p-values παρουσιάζονται για κάθε σύγκριση μεταξύ HLG και CLG.



Εικόνα 21. Διάμετρος ζώνης κατάλυσης (LAD, SAD-1, SAD-2, mSAD) για το baseline και το follow-up ανεξαρτήτως ομάδας. LAD = επιμήκης διάμετρος, SAD 1,2= βραχεία διάμετρος 1,2, mSAD = μέση βραχεία διάμετρος. Οι τιμές είναι εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι μετά από 2 × 2 μικτό μοντέλο ANOVA (group by time), ελέγχοντας το φύλο

(φύλο = 1,30). Οι διορθωμένες κατά Bonferroni p-values παρουσιάζονται για κάθε σύγκριση μεταξύ του baseline και του follow-up.



Εικόνα 22. Μέσος δείκτης σφαιρικότητας της ζώνης θερμοκαυτηριασμού σε HLC και CLG για το baseline και το follow up (significant group by time interaction effect). HLC = ομάδα υγιούς ήπατος- CLG = ομάδα κίρρωτικού ήπατος. Οι τιμές είναι εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι (estimated marginal means) μετά από 2 × 2 μικτό μοντέλο ANOVA (group by time), ελέγχοντας το φύλο (φύλο = 1,30). Οι διορθωμένες κατά Bonferroni p-values παρουσιάζονται για κάθε σύγκριση μεταξύ του baseline και του follow up κάθε ομάδας.

Παράμετροι ζώνης θερμ/μού	HLG (n = 42)		CLG (n = 35)		Main Effects and Interactions		
	Baseline	Follow-Up	Baseline	Follow-Up	Group	Time	Group by Time
LAD	38.76 ± 10.24 (19–60)	34.31 ± 9.80 (15–55)	42.37 ± 8.08 (28–66)	37.29 ± 7.70 (23–62)	F = 2.905, p = 0.092	F = 31.815, p < 0.001	F = 2.779, p = 0.100
SAD-1	26.67 ± 8.41 (11–46)	22.69 ± 7.80 (7–40)	30.03 ± 7.75 (14–45)	26.29 ± 7.58 (12–42)	F = 5.416, p = 0.023	F = 25.067, p < 0.001	F = 0.029, p = 0.864
SAD-2	27.69 ± 8.78 (12–45)	23.76 ± 8.32 (11–40)	31.86 ± 8.02 (17–48)	27.80 ± 7.07 (14–45)	F = 6.896, p = 0.010	F = 16.807, p < 0.001	F = 0.182, p = 0.671
mSAD	27.18 ± 8.26 (13.50–45.50)	23.23 ± 7.73 (11.00–39.50)	30.94 ± 7.14 (17–46.50)	27.04 ± 6.74 (15–43.50)	F = 6.943, p = 0.010	F = 27.376, p < 0.001	F = 0.038, p = 0.846
mSPH	0.71 ± 0.13 (0.39–1.00)	0.68 ± 0.13 (0.36–0.94)	0.74 ± 0.13 (0.46–1.00)	0.73 ± 0.15 (0.43–0.98)	F = 3.311, p = 0.073	F = 1.214, p = 0.274	F = 4.211, p = 0.044

Σημείωση: HLG = ομάδα υγιούς ήπατος- CLG = ομάδα κίρρωτικού ήπατος- mm = χιλιοστά- LAD = επιμήκης διάμετρος- SAD = βραχεία διάμετρος - mSAD = μέσος όρος SAD-1 και SAD-2- mSPH = μέσος όρος σφαιρικότητας. Οι παράμετροι της ζώνης θερμοκαυτηριασμού για τη CLG και την HLG παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση [min–max]. Οι κύριες επιδράσεις και αλληλεπιδράσεις (Main effects and interactions) εξετάστηκαν σε ένα μικτό μοντέλο ANOVA 2 × 2 (group by time).

Πίνακας 11. Διάμετρος ζώνης θερμοκαυτηριασμού (σε mm) και δείκτης σφαιρικότητας για HLG και CLG.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη έρχεται να προστεθεί στον αυξανόμενο αριθμό μελετών που δείχνουν ότι ο όγκος της ζώνης θερμοκαυτηριασμού είναι συγκρίσιμος όταν αντιμετωπίζονται όγκοι που αναπτύσσονται σε κίρρωτικό ή υγιές ηπατικό παρέγχυμα. [10, 203] Στην παρούσα μελέτη, τα πρωτόκολλα θερμοκαυτηριασμού που εφαρμόστηκαν και ο όγκος της ζώνης θερμοκαυτηριασμού που προέκυψε τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά την παρακολούθηση στον 1 μήνα ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων "υγιούς" και "κίρρωτικού" ήπατος. Η γνώση ότι ο αναμενόμενος όγκος της νέκρωσης δεν σχετίζεται με την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης είναι εξαιρετικά σημαντική για την ασφαλή και αποτελεσματική εκτομή των ηπατικών όγκων. Η παρούσα μελέτη παρέχει δεδομένα τα οποία συμφωνούν με εκείνα που δημοσιεύθηκαν από

τους Cassinoto et al. που αναφέρουν ότι ο όγκος της ζώνης θερμοκαυτηριασμού δεν επηρεάζεται από την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης στο ηπατικό παρέγχυμα. [10] Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν έμμεσα ότι η MWA είναι μια καθολική λύση για το ηπατικό παρέγχυμα ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι κίρρωσης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης κατά την παρακολούθηση 1 μηνός, υπάρχει σημαντική μείωση του όγκου της ζώνης κατάλυσης τόσο στην ομάδα "υγιούς" όσο και στην ομάδα "κίρρωτικού" ήπατος. Αυτή η μείωση του όγκου έχει σαφές αντίκτυπο στην εκτίμηση των ορίων ασφαλείας. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι 1 μήνα μετά τη MWA, υπάρχει απώλεια του όγκου της ζώνης θερμοκαυτηριασμού άνω του ενός τρίτου και στους δύο τύπους παρεγχύματος (38,34% στο υγιές και 35,12% στο κίρρωτικό ηπατικό παρέγχυμα). Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη αυτή τη μείωση του όγκου μετά από 1 μήνα, από τεχνική άποψη, όποτε είναι εφικτό, ο στόχος για τα όρια ασφαλείας αμέσως μετά την MWA θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 7,5-8 mm και ιδανικά 10 mm. Η βέλτιστη εκτίμηση της ζώνης θερμοκαυτηριασμού είναι υψίστης σημασίας και η ογκομετρική εκτίμηση του ορίου ασφαλείας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επεμβατικό εργαλείο για την αξιολόγηση της επιτυχίας της τοπικής θεραπείας [209].

Επιπλέον, η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι η αποτελεσματικότητα της διαδερμικής MWA των ηπατικών βλαβών, όσον αφορά τον δείκτη σφαιρικότητας, είναι συγκρίσιμη κατά τη θεραπεία όγκων που αναπτύσσονται σε κίρρωτικό ή υγιές ηπατικό παρέγχυμα. Αν και, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά ως προς το προκύπτον SAD των ζωνών θερμοκαυτηριασμού που παράγονται στο κίρρωτικό ηπατικό παρέγχυμα, αυτό δεν έχει καμία επίδραση στον δείκτη σφαιρικότητας. Η τυπική ζώνη MWA, που προκύπτει μετά από μία μόνο χορήγηση ενέργειας από έναν μόνο καθετήρα, είναι μία επιμήκης ελλειψοειδής ζώνη με περιστροφική συμμετρία γύρω από τον άξονα της κεραίας, της οποίας ο λόγος διαστάσεων (που ορίζεται ως: $S = D/L$, όπου L είναι η μέγιστη διάμετρος της ζώνης και D είναι η μέγιστη βραχεία διάμετρος η οποία τέμνει κάθετα τον επιμήκη άξονα)

κυμαίνεται γενικά από 0,55 έως 0,75 [12]. Στην παρούσα μελέτη οι δείκτες σφαιρικότητας των ζωνών θερμοκαυτηρίασης τόσο στο υγιές (mSPH = $0,70 \pm 0,13$) όσο και στο κίρρωτικό (mSPH = $0,75 \text{ mm} \pm 0,12 \text{ mm}$) ηπατικό παρέγχυμα βρέθηκαν στα ανώτερα όρια του εύρους που προτείνεται από τους Hoffmann et al. χωρίς να προκύπτει σημαντική διαφορά από τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων.

Η γνώση, ότι ο δείκτης σφαιρικότητας της αναμενόμενης ζώνης θερμοκαυτηριασμού δε σχετίζεται με την κατάσταση του παρεγχύματος, είναι απαραίτητη για την τεχνική και κλινική αποτελεσματικότητα της διαδερμικής MWA, τόσο σε κίρρωτικό όσο και σε υγιές ήπαρ. Για τους ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με κίρρωτικό ήπαρ, ο διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός χρησιμεύει, σύμφωνα με την ταξινόμηση της Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), ως εναλλακτική λύση στη χειρουργική επέμβαση για πολύ πρώιμο και πρώιμο στάδιο της νόσου [198, 210]. Επιπροσθέτως, σε ασθενείς με μεταστατική ηπατική νόσο, όπου το σχήμα της βλάβης είναι συνήθως σφαιρικό, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι η παρεγχυματική κατάσταση δεν επηρεάζει τον αναμενόμενο δείκτη σφαιρικότητας [211, 212, 213].

Όπως έχει αποδειχθεί στη βιβλιογραφία, η MWA κατέχει ευνοϊκότερη θέση σε σύγκριση με την RFA στο ήπαρ καθώς και σε άλλα όργανα του σώματος [198, 214, 215]. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι το oven effect δεν έχει καμία σχετική τεχνική επίπτωση στον δείκτη σφαιρικότητας της ζώνης θερμοκαυτηριασμού, ούτε καμία κλινική επίπτωση στον τοπικό έλεγχο του όγκου. Όλες οι μετρήσεις μας, όσον αφορά τον δείκτη σφαιρικότητας της ζώνης θερμοκαυτηριασμού, πραγματοποιήθηκαν στο τέλος της διαδικασίας MWA. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει πιθανή εξέλιξη της σφαιρικότητας με τον χρόνο, όπως έχει αποδειχθεί στον πνεύμονα, οι ζώνες θερμοκαυτηριασμού μετά από MWA μπορούν να ποικίλλουν επιτυγχάνοντας μεγαλύτερο μέγεθος 7 ημέρες μετά τη θεραπεία [216].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης κατά το follow-up, σε ένα μήνα παρατηρείται σημαντική απώλεια σφαιρικότητας στις ζώνες θερμοκαυτηριασμού του υγιούς ήπατος, σε αντίθεση με το κίρρωτικό παρέγχυμα, όπου ο δείκτης σφαιρικότητας παραμένει σταθερός. Μια πιθανή εξήγηση γι' αυτό θα μπορούσε να αφορά την προκύπτουσα συστολή κατά την MWA του ήπατος η οποία εξαρτάται όχι μόνο από τον τύπο αλλά και από την ενυδάτωση του εκτονούμενου ιστού [217, 218, 219]. Στο κίρρωτικό ήπαρ, η παρουσία ίνωσης

και η μειωμένη περιεκτικότητα σε νερό θεωρητικά θα συνέβαλε σε λιγότερη συστολή σε αντίθεση με το υγιές ηπατικό παρέγχυμα.

Η παρούσα μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένου του αναδρομικού σχεδιασμού της και του αριθμού των ασθενών που αξιολογήθηκαν, ο οποίος είναι σχετικά μικρός, περιορίζοντας τη γενίκευση των ευρημάτων μας. Η επανατοποθέτηση της κεραίας μικροκυμάτων και η δεύτερη συνεδρία θερμοκαυτηριασμού μπορεί να τροποποιήσουν το σχήμα της νεκρωτικής ζώνης. Επιπλέον, η παρούσα εργασία εξετάζει μόνο ένα μικρό υποσύνολο των πολλών διαθέσιμων πρωτοκόλλων θεραπείας (όσον αφορά τις ρυθμίσεις ισχύος και χρόνου) και των συσκευών MWA. Πρέπει να προσθέσουμε ότι, δεν υπήρξε αξιολόγηση του δείκτη σφαιρικότητας μεταξύ των ομάδων υγιών και κίρρωτικών κατά την περίοδο παρακολούθησης. Τέλος, δεν έχουν αξιολογηθεί άλλες τεχνικές θερμοκαυτηριασμού, συμπεριλαμβανομένων των ραδιοσυχνοτήτων, της cryoablation, της ηλεκτροχημειοθεραπείας και της ηλεκτροδιάλυσης [220].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η διαδερμική MWA οδηγεί σε ζώνες θερμοκαυτηριασμού συγκρίσιμου όγκου τόσο στο υγιές όσο και στο κίρρωτικό ηπατικό παρέγχυμα. Παρόλο, που ο όγκος αυτών των ζωνών θερμοκαυτηριασμού μειώνεται σημαντικά κατά τον 1 μήνα παρακολούθησης (σε σύγκριση με την αρχική τιμή), το ποσοστό μείωσής του είναι παρόμοιο τόσο στο υγιές όσο και στο κίρρωτικό ηπατικό παρέγχυμα. Επιπλέον, αν και στο κίρρωτικό ήπαρ, οι βραχείς διάμετροι της ζώνης MWA φαίνεται να είναι σημαντικά μεγαλύτερες, αυτό δεν έχει καμία επίδραση στον δείκτη σφαιρικότητας αμέσως μετά την MWA, ο οποίος δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά μεταξύ των ηπατικών βλαβών σε κίρρωτικό έναντι υγιούς ηπατικού παρεγχύματος. Αντιθέτως, κατά το πέρας του χρόνου, η ζώνη θερμοκαυτηριασμού τείνει να γίνεται σημαντικά πιο ελλειψοειδής στο υγιές ήπαρ, ενώ παραμένει σταθερή στο κίρρωτικό ήπαρ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011 Sep22;365(12):1118-27.)
2. .Liang P, Yu J, Lu MD, Dong BW, Yu XL, Zhou XD, Hu B, Xie MX, Cheng W, He W, Jia JW, Lu GR. Practice guidelines for ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic malignancy. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 7;19(33):5430-8.
3. .Poggi G, Tosoratti N, Montagna B, Picchi C. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015 Nov 8;7(25):2578-89.
4. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, Henmi S, Hatamaru K, Ishikawa T, Saito S, Nasu A, Kita R, Kimura T, Arimoto A, Osaki Y. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 143.
5. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-89.
6. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015 May 18;7(8):1054-63.
7. Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? *Curr Probl Diagn Radiol*. 2009 May-Jun;38(3):135-43.
8. Chen L, Sun J, Yang X. Radiofrequency ablation-combined multimodel therapies for hepatocellular carcinoma: Current status. *Cancer Lett*. 2016 Jan 1;370(1):78-84.
9. Liu Z, Ahmed M, Weinstein Y, Yi M, Mahajan RL, Goldberg SN. Characterization of the RF ablation-induced 'oven effect': the importance of background tissue thermal conductivity on tissue heating. *Int J Hyperthermia*. 2006 Jun;22(4):327-42.
10. Cassinotto C, Denys A, Gay F, Duran R, Hocquet A, Piron L, Guiu B. Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: No Difference in the Ablation Zone Volume Between Cirrhotic and Healthy Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018 Jun;41(6):905-911.
11. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am*. 2010 Aug;90(4):643-53.
12. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg*. 1982;6(1):3-9.
13. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31-3
14. Jamieson GG. The anatomy of general surgical operations. 2nd edition. Edinburgh (NY): Churchill Livingstone/Elsevier; 2006. pp. 8-23.
15. Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, et al. Close relation between the inferior vena cava ligament and the caudate lobe in the human liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(3):297-301.
16. Pringle JH. V. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg*. 1908;48(4):541-549.
17. van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, et al. Vascular occlusion techniques during liver resection. *Dig Surg*. 2007;24(4):274-281.
18. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, et al. Hepatic surgical anatomy. *Surg Clin North Am*. 2004;84(2):413-435.
19. Saxena R, et al: Anatomy and physiology of the liver. In Zakim D, Boyer TD, editors: *Hepatology: a textbook of liver disease*, Philadelphia, 2003, WB Saunders, pp 3-30.
20. Crawford AR, et al: The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. *Hepatology* 28:323-331, 1998.
21. McCuskey RS: The hepatic microvascular system. In Arias IM, et al, editors: *The liver: biology and pathobiology*, ed 3, New York, 1994, Raven Press, pp 1089-1106.
22. McCuskey RS: Morphologic mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. *Liver* 20:3-7, 2000.

23. Trutmann M, Sasse D: The lymphatics of the liver. *Anat Embryol* 190:201–209, 1994.
24. Mall FP: On the origin of the lymphatics in the liver. A study of the structural unit of the liver. *Am J Anat* 5:227–308, 1906.
25. Blumgart LH, Belghiti J. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. pp. 3–30.
26. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. [Updated 2022 Oct 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
27. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. [Epidemiology and natural history of cirrhosis]. *Rev Prat*. 2005 Sep 30;55(14):1527-32.
28. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 08;371(9615):838-51.
29. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, Volk ML. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Sep;49(8):690-6.
30. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol*. 2002 Aug 23;1(1):1
31. Deaciuc IV, D'Souza NB, Fortunato F, Hill DB, Sarphe TG, McClain CJ. Alcohol-induced sinusoidal endothelial cell dysfunction in the mouse is associated with exacerbated liver apoptosis and can be reversed by caspase inhibition. *Hepatol Res*. 2001 Jan 01;19(1):85-97.
32. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Dec 14;12(46):7413-20.
33. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005 Feb;115(2):209-18.
34. Kim MY, Baik SK, Lee SS. Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension. *Korean J Hepatol*. 2010 Dec;16(4):347-52.
35. Kim MY, Baik SK. [Hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis and portal hypertension]. *Korean J Gastroenterol*. 2009 Sep;54(3):143-8.
36. Martinez-Noguera A, Montserrat E, Torrubia S, Villalba J. Doppler in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2002;23:19–36.
37. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: Diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology*. 1989;172:389–92.
38. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, Grant E. Sonography of diffuse liver disease. *J Ultrasound Med*. 2002;21:1023–32.
39. Awaya H, Mitchell DG, Kamishima T, Holland G, Ito K, Matsumoto T. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio. *Radiology*. 2002;224:769–74.
40. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999;353:1579–83.
41. Blomley MJ, Lim AK, Harvey CJ, et al. Liver microbubble transit time compared with histology and Child-Pugh score in diffuse liver disease: a cross sectional study. *Gut*. 2003;52:1188–93.
42. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med*. 2001;20:99–104.
43. Burrell M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology*. 2003;38:1034–42.
44. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: Noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology*. 1999;212:227–34.
45. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, et al. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques - initial experience. *Radiology*. 2005;237:507–11.
46. Ziolk M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:48–54.
47. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1898–906.
48. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614–18.

49. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449–57.
50. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344:495–500
51. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646–49.
52. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21:85–101.
53. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124:91–96.
54. Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl*. 2005;11:261–63.
55. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):87-107.
56. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021 Jan;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13.
57. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(2):477-491.e1.
58. Wang W, Wei C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Genes Dis*. 2020 Jan 27;7(3):308319.
59. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. 2020 Feb;72(2):250-261.
60. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology*. 2014 Nov;60(5):1767-75.
61. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al; Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3: 168391.
62. Florio AA, Campbell PT, Zhang X, Zeleniuch-Jacquotte A, Wactawski-Wende J, Smith-Warner SA, Sinha R, Simon TG, Sesso HD, Schairer C, Rosenberg L, Rohan TE, Robien K, Renehan AG, Purdue MP, Poynter JN, Palmer JR, Newton CC, Lu Y, Linet MS, Liao LM, Lee IM, Koshiol J, Kitahara CM, Kirsh VA, Hofmann JN, Graubard BI, Giovannucci E, Gaziano JM, Gapstur SM, Freedman ND, Demuth J, Chong DQ, Chan AT, Buring JE, Bradshaw PT, Beane Freeman LE, McGlynn KA, Petrick JL. Abdominal and gluteofemoral size and risk of liver cancer: The liver cancer pooling project. *Int J Cancer*. 2020 Aug 1;147(3):675-685.
63. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75: 347-54
64. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 589-604., Wang W, Wei C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Genes Dis*. 2020 Jan 27;7(3):308319.
65. de Oliveria Andrade LJ, D'Oliveira A, Melo RC, De Souza EC, Costa Silva CA, Paraná R. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J Glob Infect Dis*. 2009 Jan;1(1):33-7.
66. Hsu YC, Wu CY, Lane HY, Chang CY, Tai CM, Tseng CH, et al. Determinants of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients treated with nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 19201927.
67. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015; 112: 580-593.
68. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *H* 2017; 66: 1444-1453.
69. Liu Y, Chang CC, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2125-2136.
70. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA* 2013; 310: 974-976

71. Carvalho KSD, Cotrim HP. Coffee protection against the development of hepatocellular carcinoma: review article. *Hepatoma Res* 2020;6:6.
72. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1301-1314.
73. Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7(12): 1632-1651
74. Bhosale P, Szklaruk J, Silverman PM. Current staging of hepatocellular carcinoma: imaging implications. *Cancer Imaging*. 2006;6:83-94.
75. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:513-523.
76. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-1236.
77. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology*. 1995;22:432-438.
78. Dodd GD, Miller WJ, Baron RL, Skolnick ML, Campbell WL. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as a screening technique. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159:727-733.
79. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1301-1314.
80. França AV, Elias Junior J, Lima BL, Martinelli AL, Carrilho FJ. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:1689-1705.
81. Kao WY, Hung HH, Lu HC, Lin HC, Wu JC, Lee SD, Su CW. Hepatocellular carcinoma with presentation of budd-Chiari syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2010;73:93-96.
82. Yu SC, Yeung DT, So NM. Imaging features of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol*. 2004;59:145-156.
83. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, Greiner L, Jäger K, Jong ND, Leen E. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med*. 2004;25:249-256.
84. Quaia E. Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur Radiol*. 2007;17:1995-2008.
85. Pompili M, Riccardi L, Semeraro S, Orefice R, Elia F, Barbaro B, Covino M, Grieco A, Gasbarrini G, Rapaccini GL. Contrast-enhanced ultrasound assessment of arterial vascularization of small nodules arising in the cirrhotic liver. *Dig Liver Dis*. 2008;40:206-215.
86. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, Gloy V, Raatz H, Misso K, Severens J. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-243.
87. Singh P, Erickson RA, Mukhopadhyay P, Gopal S, Kiss A, Khan A, Ulf Westblom T. EUS for detection of the hepatocellular carcinoma: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2007;66:265-273.
88. Crowe DR, Eloubeidi MA, Chhieng DC, Jhala NC, Jhala D, Eltoum IA. Fine-needle aspiration biopsy of hepatic lesions: computerized tomographic-guided versus endoscopic ultrasound-guided FNA. *Cancer*. 2006;108:180-185.
89. Baron RL, Brancatelli G. Computed tomographic imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S133-S143.
90. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7:26-34.
91. Onishi H, Murakami T, Nakamura H. Diagnosis of hepatocellular carcinoma: multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging. *Methods of cancer diagnosis, therapy and prognosis*, Volume 5. Netherlands: Springer 2009; 221-235.
92. Szklaruk J, Silverman PM, Charnsangavej C. Imaging in the diagnosis, staging, treatment, and surveillance of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:441-454.
93. Ishiguchi T, Shimamoto K, Fukatsu H, Yamakawa K, Ishigaki T. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol*. 1996;12:164-169.

94. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, Desmet V, Roskams T. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl.* 2002;8:749-761.
95. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:513-523.
96. Kunishi Y, Numata K, Morimoto M, Okada M, Kaneko T, Maeda S, Tanaka K. Efficacy of fusion imaging combining sonography and hepatobiliary phase MRI with Gd-EOB-DTPA to detect small hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:106-114.
97. Granito A, Galassi M, Piscaglia F, Romanini L, Lucidi V, Renzulli M, Borghi A, Grazioli L, Golfieri R, Bolondi L. Impact of gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance on the non-invasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:355-363.
98. Park MJ, Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim YS, Kim SH, Choi D, Rhim H. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. *Radiology.* 2012;264:761-770.
99. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, Caralt T, Ayuso JR, Solé M, Sanchez M. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology.* 2003;38:1034-1042.
100. Yu SC, Yeung DT, So NM. Imaging features of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol.* 2004;59:145-156.
101. Yu JS, Kim KW, Lee JT, Yoo HS. MR imaging during arterial portography for assessment of hepatocellular carcinoma: comparison with CT during arterial portography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:1501-1506.
102. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Tsubota A, Arase Y, Chayama K, Kumada H. Imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1994;20:82-87.
103. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Tsubota A, Arase Y, Chayama K, Kumada H. Imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1994;20:82-87.
104. Ohki T, Tateishi R, Akahane M, Mikami S, Sato M, Uchino K, Arano T, Enooku K, Kondo Y, Yamashiki N. CT with hepatic arteriography as a pretreatment examination for hepatocellular carcinoma patients: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1305-1313.
105. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017
106. Mauro, E. and Forner, A. (2022), Barcelona Clinic Liver Cancer 2022 update: Linking prognosis prediction and evidence-based treatment recommendation with multidisciplinary clinical decision-making. *Liver Int.* 42: 488-491.
107. Maria Reig et al., BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update, *Journal of Hepatology*, Volume 76, Issue 3, 2022, Pages 681-693.
108. He VJ. Professor Henri Bismuth: the past, present and future of hepatobiliary surgery. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2013 Aug;2(4):236-8.
109. He VJ. Professor Henri Bismuth: the past, present and future of hepatobiliary surgery. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2013 Aug;2(4):236-8.
110. Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Feb;34(1):37-49.
111. Meng WS, Butterfield LH, Ribas A, Dissette VB, Heller JB, Miranda GA, Glaspy JA, McBride WH, Economou JS. Alpha-fetoprotein-specific tumor immunity induced by plasmid prime-adenovirus boost genetic vaccination. *Cancer Res* 2001; 61: 8782-6.
112. Schlachterman A, Craft WW Jr, Hilgenfeldt E, Mitra A, Cabrera R. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 28;21(28):8478-91.

113. Raoul JL, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev.* 2019 Jan; 72: 28-36.
114. Terzi E, Piscaglia F, Forlani L, et al. TACE performed in patients with a single nodule of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2014;14:601. Published 2014 Aug 19.
115. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348: 62-8.
116. Lai EC, Tang CN, Yang GP, Li MK. Minimally invasive surgical treatment of hepatocellular carcinoma: long-term outcome. *World J Surg.* 2009 Oct;33(10):2150-4.
117. Schlachterman A, Craft WW Jr, Hilgenfeldt E, Mitra A, Cabrera R. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 28;21(28):8478-91.
118. Livraghi T, Benedini V, Lazzaroni S, Meloni F, Torzilli G, Vettori C. Long term results of single session PEI in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 48-57.
119. Head HW, Dodd GD 3rd, Dalrymple NC, Prasad SR, El-Merhi FM, Freckleton MW, Hubbard LG. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors against the diaphragm: frequency of diaphragmatic injury. *Radiology* 2007; 243: 877-84.
120. Xu W, Liu K, Chen M, Sun JY, McCaughan GW, Lu XJ, Ji J. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: recent advances and future perspectives. *Ther Adv Med Oncol.* 2019 Jul 23;11:1758835919862692.
121. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Oncologist.* 2001;6(1):14-23. doi: 10.1634/theoncologist.6-1-14.
122. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151-6.
123. Pompili M, Rapaccini GL, Covino M, Pignataro G, Caturelli E, Siena DA, Villani MR, Cedrone A, Gasbarrini G. Prognostic factors for survival in patients with compensated cirrhosis and small hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 2001; 92: 126-35.
124. Griscom JT, Wolf PS. Liver Metastasis. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
125. de Ridder J, de Wilt JH, Simmer F, Overbeek L, Lemmens V, Nagtegaal I. Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget.* 2016 Aug 23;7(34):55368-55376.
126. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.* 2014 Mar;25(3):651-657.
127. Centeno BA. Pathology of liver metastases. *Cancer Control.* 2006 Jan;13(1):13-26.
128. Gallinger S, Biagi JJ, Fletcher GG, Nhan C, Ruo L, McLeod RS. Liver resection for colorectal cancer metastases. *Curr Oncol.* 2013 Jun;20(3):e255-65.
129. Maher B, Ryan E, Little M, Boardman P, Stedman B. The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol.* 2017 Aug;72(8):617-625.
130. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A., ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v93-7.
131. Mitchell D, Puckett Y, Nguyen QN. Literature Review of Current Management of Colorectal Liver Metastasis. *Cureus.* 2019 Jan 23;11(1):e3940.
132. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2006 Aug;244(2):254-9.
133. Maher B, Ryan E, Little M, Boardman P, Stedman B. The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol.* 2017 Aug;72(8):617-625.
134. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Teh C, Tejpar S, Van Cutsem E, Vauthey JN, Pahlman L., of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015 Nov;41(9):729-41.

135. Ciria R, Ocaña S, Gomez-Luque I, Cipriani F, Halls M, Fretland ÅA, Okuda Y, Aroori S, Briceño J, Aldrighetti L, Edwin B, Hilal MA. A systematic review and meta-analysis comparing the short- and long-term outcomes for laparoscopic and open liver resections for liver metastases from colorectal cancer. *Surg Endosc.* 2020 Jan;34(1):349-360.
136. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2014 May;101(6):605-12.
137. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection*. *Curr Surg.* 2000 Sep 01;57(5):504.
138. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, Castaing D. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg.* 2011 Feb;253(2):349-59.
139. Khoo E, O'Neill S, Brown E, Wigmore SJ, Harrison EM. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB (Oxford).* 2016 Jun;18(6):485-93.
140. Mitchell D, Puckett Y, Nguyen QN. Literature Review of Current Management of Colorectal Liver Metastasis. *Cureus.* 2019 Jan 23;11(1):e3940.
141. Kim CW, Lee JL, Yoon YS, Park IJ, Lim SB, Yu CS, Kim TW, Kim JC. Resection after preoperative chemotherapy versus synchronous liver resection of colorectal cancer liver metastases: A propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Feb;96(7):e6174.
142. Méndez Romero A, Schillemans W, van Os R, Koppe F, Haasbeek CJ, Hendriksen EM, Muller K, Ceha HM, Braam PM, Reerink O, Intven MPM, Joye I, Jansen EPM, Westerveld H, Koedijk MS, Heijmen BJM, Buijsen J. The Dutch-Belgian Registry of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Clinical Outcomes of 515 Patients and 668 Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Apr 01;109(5):1377-1386.
143. Kok END, Jansen EPM, Heeres BC, Kok NFM, Janssen T, van Werkhoven E, Sanders FRK, Ruers TJM, Nowee ME, Kuhlmann KFD. High versus low dose Stereotactic Body Radiation Therapy for hepatic metastases. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020 Jan;20:45-50.
144. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Méndez Romero A, Kavanagh B, Goodman KA, Okunieff P, Dawson LA. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 01;82(3):1047-57.
145. Sacco R, Mismas V, Marceglia S, Romano A, Giacomelli L, Bertini M, Federici G, Metrangola S, Parisi G, Tumino E, Bresci G, Corti A, Tredici M, Piccinno M, Giorgi L, Bartolozzi C, Bargellini I. Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: An update and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 07;21(21):6518-25.
146. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Ricke J, Peeters M, Perez D, Robinson BA, Strickland AH, Ferguson T, Rodríguez J, Kröning H, Wolf I, Ganju V, Walpole E, Boucher E, Tichler T, Shacham-Shmueli E, Powell A, Eliadis P, Isaacs R, Price D, Moeslein F, Taieb J, Bower G, GebSKI V, Van Buskirk M, Cade DN, Thurston K, Gibbs P. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 May 20;34(15):1723-31.
147. Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, Montazeri AH, Bandula S, Martin RCG, Herrmann K, Brown E, Zuckerman D, Wilson G, Kim TY, Weaver A, Ross P, Harris WP, Graham J, Mills J, Yubero Esteban A, Johnson MS, Sofocleous CT, Padia SA, Lewandowski RJ, Garin E, Sinclair P, Salem R., EPOCH Investigators. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 10;39(35):3897-3907.
148. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, Mambrini A, Montagnani F, Alessandrini P, Catalano V, Coschiera P. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012 Apr;32(4):1387-95.
149. Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, Poston G. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2011 Sep;13(9):e252-65.

150. Wah TM, Arellano RS, Gervais DA, Saltalamacchia CA, Martino J, Halpern EF, Maher M, Mueller PR. Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome: prospective survey. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):1097-102.
151. Birrer DL, Tschuor C, Reiner C, Fritsch R, Pfammatter T, Garcia Schüler H, Pavic M, De Oliveira M, Petrowsky H, Dutkowski P, Oberkofler C, Clavien PA. Multimodal treatment strategies for colorectal liver metastases. *Swiss Med Wkly*. 2021 Feb 15;151:w20390.
152. Wang CZ, Yan GX, Xin H, Liu ZY. Oncological outcomes and predictors of radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases. *World J Gastrointest Oncol*. 2020 Sep 15;12(9):1044-1055.
153. Ito H, Are C, Gonen M, D'Angelica M, Dematteo RP, Kemeny NE, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. 2008 Jun;247(6):994-1002.
154. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005 May;241(5):715-22, discussion 722-4.
155. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*. 2003 Jul;197(1):29-37.
156. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: Principle and applications. *Radiographics*. 2005;25(Suppl 1):S69-83.
157. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: A unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:323-31.
158. Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: Challenges and opportunities—part II. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12:1135-48.
159. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: Comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*. 2002;223:331-7.
160. Seki T, Tamai T, Nakagawa T, Imamura M, Nishimura A, Yamashiki N, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000;89:1245-51.
161. Sun Y, Wang Y, Ni X, Gao Y, Shao Q, Liu L, et al. Comparison of ablation zone between 915- and 2,450-MHz cooled-shaft microwave antenna: Results in in vivo porcine livers. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:511-4.
162. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, Sherar MD. A theoretical comparison of energy sources—microwave, ultrasound and laser—for interstitial thermal therapy. *Phys Med Biol*. 1998;43:3535-3547.
163. Lubner MG, Brace CL, Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lee Jr FT. Microwave ablation of hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30:56-66.
164. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: A unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:323-31.
165. Kotewall CN, Cheung TT. Microwave ablation for liver malignancy: A literature review. *Clin Surg*. 2016;1:1130.
166. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttill R, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14:1267-74.
167. Gala KB, Shetty NS, Patel P, Kulkarni SS. Microwave ablation: How we do it? *Indian J Radiol Imaging*. 2020 Apr-Jun;30(2):206-213.
168. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: Multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005;242:158-71.

169. Bhardwaj N, Strickland AD, Ahmad F, Atanesyan L, West K, Lloyd DM. A comparative histological evaluation of the ablations produced by microwave, cryotherapy and radiofrequency in the liver. *Pathology*. 2009;41:168–72.
170. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. for the Standards of practice committee, with Cardiovascular and interventional radiological society of europe (CIRSE) endorsement. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23:727–36.
171. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. for the Standards of practice committee, with Cardiovascular and interventional radiological society of europe (CIRSE) endorsement. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23:727–36.
172. Shock SA, Meredith Warner TF, Sampson LA, Winter TC, Mahvi DM, Fine JP, et al. Microwave ablation with loop antenna: In vivo porcine liver model. *Radiology*. 2004;231:143–9.
173. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation for liver tumors: Results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:868–74.
174. Awad MM, Devgan L, Kamel IR, Torbensen M, Choti MA. Microwave ablation in a hepatic porcine model: Correlation of CT and histopathologic findings. *HPB (Oxford)* 2007;9:357–62.
175. Yu NC, Raman SS, Kim YJ, Lassman C, Chang X, Lu DS. Microwave liver ablation: Influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:1087–92.
176. Dong B, Liang P, Yu X, Su L, Yu D, Cheng Z, et al. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: Results in 234 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:1547–55.
177. Lu MD, Xu HX, Xie XY, Yin XY, Cheng JW, Kuang M, et al. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A retrospective comparative study. *J Gastroenterol*. 2005;40:1054–60.
178. Tsitskari M, Filippiadis D, Zavridis P, Mazioti A, Vrachliotis T, Alevizos L, Brountzos E, Kelekis N. Efficacy and safety of percutaneous computed tomography-guided microwave ablation for colorectal cancer, oligometastatic liver-only disease: a single center's experience. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(1):61–67.
179. Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182:1271–9.
180. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: Part 1, indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:64–71.
181. Liang P, Wang Y, Zhang D, Yu X, Gao Y, Ni X. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation for small renal cancer: Initial experience. *J Urol*. 2008;180:844–8.
182. Clark PE, Woodruff RD, Zagoria RJ, Hall MC. Microwave ablation of renal parenchymal tumors before nephrectomy: Phase I study. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:1212–4.
183. Yu J, Liang P, Yu XL, Cheng ZG, Han ZY, Zhang X, et al. US-guided percutaneous microwave ablation versus open radical nephrectomy for small renal cell carcinoma: Intermediate-term results. *Radiology*. 2014;270:880–7.
184. D. K. Filippiadis, C. Gkizas, M. Chrysofos, A. Siatelis, G. Velonakis, E. Alexopoulou, A. Kelekis, E. Brountzos & N. Kelekis (2018) Percutaneous microwave ablation of renal cell carcinoma using a high power microwave system: focus upon safety and efficacy, *International Journal of Hyperthermia*, 34:7, 1077–1081.
185. Morrison PR, van Sonnenberg E, Shankar S, Godleski J, Silverman SG, Tuncali K, et al. Radiofrequency ablation of thoracic lesions: Part 1, experiments in the normal porcine thorax. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:375–80., Van Sonnenberg E, Shankar S, Morrison PR, Nair RT, Silverman SG, Jaklitsch MT, et al. Radiofrequency ablation of thoracic lesions: Part 2, initial clinical experience—technical and multidisciplinary considerations in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:381–90.
186. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, Dipetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: Effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology*. 2008;247:871–9.

187. Shi F, Li G, Zhou Z, Xu R, Li W, Zhuang W, et al. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of pulmonary tumors. *Oncotarget*. 2017;8:109791–8.
188. Jiang B, McClure MA, Chen T, Chen S. Efficacy and safety of thermal ablation of lung malignancies. A Network meta-analysis. *Ann Thorac Med*. 2018;13:243–50.
189. Lubner MG, Brace CL, Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lee Jr FT. Microwave ablation of hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30:56–66.
190. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal Liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: Complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003;226:441–51.
191. Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant liver tumors: Treatment with percutaneous microwave ablation—complications among cohort of 1136 patients. *Radiology*. 2009;251:933–40.
192. Zheng A, Wang X, Yang X, Wang W, Huang G, Gai Y, et al. Major complications after lung microwave ablation: A single-center experience on 204 sessions. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:243–8.
193. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
194. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al.. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 41–53.
195. Tsilimigras DI, Brodt P, Clavien P-A, Muschel RJ, D’Angelica MI, Endo I, et al.. Liver metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 27.
196. Crocetti L, de Baére T, Pereira PL, Tarantino FP. CIRSE standards of practice on thermal ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 951–62.
197. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma-United States 2001–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 517–20.
198. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al.. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723–50.
199. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer (Version 12020) Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (accessed 21 Jan 2020)
200. Ahmed M, Liu Z, Afzal KS, Weeks D, Lobo SM, Kruskal JB, et al.. Radiofrequency ablation: effect of surrounding tissue composition on coagulation necrosis in a canine tumor model. *Radiology* 2004; 230: 761–67., Terraz S, Constantin C, Majno PE, Spahr L, Mentha G, Becker CD. Image-guided Multipolar radiofrequency ablation of liver tumours: initial clinical results. *Eur Radiol* 2007; 17: 2253–61.
201. Tsochatzis A, Mazioti A, Iliadis G, Velonakis G, Efthymiou E, Kelekis A, et al.. Percutaneous Microwave ablation of liver lesions: differences on the Sphericity index of the ablation zone between Cirrhotic and healthy liver parenchyma. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(4): 655.
202. Cornelis, F.; Monard, E.; Moulin, M.-A.; Vignaud, E.; Laveissiere, F.; Ben Ammar, M.; Nouri-Neuville, M.; Barral, M.; Lombart, B. Sedation and analgesia in interventional radiology: Where do we stand, where are we heading and why does it matter? *Diagn. Interv. Imaging* 2019, 100, 753–762.
203. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology. A radiological and pathological analysis. *Radiology* 1980; 135: 273–83., Haliloglu N, Ozkavukcu E, Erden A. Are caudate-right lobe ratio and splenic size correlated with the MELD score in cirrhotic patients? *Clin Imaging* 2013; 37: 526–29.
204. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology. A radiological and pathological analysis. *Radiology* 1980; 135: 273–83.
205. Safi A-F, Kauke M, Grandoch A, Nickenig H-J, Zöller JE, Kreppel M. Volumetric analysis of 700 Mandibular Condyles based upon cone beam computed tomography. *J Craniofac Surg* 2018; 29: 506–9.
206. Yushkevich PA, Pashchinskiy A, Oguz I, Mohan S, Schmitt JE, Stein JM, et al.. User-guided Segmentation of multi-modality medical imaging Datasets with ITK-SNAP. *Neuroinformatics* 2019; 17: 83–102.

207. Laimer G, Jaschke N, Schullian P, Putzer D, Eberle G, Solbiati M, et al.. Volumetric assessment of the Periablational safety margin after thermal ablation of colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2021; 31: 6489–99
208. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Cancer* 2012, 48, 599–641.
209. Gillams, A.; Goldberg, N.; Ahmed, M.; Bale, R.; Breen, D.; Callstrom, M.; Chen, M.H.; Choi, B.I.; De Baere, T.; Dupuy, D.; et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: A position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013. *Eur. Radiol.* 2015, 25, 3438–3454.
210. Meloni, M.F.; Chiang, J.; Laeseke, P.F.; Dietrich, C.F.; Sannino, A.; Solbiati, M.; Nocerino, E.; Brace, C.L.; Lee, F.T. Microwave ablation in primary and secondary liver tumors: Technical and clinical approaches. *Int. J. Hyperth.* 2017, 33, 15–24.
211. Tsitskari, M.; Filippiadis, D.; Kostantos, C.; Palialexis, K.; Zavridis, P.; Kelekis, N.; Brountzos, E. The role of interventional oncology in the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Ann. Gastroenterol.* 2018, 32, 147–155.
212. Hinshaw, J.L.; Lubner, M.G.; Ziemlewicz, T.J.; Lee, F.T.; Brace, C.L. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why? *RadioGraphics* 2014, 34, 1344–1362. 20.
213. Aufranc, V.; Farouil, G.; Abdel-Rehim, M.; Smadja, P.; Tardieu, M.; Aptel, S.; Guibal, A. Percutaneous thermal ablation of primary and secondary lung tumors: Comparison between microwave and radiofrequency ablation. *Diagn. Interv. Imaging* 2019, 100, 781–791.
214. Kodama, H.; Ueshima, E.; Howk, K.; Lee, S.; Erinjeri, J.; Solomon, S.; Srimathveeravalli, G. Temporal evaluation of the microwave ablation zone and comparison of CT and gross sizes during the first month post-ablation in swine lung. *Diagn. Interv. Imaging* 2019, 100, 279–285.
215. Liu, D.; Brace, C.L. CT imaging during microwave ablation: Analysis of spatial and temporal tissue contraction. *Med. Phys.* 2014, 41, 113303.
216. Sommer, C.M.; Sommer, S.A.; Mokry, T.; Gockner, T.; Gnutzmann, D.; Bellemann, N.; Schmitz, A.; Radeleff, B.A.; Kauczor, H.U.; Stampfl, U.; et al. Quantification of Tissue Shrinkage and Dehydration Caused by Microwave Ablation: Experimental Study in Kidneys for the Estimation of Effective Coagulation Volume. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013, 24, 1241–1248.
217. Brace, C.L.; Diaz, T.A.; Hinshaw, J.L.; Lee, F.T. Tissue Contraction Caused by Radiofrequency and Microwave Ablation: A Laboratory Study in Liver and Lung. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2010, 21, 1280–1286.
218. Cornelis, F.; Korenbaum, C.; Ben Ammar, M.; Tavoraro, S.; Nouri-Neuville, M.; Lotz, J. Multimodal image-guided electrochemotherapy of unresectable liver metastasis from renal cell cancer. *Diagn. Interv. Imaging* 2019, 100, 309–311.
219. Netter, F. *ANATOMIA TOY ANΘΡΩΠΟΥ. Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών.* 3 ed. s.l. : ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, 2003.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (PubMed) ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΚΑΙ
ΕΘΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΣΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΕΧΕΙ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΕΙ ΥΛΙΚΟ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ

BJR <https://doi.org/10.1259/bjr.20230383>

Received: 24 April 2023 | Accepted: 16 September 2023 | Published online: 18 October 2023

© 2023 The Authors. Published by the British Institute of Radiology under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>, which permits unrestricted non-commercial reuse, provided the original author and source are credited.

Cite this article as:
Tsochatzis A, Charalampopoulos G, Tzelves L, Velonakis G, Kelekis A, Kelekis N, et al. Percutaneous microwave ablation of hepatic tumors: is there an impact of cirrhotic liver parenchyma upon the volume and short-term assessment of the ablation zone?. *Br J Radiol* (2023) 101259/bjr.20230383.

FULL PAPER

Percutaneous microwave ablation of hepatic tumors: is there an impact of cirrhotic liver parenchyma upon the volume and short-term assessment of the ablation zone?

¹ATHANASIOS TSOCHATZIS, MD, MSc, ¹GEORGE CHARALAMPOPOULOS, ²LAZAROS TZELVES, ¹GEORGE VELONAKIS, ¹ALEXIOS KELEKIS, ¹NIKOLAOS KELEKIS and ¹DIMITRIOS K FILIPPIADIS

¹2nd Department of Radiology, University General Hospital "ATTIKON", Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

²Department of Urology, Uro-Oncology, University College of London Hospitals, NHS Trust, London, United Kingdom

Address correspondence to: Mr Athanasios Tsochatzis
E-mail: thanasis.tsochatzis@hotmail.com

Objective To retrospectively compare and evaluate ablation zone volume and its reduction from baseline to 1month follow-up post-percutaneous microwave ablation (MWA) between healthy and cirrhotic liver parenchyma.

Methods Institutional database research identified 84 patients (118 hepatic tumors) who underwent percutaneous MWA with the same system. Caudal-right lobe ratio was applied to distinguish cirrhotic ($n = 51$) and healthy ($n = 67$) group; ITK-SNAP software was used to quantify ablation zone volume. Long (LAD) and short 1 (SAD-1) and 2 (SAD-2) axis, tumor size diameter (mm) and volume (cm^3) of the ablation zones were evaluated for each treated lesion in both groups at baseline (immediately post-ablation) and at 1month follow-up.

Results There was no significant difference comparing ablation zone volumes at baseline (healthy group: mean ablation volume 14.84cm^3 vs cirrhotic group: mean ablation volume 17.85cm^3 , $p = 0.31$) and 1month post-ablation (healthy group: mean ablation volume 9.15cm^3 vs cirrhotic group: mean ablation volume 11.58cm^3 , $p = 0.24$). When both "healthy" and "cirrhotic" liver group

were evaluated independently, there was a significant difference of ablation volumes reduction (p -value < 0.001) from baseline to 1month follow-up. When both groups were compared based on reduction (35.12 – 38.34%) there was no significant difference in ablation zone volumes (p -value $= 0.77$).

Conclusion Percutaneous MWA results in ablation zones of a comparable volume in both healthy and cirrhotic liver parenchyma. Both cirrhotic and healthy liver parenchyma experience a similar significant reduction of ablation zone volume at 1month post-therapy.

Advances in knowledge statement This study evaluates and compares the volume of the ablation zone after MWA between healthy and cirrhotic liver parenchyma from baseline to 1month follow-up and attempts to identify potential differences. It is the first study to demonstrate significant shrinkage of ablation volumes in healthy livers as compared to cirrhotic livers after 4 weeks of follow-up. The results of this study can help us understand the effect of MWA when applied in different backgrounds of liver parenchyma, which could lead to different treatment planning.

INTRODUCTION

The prevalence of hepatocellular carcinoma (HCC) is presently expanding globally, being the primary reason for mortality in patients with liver cirrhosis.¹ Cirrhosis is the most significant cause for the growth of HCC irrespective of etiology; viral hepatitis and excessive alcohol consumption are the leading risk factors for HCC development worldwide.² On the other hand, several cancers can metastasize to the liver, including colorectal and pancreatic, breast, melanoma, and lung cancer.³ During the past 30 years, there is an increasing number of ablative procedures for the treatment of primary and metastatic hepatic tumors as alternatives to surgical resection and liver transplantation in patients with unresectable cancer or in selected patients with resectable disease.⁴ International guidelines advocate thermal ablation as an effective curative treatment which can be performed either as a standalone therapy or combined with surgical

approaches for treating primary and metastatic liver cancer as long as all disease can be eradicated.⁴⁻⁷

According to the “oven effect” theory, hepatic cirrhosis causes the liver to become more refractive, which in turn allows it to condense energy and therefore create higher temperatures and more homogeneous ablation areas; this “oven effect” theory has been considered a potential reason for superiority of ablation and more specifically RFA for the management of HCC in cirrhotic liver.^{8,9} However, a recent study by Cassinotto et al opposing to the “oven effect” theory clearly showed that RFA produces an ablation zone which is not affected by the presence or not of cirrhotic liver parenchyma.¹⁰ In a previous study, we have focused upon the shape of the ablation zone suggesting that there is no difference between sphericity index of resultant necrotic zones between healthy and cirrhotic liver parenchyma.¹¹ To the best of our knowledge, relevant evidence focusing on volume of ablation zone as well any potential reduction from baseline to 1 month follow-up regarding MWA is lacking.

The aim of the current study is to retrospectively compare and evaluate ablation zone volume post-percutaneous microwave ablation (MWA) between healthy and cirrhotic liver parenchyma; in addition, the current study will evaluate the reduction of the ablation zone volume from baseline to 1 month follow-up and try to identify any potential differences between healthy and cirrhotic liver parenchyma.

METHODS AND MATERIALS

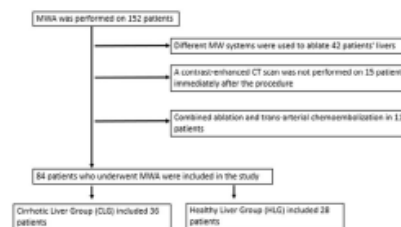
Patient selection

This retrospective observational study included patients with primary and metastatic liver lesions treated with percutaneous microwave ablation from 2019 to 2022. Inclusion criteria included: (1) adults with evidence of primary or metastatic liver disease; the diagnosis was determined either by prior biopsy with histopathological confirmation or imaging using contrast-enhanced axial imaging (CT or MRI); (2) application of the same MWA generator and probe; and (3) absence of combination therapy (ablation, radioembolization or transarterial chemoembolization). Exclusion criteria included uncontrollable primary or metastatic liver disease, non-compliance, uncontrolled INR, systemic or local infection, expected survival <3 months and inability to obtain patient's written informed consent as well as combined therapeutic approaches.

All patients were evaluated and referred for thermal ablation by a multidisciplinary tumor board including surgeon, medical and radiation oncologist and interventional radiologist. During clinical consultation, patients signed a relevant written informed consent form prior to the procedure. This retrospective cohort study received institutional review board approval. The need for written informed consent for this study was waived.

According to the criteria, patient sample included 84 patients with 118 liver lesions who underwent percutaneous microwave ablation (Figure 1). Medical records and CT/MRI findings (including imaging findings relevant to cirrhosis and portal hypertension) were evaluated to group patients according to

Figure 1. An overview of the study's patient selection process. CLG, cirrhotic liver group; HLG, healthy liver group; MWA, microwave ablation.



hepatic lesions developed in cirrhotic liver parenchyma (CLG: cirrhotic liver group) and those developed in healthy liver parenchyma (HLG: healthy liver group).

Image interpretation

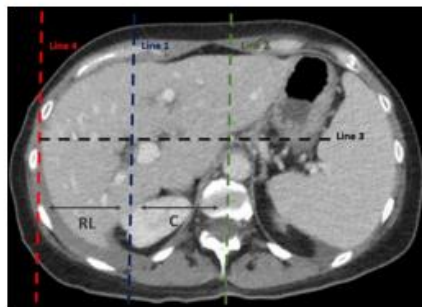
Most commonly, enlargement of the caudate lobe is caused by liver cirrhosis. The caudate-right lobe ratio is an efficient way to distinguish between cirrhotic and non-cirrhotic liver parenchyma; cirrhosis is considered highly specific for a caudate-right lobe ratio greater than 0.65.^{12,13} In the current study, we have applied a measurement of the caudate-right lobe ration similar to the one performed in the study by Harbin et al.¹² A line was drawn imaginatively on the right lateral wall of the portal vein and parallel to the anteroposterior axis of the body. A second line was drawn at the medial margin of the caudate lobe and parallel to the first. A third line was then drawn perpendicular to the other two lines. A fourth line was drawn at the level of the outer edge of the liver and parallel to the first and second lines. The caudate-right ratio is derived from the distance of the first line to the second line and the distance of the first line to the fourth line (Figure 2).^{12,14} According to this approach cirrhotic liver group (CLG) included 36 patients with 51 lesions and healthy liver group (HLG) included 48 patients with 67 lesions.

CT-guided percutaneous microwave ablation

Before the percutaneous ablation treatment, all patients had laboratory tests (including blood cell count, kidney function and coagulation tests) at least 24 h beforehand. The hospital's Infection Department recommended the administration of prophylactic antibiotics 45–60 min before the MWA session and twice within 24 h thereafter (piperacillin sodium + tazobactam sodium 4 + 0.5G).

All ablation sessions were performed under local anesthesia (2% lidocaine hydrochloric on the skin and subcutaneous tissues) and intravenous analgesia (30 min before procedure, 1 g of paracetamol and 100 mg of tramadol diluted in 100 ml of normal saline were administered to treat intraprocedural pain). In all lesions, MWA was performed via a percutaneous approach while local sterility was maintained. Skin entry point was determined by the initial CT scan. The same microwave system (14G Saberwave Nanjing ECO Microwave System Co., Ltd. Nanjing, China) was used in all ablation sessions. Under sequential CT scans, a single microwave probe was inserted into the target lesion. Ablation

Figure 2. Illustration of the liver measurement method on a CT image. Lines 1, 2, 3, and 4 are described in the text; distance C, width of the caudate lobe; distance RL, width of the right lobe.



was performed with a single microwave probe in all lesions analyzed in the current study. As soon as the correct final position of the probe was achieved, ablation session was performed based on the guidelines (time in minutes and energy in watts) provided by the manufacturer. Goal of the ablation session was to completely necrotize the tumor including a safety margin of at least 5 mm and ideally 10 mm all around the target lesion, analogous to a surgical margin.¹⁵ In case it was deemed necessary, microwave probe was repositioned, and an extra ablation session was performed, aiming to create a resultant zone of necrosis with the necessary aforementioned minimal ablative margins. After the MWA treatment, a contrast-enhanced CT scan in arterial and portal venous phases was performed to evaluate the zone of necrosis and any immediate complications. All patients were admitted to the hospital overnight.

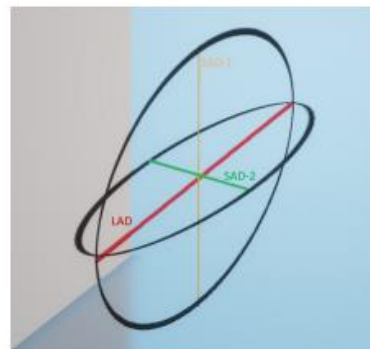
Outcome measures

Long-axis diameter (LAD) of the ablated zones was determined by measuring the length along the probe's pathway. Measurement of short-axis diameters (SAD-1, SAD-2) was performed in two perpendicular axons oriented vertically to long-axis diameters (Figure 3). The open-source software ITK-SNAP (Penn Image Computing and Science Laboratory) was used to quantify the volume of each ablation zone.¹⁶ Using the ITK-SNAP software tool, a graphical user interface is offered for manual or guided semi-automatic segmentation of 3D medical imaging data sets.¹⁷ The analysis was conducted on CT images taken in the portal venous phase, and ITK-SNAP was used to create spherical 3D regions of interest (ROIs) in portal venous liver tissue (Figure 4). An automatic calculation of the volume of the ablation zone was determined by the software following segmentation.

Statistical analysis

Continuous data are presented as mean ($\pm$ standard deviation) or median (interquartile range), according to whether normal distribution was followed or not, respectively. Test for normal distribution was performed using both Shapiro–Wilk statistical test and by visual inspection of Box-plots and histograms. Categorical outcomes are presented as proportions. In case of continuous data where normal distribution was followed, paired *t*-test

Figure 3. An explanation of the MWA zone in a simplified form. There is a perpendicular relationship between the SAD-1, -2 and the LAD. LAD, long-axis diameter; MWA, microwave ablation; SAD, short-axis diameter.



were used for comparison, while in case of non-normally distributed data, non-parametric test was used. More specifically, when two groups were compared, Mann–Whitney *U* test was used, while in case of more than two groups, Kruskal–Wallis test was utilized. If statistical significance was detected in Kruskal–Wallis test, pairwise comparisons were performed among all groups in order to detect significant differences. Spearman correlation was used in order to assess the potential relationships between continuous outcomes. Multiple linear regression analysis was used for the main outcome (immediate ablated volume), after proper log transformation of data to comply with required principles of regression analysis. Statistically significant data were assessed after proper transformations for non-logarithmic data. Statistical significance was set at $p = 0.05$. All statistical analyses were performed using R (R statistical software, Vienna, Austria).

RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the patients and lesions are included in Table 1. Both groups were similar on terms of patients' age (66.3 years in HLG vs 68.5 years in CLG, $p = 0.34$) and mean diameter of the treated tumors (2.185 cm

Figure 4. An example of the ITK-SNAP user interface after liver tumor segmentation is shown. The image shows three orthogonal slices through the CT scan, with segmentation labeled in color. In the lower left quadrant of the screen, a 3D rendering of the segmentation appears. 3D, three-dimensional.

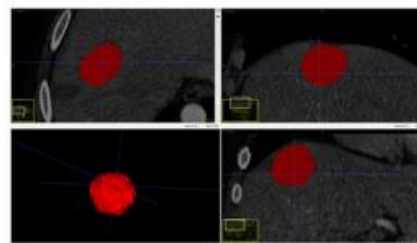


Table 1. Comparison of baseline characteristics and ablation parameters between healthy and cirrhotic liver

Outcome	Healthy liver (n = 67)	Cirrhotic liver (n = 51)	p-value
Gender (M/F)	45/22	42/9	<0.001
Age (years)	66.3 (43-84)	68.5 (49-87)	0.34
Tumor size (mm) ^a	21.85 ± 8.3	24.82 ± 10.7	0.10
Ablation volume immediate (cm ³)	14.84 (2.2-52.7)	17.85 (2.8-74.1)	0.31
Ablation volume post-1 month (cm ³)	9.15 (0.8-37.9)	11.58 (1-60.9)	0.24
Ablation zone LAD (mm) ^a	40.21 ± 12.1	41.45 ± 13	0.47
Ablation zone SAD1 (mm)	28.00 (11-46)	28.00 (13-46)	0.44
Ablation zone SAD2 (mm)	27.00 (12-48)	29.00 (17-48)	0.30
1 month ablation zone LAD (mm)	34.00 (15-58)	35.00 (16-62)	0.40
1 month ablation zone SAD1 (mm) ^a	24.37 ± 10.7	25.55 ± 9.2	0.43
1 month ablation zone SAD2 (mm)	23.00 (11-44)	25.00 (11-45)	0.19
MWA protocol (A/B/C/D/E/F/G)	14/17/12/16/6/11	12/10/0/5/13/3/8	0.55

LAD, long axis diameter; M/F, male/female; MWA, microwave ablation; SAD1, short axis diameter 1; SAD2, short axis diameter 2; n, sample size. MWA protocols: A = 40 watt/5 min; B = 40 watt/10 min; C = 60 watt/3 min; D = 60 watt/5 min; E = 60 watt/10 min; F = 100 watt/5 min; G = 100 watt/10 min.

^aContinuous outcomes are presented as means (standard deviation - SD) and compared using *t*-test; all other outcomes are presented as medians (range) and compared using Mann-Whitney *U* test.

in HLG vs 2.482 in CLG, $p = 0.10$). Significantly more female patients were included in the HLG ($n = 22$) rather than in the CLG ($n = 9$), ($p < 0.001$). Cancer histologies in "healthy liver" group included: colorectal cancer [45/67 (67.16%)], non-small cell lung carcinoma [8/67 (11.94%)], intrahepatic cholangiocarcinoma [1/67 (1.49%)], breast [8/67 (11.94%)], pancreatic [3/67 (4.48%)] and gastric adenocarcinoma [2/67 (2.99%)]. Cancer histologies in "cirrhotic liver" group included: hepatocellular carcinoma [30/51 (58.82%)], colorectal cancer [13/51 (25.49%)], breast [3/51 (5.88%)], non-small cell lung carcinoma [2/51 (3.92%)], pancreatic [2/51 (3.92%)] and gastric adenocarcinoma [1/51 (1.96%)].

In the HLG, immediately post-ablation mean LAD was 40.21 mm, SAD1 was 28.00 mm and SAD2 27.00 mm; in the CLG, mean LAD was 41.45 mm, SAD1 was 28.00 mm and SAD2 29.00 mm. There was no significant difference comparing these diameters between "healthy" and "cirrhotic" liver group at baseline ($p = 0.47$, $p = 0.44$ and $p = 0.30$ respectively). Similarly at 1 month post-ablation in the HLG, LAD was 34.00 mm, SAD1 was 24.37 mm and SAD2 23.00 mm; in the CLG, mean LAD was 35.00 mm, SAD1 was 25.55 mm and SAD 25.00 mm. Once again, there was no significant difference comparing these diameters between "healthy" and "cirrhotic" liver group at baseline ($p = 0.40$, $p = 0.43$ and $p = 0.19$ respectively).

Based on patients' stratification according to C/RL ratio, there was no significant difference comparing ablation zone volumes at baseline between "healthy" (mean ablation volume 14.84 cm³) and "cirrhotic" (mean ablation volume 17.85 cm³) liver group, (p -value = 0.31). Furthermore, there was no significant difference comparing ablation zone volumes at 1 month follow-up between

"healthy" (mean ablation volume 9.15 cm³) and "cirrhotic" (mean ablation volume 11.58 cm³), (p -value = 0.24) liver group (Figure 5).

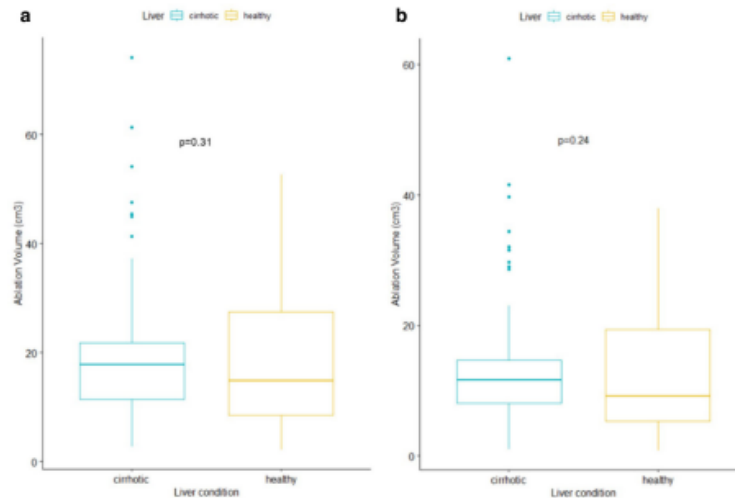
When both liver groups were evaluated independently, there was a significant difference of ablation volumes reduction (p -value < 0.001) from baseline to 1 month follow-up (Figure 6). Ablation zone volume in HLG reduced from a mean volume of 14.84–9.15 cm³ representing a 38.34% reduction whilst ablation zone volume in CLG reduced from a mean volume of 17.85–11.58 cm³ representing a 35.12% reduction (p -value < 0.001). When both groups were compared based on this reduction rate, there was no significant difference in ablation zone volumes (p -value = 0.77).

Table 1 shows the watt and duration values for each MWA protocol applied in each group. There was no significant difference between "healthy" and "cirrhotic" liver group at baseline (p -value = 0.55) and at 1 month follow-up (p -value = 0.45) for each of the seven ablation protocols applied in the current study.

DISCUSSION

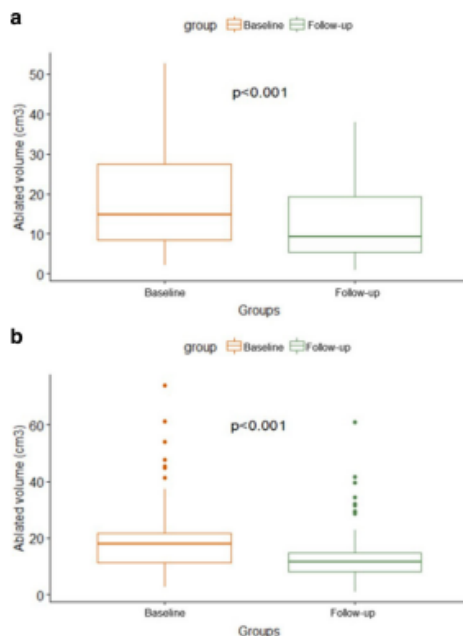
The present study adds to the growing number of studies showing that volume of ablation zone is comparable when treating tumors developed in cirrhotic or healthy liver parenchyma.^{10,11} In the present study, applied ablation protocols and resultant ablation zone's volume both in baseline and at 1 month follow-up were similar between "healthy" and "cirrhotic" liver groups. Knowing that expected volume of the necrosis is not related to presence or absence of cirrhosis is of utmost importance for a safe and efficacious ablation of hepatic tumors. Current study provides data which are in agreement with those published by Cassinoto et al reporting that volume of necrosis is not affected by presence

Figure 5. Box plots. (a) Healthy vs cirrhotic liver regarding immediate ablation volume, (b) Healthy vs cirrhotic liver regarding follow-up ablation volume.



or absence of cirrhosis in the hepatic parenchyma.¹⁰ These data indirectly support that ablation is a universal solution for liver parenchyma regardless of cirrhosis or not.

Figure 6. Combined comparison. (a) Healthy liver baseline and follow-up, (b) cirrhotic liver baseline and follow-up.



According to the results of the present study in the 1 month follow-up, there is significant reduction in the volume of the ablation zone in both “healthy” and “cirrhotic” liver groups. This volume reduction clearly has an impact upon assessment of safety margins. Therefore, it should be considered, that 1 month post-MWA, there is a more than one-third loss of ablation volume in both parenchymal types (38.34% in healthy and 35.12% in cirrhotic liver parenchyma). Thus, considering this 1 month reduction of the ablation zone’s volume, from technical point of view, whenever it is feasible, the target for immediate post-ablation safety margins should be a minimum of 7.5–8 mm and ideally 10 mm. The optimal assessment of the ablation zone is of paramount importance and volumetric assessment of the periablation safety margin can be used as an intraprocedural tool to evaluate local treatment success.¹⁸

Regarding the shape of the ablation zone on 1 month follow-up, this tends to become significant more ellipsoid in healthy, while remains more or less the same in cirrhotic liver (most probably because the resultant tissue shrinkage during liver ablation is affected by both the type and the acquisition of ablated tissue), this has no effect upon the actual volume itself.^{19–21}

The retrospective design of the present study is one of its several limitations, which could introduce selection and results’ biases. From technical point of view, relocation of the microwave probe and re-ablation could alter the shape and increase the volume of the necrotic zone. Moreover, only a small segment of all possible power and time combination settings and microwave products have been evaluated in the present study. Finally, alternative ablative technologies have not been evaluated.²²

In conclusion, findings of the present study indicate that percutaneous MWA results in ablation zones of a comparable volume in both healthy and cirrhotic liver parenchyma lesions. Although these ablation zones' volumes significantly reduce at 1 month follow-up (when compared to baseline), reduction percentage is similar in both healthy and cirrhotic liver parenchyma.

ACKNOWLEDGMENTS

This study has been presented as a poster exhibit in SIO 2023.

PATIENT CONSENT

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. Consent for publication was obtained for every individual person's data included in the study.

ETHICS APPROVAL

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

REFERENCES

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; **127**: 2893–2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
2. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; **3**: 41–53. <https://doi.org/10.2147/JHC.S61146>
3. Tsilimigras DI, Brodt P, Clavien P-A, Muschel RJ, D'Angelica MI, Endo I, et al. Liver metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2021; **7**: 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00261-6>
4. Crocetti L, de Baère T, Pereira PL, Tarantino FP. CIRSE standards of practice on thermal ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; **43**: 951–62. <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02471-z>
5. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma—United States 2001–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; **59**: 517–20.
6. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2018; **68**: 723–50. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>
7. National Comprehensive Cancer Network. *Colon cancer (Version 1.2020)* Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (accessed 21 Jan 2020)
8. Ahmed M, Liu Z, Afzal KS, Weeks D, Lobo SM, Kruskal JB, et al. Radiofrequency ablation: effect of surrounding tissue composition on coagulation necrosis in a canine tumor model. *Radiology* 2004; **230**: 761–67. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303021801>
9. Terraz S, Constantine C, Majno PE, Spahr L, Mentha G, Becker CD. Image-guided Multipolar radiofrequency ablation of liver tumours: initial clinical results. *Eur Radiol* 2007; **17**: 2253–61. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0626-x>
10. Cassinotto C, Denys A, Gay F, Duran R, Hocquet A, Piron L, et al. Radiofrequency ablation of liver tumors: no difference in the ablation zone volume between Cirrhotic and healthy liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; **41**: 905–11. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-1898-z>
11. Tsochatzis A, Mazioti A, Iliadis G, Velonakis G, Efthymiou E, Kelekis A, et al. Percutaneous Microwave ablation of liver lesions: differences on the Sphericity index of the ablation zone between Cirrhotic and healthy liver parenchyma. *Diagnostics (Basel)* 2021; **11**(4): 655. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040655>
12. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: A radiological and pathological analysis. *Radiology* 1980; **135**: 273–83. <https://doi.org/10.1148/radiology.135.2.7367613>
13. Haliloglu N, Ozkavukcu E, Erden A. Are caudate-right lobe ratio and splenic size correlated with the MELD score in cirrhotic patients? *Clin Imaging* 2013; **37**: 526–29. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.09.014>
14. Awaya H, Mitchell DG, Kamishima T, Holland G, Ito K, Matsumoto T. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio. *Radiology* 2002; **224**: 769–74. <https://doi.org/10.1148/radiol.2243011495>
15. Puijk RS, Ahmed M, Adam A, Arai Y, Arellano R, de Baère T, et al. Consensus guidelines for the definition of time-to-event end points in image-guided tumor ablation: results of the SIO and DATECAN initiative. *Radiology* 2021; **301**: 533–40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203715>
16. Safi A-F, Kauke M, Grandoch A, Nickenig H-J, Zöllner JE, Kreppel M. Volumetric analysis of 700 Mandibular Condyles based upon cone beam computed tomography. *J Craniofac Surg* 2018; **29**: 506–9. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004136>
17. Yushkevich PA, Pashchinskiy A, Oguz I, Mohan S, Schmitt JE, Stein JM, et al. User-guided Segmentation of multi-modality medical imaging Datasets with ITK-SNAP. *Neuroinformatics* 2019; **17**: 83–102. <https://doi.org/10.1007/s12021-018-9385-x>
18. Laimer G, Jaschke N, Schullian P, Putzer D, Eberle G, Solbiati M, et al. Volumetric assessment of the Periablational safety margin after thermal ablation of colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2021; **31**: 6489–99. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07579-x>
19. Liu D, Brace CL. CT imaging during Microwave ablation: analysis of spatial and temporal tissue contraction. *Med Phys* 2014; **41**(11): 113303. <https://doi.org/10.1118/1.4897381>
20. Sommer CM, Sommer SA, Mokry T, Gockner T, Gnatzmann D, Bellemann N, et al. Quantification of tissue shrinkage and dehydration caused by Microwave ablation: experimental study in kidneys for the estimation of effective coagulation volume. *J Vasc Interv Radiol* 2013; **24**: 1241–48. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.04.008>
21. Brace CL, Diaz TA, Hinshaw JL, Lee FT. Tissue contraction caused by radiofrequency and Microwave ablation: A laboratory study in liver and lung. *J Vasc Interv Radiol* 2010; **21**: 1280–86. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.02.038>
22. Cornelis FH, Korenbaum C, Ben Ammar M, Tavoraro S, Nouri-Neuville M, Lotz JP. Multimodal image-guided Electrochemotherapy of Unresectable liver metastasis from renal cell cancer. *Diagn Interv Imaging* 2019; **100**: 309–11. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2019.01.001>

Article

Percutaneous Microwave Ablation of Liver Lesions: Differences on the Sphericity Index of the Ablation Zone between Cirrhotic and Healthy Liver Parenchyma

Athanasios Tsochatzis, Argyro Mazioti , Georgios Iliadis, Georgios Velonakis , Evgenia Efthymiou, Alexis Kelekis , Nikolaos Kelekis and Dimitrios Filippiadis 

2nd Department of Radiology, Medical School, University General Hospital “ATTIKON”, National and Kapodistrian University of Athens, 15122 Athens, Greece; thanasis.tsochatzis@hotmail.com (A.T.); argyromazioti@yahoo.gr (A.M.); georgeiliadis@hotmail.co.uk (G.I.); giorvelonakis@gmail.com (G.V.); efthymioevgenia@gmail.com (E.E.); akelekis@med.uoa.gr (A.K.); kelnik@med.uoa.gr (N.K.)

* Correspondence: dfilippiadis@yahoo.gr; Tel.: +30-210-5831-832; Fax: +30-2105-326-418



Citation: Tsochatzis, A.; Mazioti, A.; Iliadis, G.; Velonakis, G.; Efthymiou, E.; Kelekis, A.; Kelekis, N.; Filippiadis, D. Percutaneous Microwave Ablation of Liver Lesions: Differences on the Sphericity Index of the Ablation Zone between Cirrhotic and Healthy Liver Parenchyma. *Diagnostics* **2021**, *11*, 655. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040655>

Academic Editor: Jean-Francois H. Geschwind

Received: 20 March 2021

Accepted: 30 March 2021

Published: 5 April 2021

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: To compare different parameters of the sphericity index of the ablation zone following microwave ablation (MWA) on cirrhotic- and healthy-liver parenchyma in a series of patients treated with the same MWA system. Institutional database research identified 46 patients (77 lesions) who underwent MWA. “Cirrhotic liver group” (CLG) included 35 hepatocellular carcinoma lesions; “healthy liver group” (HLG) included 42 metastatic lesions. The long axis (LAD), short axis 1 (SAD-1) and 2 (SAD-2), the mean SAD-1 and SAD-2 (mSAD) diameter (in mm) and the mean sphericity (mSPH) index of the ablation zones were evaluated for each treated lesion in both groups from baseline to follow-up. A mixed model analysis of variance reported significant main effect of group on SAD-1 ($p = 0.023$), SAD-2 ($p = 0.010$) and mSAD ($p = 0.010$), with HLG showing lower values compared to CLG. No differences were detected on the LAD ($p = 0.089$; $d = 0.45$), and mSPH ($p = 0.148$, $d = 0.40$) between the two groups. However, a significant main effect of time was found on LAD ($p < 0.001$), SAD-1 ($p < 0.001$), SAD-2 ($p < 0.001$) and mSAD ($p < 0.001$), with decreased values in all indices at follow-up compared to baseline. A significant group by time interaction was observed on mSPH ($p = 0.044$); HLG had significantly lower mSPH at follow-up where CLG did not show any significant change. Our findings indicate that although in cirrhotic liver short axis diameter of the MWA zone seems to be significantly longer, this has no effect on the sphericity index which showed no significant difference between cirrhotic vs. healthy liver lesions. On the contrary, on one month follow-up ablation zones tend to become significant more ellipsoid in healthy whilst remains stable in cirrhotic liver.

Keywords: microwave ablation; liver; fibrosis; cirrhosis

1. Introduction

Percutaneous imaging-guided MWA is an increasingly applied technique for the treatment of malignant liver tumors, achieving high local tumor control rates in both primary and secondary lesions irrespective of the target’s histology [1–3]. MWA systems have been industrialized and considered as another option to conventional Radiofrequency (RF)-based platforms. Advantages of the MWA systems include the aptitude to reach higher temperatures and greater ablation zones in less time, with less heat sink effect when compared to RF ablation [4–6]. When compared to other heat based ablation techniques, microwaves are more effective in tissues with high blood circulation or near vascular structures with resultant ablation zones being relatively unvarying in shape and size and more predictable in extension [7,8].

Presence of hepatic cirrhosis (especially severe one) may affect clinical practice for image-guided percutaneous MWA in liver lesions minimizing the safety margins up to

5 mm [9]. In addition the “oven effect” theory proposed by Liu et al. supports that the increased heating efficacy for tumors surrounded by a cirrhotic liver is attributed to the fibrotic changes that cause the liver to act as a refractive tissue which condensates energy [10]. According to the “oven effect” theory, one might assume that higher amounts of energy deposition would be required in the healthy versus the cirrhotic liver parenchyma in order to create a similar ablation zone. Cassinoto et al. in a recent study clearly proved that in contradiction to “oven effect” theory, the size of the ablation zone following radiofrequency ablation is independent of the presence or absence of cirrhosis [11].

As far as sphericity of the MWA zone is concerned, Hoffmann et al. have concluded that different microwave antennas result in different sphericity indexes. Systems with multiple antennae seem to produce a more spherical ablation zone on the expense of higher session cost and duration as well as of higher potential complication rates due to the additional penetrations of the hepatic capsule that might lead to a higher risk of bleeding [12]. In a more recent study by Cazzato et al., the authors conclude that simultaneous multi-antennae MWA in the liver results in nearly spherical ablation zones [13]. However, the study by Hoffmann et al. was an experimental one in ex vivo bovine liver and there was no comparison between cirrhotic and healthy liver parenchyma [12]. Similarly in the Cazzato et al. study there was no evaluation of any potential effect of the cirrhotic parenchyma upon the sphericity of the ablation zone [13].

The aim of the present study was to compare different parameters of the sphericity index of the ablation zone following MWA on cirrhotic- and healthy-liver parenchyma in a series of patients treated with the same MWA system.

2. Materials and Methods

2.1. Patient Selection and Evaluation

Institutional database research over a three-year period from 2016 to 2019 identified 81 patients who underwent percutaneous microwave ablation of a hepatic lesion. Inclusion criteria for the present study were: (1) age ≥ 18 years with primary or metastatic liver disease confirmed either by prior biopsy with a histopathological diagnosis or through imaging [a combination of with or without contrast-enhanced ultrasound (US), contrast-enhanced computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI)], (2) MWA using the same system (antenna and generator), (3) lack of a combined therapy such as ablation and trans-arterial chemoembolization (conventional or with drug eluting beads), (4) baseline contrast-enhanced CT or MRI scan of less than one month available and (5) immediate and at 1 month post-ablation contrast-enhanced CT scan. Based on the aforementioned inclusion criteria, 46 patients (mean age 66.49 ± 9.90 years) who underwent percutaneous microwave ablation of 77 liver lesions were eligible for the study. The remaining 35 patients were excluded due to ablation session using a different microwave system (21/35), lack of immediate post-ablation contrast-enhanced CT scan (8/35) and combining ablation to trans-arterial chemoembolization (6/35) (Figure 1).

All patients were selected for microwave ablation by a multidisciplinary team of medical, radiation, surgical and interventional oncologists. The patients were fully informed about the procedure, the possible complications and the surgical and medical alternatives available; informed written consent for the ablation was obtained from all patients. Patients were divided into those with hepatocellular cancer lesions developed in cirrhotic liver [cirrhotic liver group (CLG)] and those with hepatic metastases developed on a healthy liver [healthy liver group (HLG)] based on medical record and imaging findings on CT (including signs of cirrhosis and portal hypertension). Each patient underwent laboratory tests (including renal function and coagulation tests) at least 24 h prior to the percutaneous ablation session.

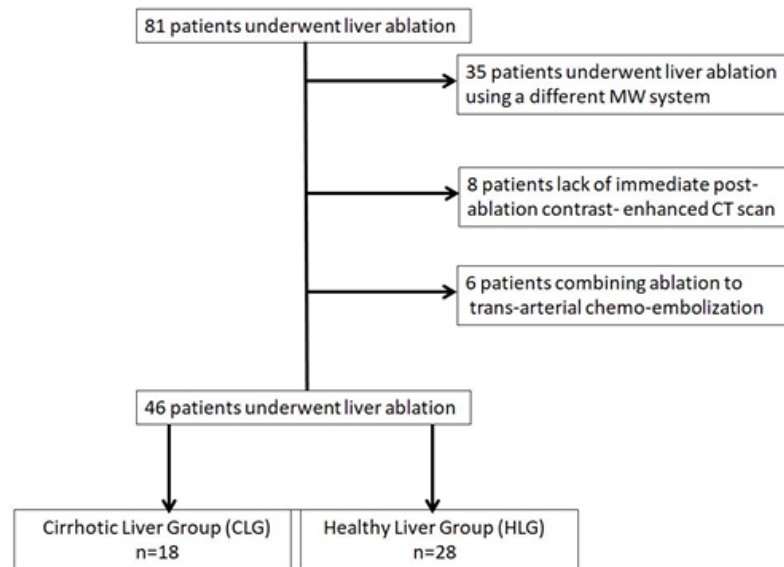


Figure 1. Flow diagram of patient selection for the study.

2.2. Percutaneous MW Ablation Procedure

According to the guidelines of the hospital's Infection Department prophylactic antibiotic was intravenously administered 45–60 min before MWA session and repeated twice over 24 h. A single operator with 12 years of experience performed all ablation sessions. Microwave ablation was always performed in an inpatient setting under local anesthesia (10cc of 2% Lidocaine Hydrochloric on skin and subcutaneous tissues) and intravenous analgesia (1 gr paracetamol and 100 mg of tramadol diluted in 100 mL of normal saline were administered during the procedure) [14]. Under local sterility, microwave ablation was performed with percutaneous approach in all lesions. Post the initial CT scan, skin entry point was selected. All treatments were performed using the same MWA equipment (16G microwave antenna, HS AMICA, HS HOSPITAL SERVICE SpA, Rome, Italy). The microwave antenna was inserted in the lesion of interest through sequential CT scans. In all lesions included in the present study ablation was performed using a single microwave antenna (Figures 2 and 3). Once in the correct location, the ablation session was set up and performed according to the coagulation charts provided by the manufacturer in consideration of the tumor size and location and the desired safety margin. Whenever deemed necessary, the microwave antenna was re-positioned and a second ablation session was performed, so as to ensure that the final ablation completely encompassed both the target tumor and an annular safety zone around it minimum 5 mm thick. CT scan evaluated any potential immediate complications at the end of the MWA treatment. All patients were hospitalized overnight.

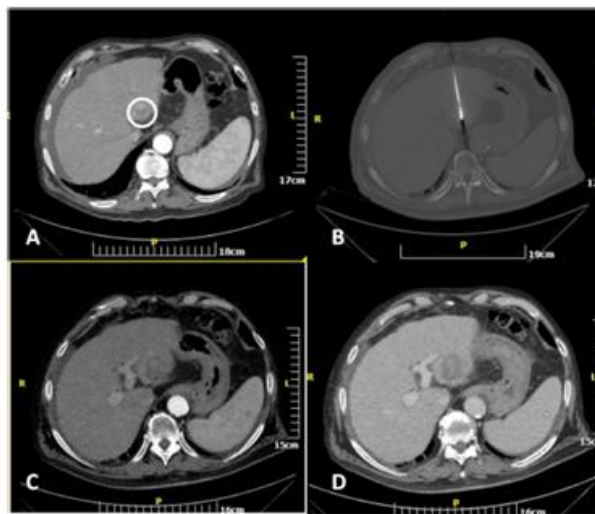


Figure 2. CT scan of an 82-year-old man showing a hepatocellular cancer lesion. Enhanced transverse (A) CT image illustrates the lesion (white circle). Transverse CT image (B) illustrating the microwave antenna at the lesion level. Transverse CT images in arterial (C) and portal venous (D) phases illustrating the ablation zone.

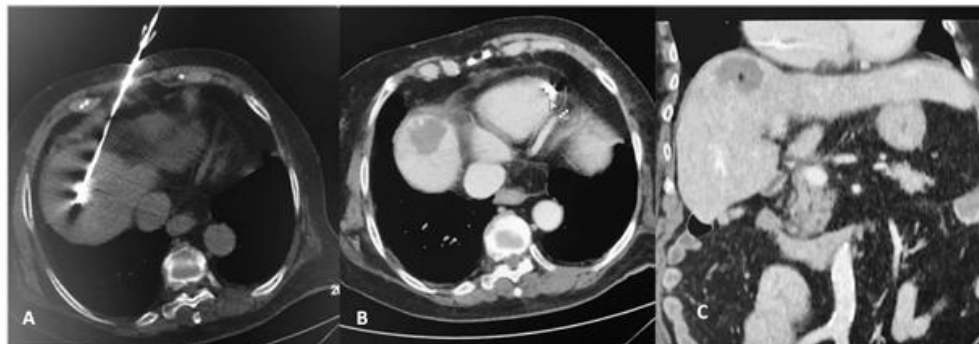


Figure 3. CT scan of an 83-year-old female patient with a solitary colorectal cancer metastatic lesion at hepatic segment VIII. CT axial reconstruction (A) illustrating the microwave antenna at the lesion level. Transverse CT image in arterial (B) and coronal reconstruction at portal venous phase (C) illustrating the ablation zone.

2.3. Outcome Measures

CT (contrast enhanced-in arterial and portal venous phase of enhancement) assessed both the ablation zone size and the potential immediate complications at the end of the ablation treatment. MRI was used at 1, 3 and 6 months for follow-up. The ablated zones were measured lengthwise the antenna pathway, and the diameter of this level of the zone was determined as the long-axis diameter (LAD). The short-axis diameters (SAD-1, SAD-2) were orientated vertical to the long-axis diameter and were measured in two perpendicular axons. (Figure 4). The mean sphericity (mSPH) of the ablation zone was calculated by the ratio among mean short-axis diameter [$mSAD = (SAD-1 + SAD-2)/2$] and long-axis diameter (LAD), as follows: $mSPH = (SAD-1 + SAD-2) / 2LAD$. A ratio 1 marks a sphere [10].

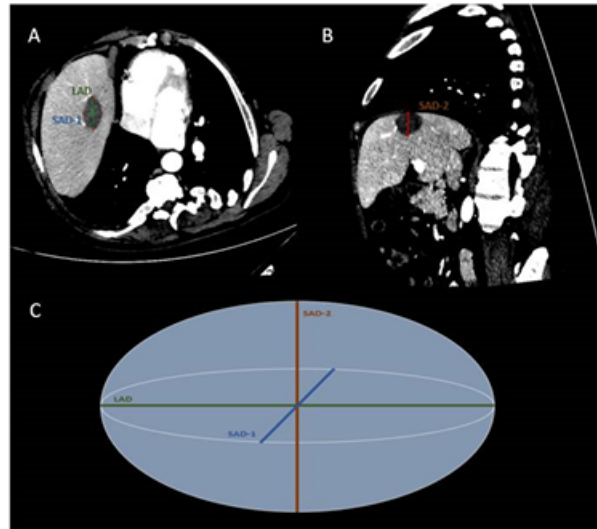


Figure 4. CT scan of a 54-year-old man showing a colorectal cancer metastasis in liver segment VIII post microwave ablation (MWA). Enhanced transverse (A) and parasagittal (B) CT images. Simplified scheme of MWA zone (C). The short-axis diameters (SAD-1,-2) are orientated perpendicular to the long-axis diameter (LAD).

2.4. Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviations while categorical variables were expressed as absolute values. Comparisons between HLG and CLG on age and the number of MWA applications were conducted using t-test for independent samples. Comparisons between HLG and CLG on gender and MWA protocol were conducted using χ^2 test. To evaluate differences from baseline to follow-up on LAD, SAD-1, SAD-2, mSAD and mSPH, a 2×2 (group by time) mixed model analysis of variance (mixed model ANOVA) was conducted (with group as the between-group factor and time as the within-group factor), including gender as covariate (due to significant differences on gender distribution between HLG and CLG). Significant main effects for group and time were followed by independent and dependent t-tests, respectively. Statistically significant group by time interactions were further explored using pairwise comparisons. The statistical threshold was set at $p < 0.05$, with Bonferroni correction for multiple comparisons. All analyses were conducted with IBM SPSS v. 20.

3. Results

Demographic and clinical data of patients and lesions included in the present study are presented in Table 1. Neoplastic substrate in HLG included: colorectal carcinoma [29/42 (69.05%)], breast adenocarcinoma [5/42 (11.9%)], lung adenocarcinoma [5/42 (11.9%)], pancreatic adenocarcinoma [1/42 (2.38%)], gastric adenocarcinoma [1/42 (2.38%)] and mass-forming cholangiocarcinoma [1/42 (2.38%)]. Details regarding the specific MWA protocol applied in each group by means of watt and duration, as well as the number of applications are shown in Table 1. There were no significant differences in MWA protocol ($p = 0.253$) and MWA applications between HLG and CLG ($p = 0.286$).

Table 1. Demographic and clinical data of the selected patients and lesion after MWA.

Data	Total Group	HLG	CLG	p-Value
Patients (n)	46	28	18	-
Lesions (n)	77	42	35	-
Age (yrs)	66.49 ± 9.90	66.90 ± 9.47	66.00 ± 10.50	0.692
Gender (M/F)	54/23 (70.1/29.9)	22/20 (52.4/47.6)	32/3 (91.4/8.6)	<0.001
MWA protocol (A/B/C/D/E/F/G)	22/23/1/3/25/1/2 (28.57/29.87/1.30/ 3.90/32.47/1.30/2.60)	15/9/1/1/13/1/2 (35.71/21.43/2.38/ 2.38/30.95/2.38/4.76)	7/14/0/2/12/0/0 (20.00/40.00/0.00/ 5.71/34.29/0.00/0.00)	0.253
MWA applications	1.36 ± 0.48	1.31 ± 0.48	1.43 ± 0.50	0.286
Tumor diameter (mm)	24.18 ± 9.99	20.67 ± 8.84	28.40 ± 9.75	<0.001

Note. MWA = microwave ablation; HLG = healthy liver group; CLG = cirrhotic liver group; n = number; yrs = years; M/F = male/female. Age is expressed as mean ± standard deviation. Qualitative variables (gender, MWA protocol) are presented as proportions (percentages). Patients, lesions and gender are expressed as absolute frequencies. MWA protocol categories include: A = 40 watt/5 min; B = 40 watt/10 min; C = 60 watt/3 min; D = 60 watt/5 min; E = 60 watt/10 min; F = 100 watt/5 min; G = 100 watt/10 min.

Ablation Zone Parameters

A significant main effect of group was found on SAD-1 ($F_{1,74} = 5.416$, $p = 0.023$), SAD-2 ($F_{1,74} = 6.896$, $p = 0.010$) and mSAD ($F_{1,74} = 6.943$, $p = 0.010$) (Table 2). HLG showed lower SAD-1 ($p_{corr} = 0.023$), SAD-2 ($p_{corr} = 0.010$) and mSAD ($p_{corr} = 0.010$) compared to CLG (Figure 5). A significant main effect of time was also found on LAD ($F_{1,74} = 31.815$, $p < 0.001$), SAD-1 ($F_{1,74} = 25.064$, $p < 0.001$), SAD-2 ($F_{1,74} = 16.807$, $p < 0.001$), mSAD ($F_{1,74} = 27.376$, $p < 0.001$) (Table 2). Paired samples t-tests with Bonferroni correction showed decreased values in all indices at follow-up compared to baseline ($p_{corr} < 0.001$) (Figure 6). A significant group by time interaction was also found on mSPH ($F_{1,74} = 4.211$, $p = 0.044$, Wilk's lambda = 0.946). Pairwise comparisons were further examined. HLG had significantly lower mSPH at follow-up ($p_{corr} = 0.001$) where CLG did not show any significant change ($p_{corr} > 0.05$) (Figure 7).

Table 2. Ablation zone diameter (in mm) and sphericity index for HLG and CLG.

Ablation Zone Parameters	HLG (n = 42)		CLG (n = 35)		Main Effects and Interactions		
	Baseline	Follow-Up	Baseline	Follow-Up	Group	Time	Group by Time
LAD	38.76 ± 10.24 (19–60)	34.31 ± 9.80 (15–55)	42.37 ± 8.08 (28–66)	37.29 ± 7.70 (23–62)	$F = 2.905$, $p = 0.092$	$F = 31.815$, $p < 0.001$	$F = 2.779$, $p = 0.100$
SAD-1	26.67 ± 8.41 (11–46)	22.69 ± 7.80 (7–40)	30.03 ± 7.75 (14–45)	26.29 ± 7.58 (12–42)	$F = 5.416$, $p = 0.023$	$F = 25.067$, $p < 0.001$	$F = 0.029$, $p = 0.864$
SAD-2	27.69 ± 8.78 (12–45)	23.76 ± 8.32 (11–40)	31.86 ± 8.02 (17–48)	27.80 ± 7.07 (14–45)	$F = 6.896$, $p = 0.010$	$F = 16.807$, $p < 0.001$	$F = 0.182$, $p = 0.671$
mSAD	27.18 ± 8.26 (13.50–45.50)	23.23 ± 7.73 (11.00–39.50)	30.94 ± 7.14 (17–46.50)	27.04 ± 6.74 (15–43.50)	$F = 6.943$, $p = 0.010$	$F = 27.376$, $p < 0.001$	$F = 0.038$, $p = 0.846$
mSPH	0.71 ± 0.13 (0.39–1.00)	0.68 ± 0.13 (0.36–0.94)	0.74 ± 0.13 (0.46–1.00)	0.73 ± 0.15 (0.43–0.98)	$F = 3.311$, $p = 0.073$	$F = 1.214$, $p = 0.274$	$F = 4.211$, $p = 0.044$

Note. HLG = healthy liver group; CLG = cirrhotic liver group; mm = millimeters; LAD = long axis diameter; SAD = short axis diameter; mSAD = mean SAD-1 and SAD-2; mSPH = mean sphericity. Ablation zone parameters for the CLG and HLG are presented as mean ± standard deviation [min-max]. Main effects and interactions were tested in a 2×2 mixed model ANOVA (group by time), controlling for gender. Significant main effects and interactions ($p < 0.05$) are presented in bold.

Table 1. Demographic and clinical data of the selected patients and lesion after MWA.

Data	Total Group	HLG	CLG	p-Value
Patients (n)	46	28	18	-
Lesions (n)	77	42	35	-
Age (yrs)	66.49 ± 9.90	66.90 ± 9.47	66.00 ± 10.50	0.692
Gender (M/F)	54/23 (70.1/29.9)	22/20 (52.4/47.6)	32/3 (91.4/8.6)	<0.001
MWA protocol (A/B/C/D/E/F/G)	22/23/1/3/25/1/2 (28.57/29.87/1.30/ 3.90/32.47/1.30/2.60)	15/9/1/1/13/1/2 (35.71/21.43/2.38/ 2.38/30.95/2.38/4.76)	7/14/0/2/12/0/0 (20.00/40.00/0.00/ 5.71/34.29/0.00/0.00)	0.253
MWA applications	1.36 ± 0.48	1.31 ± 0.48	1.43 ± 0.50	0.286
Tumor diameter (mm)	24.18 ± 9.99	20.67 ± 8.84	28.40 ± 9.75	<0.001

Note. MWA = microwave ablation; HLG = healthy liver group; CLG = cirrhotic liver group; n = number; yrs = years; M/F = male/female. Age is expressed as mean ± standard deviation. Qualitative variables (gender, MWA protocol) are presented as proportions (percentages). Patients, lesions and gender are expressed as absolute frequencies. MWA protocol categories include: A = 40 watt/5 min; B = 40 watt/10 min; C = 60 watt/3 min; D = 60 watt/5 min; E = 60 watt/10 min; F = 100 watt/5 min; G = 100 watt/10 min.

Ablation Zone Parameters

A significant main effect of group was found on SAD-1 ($F_{1,74} = 5.416$, $p = 0.023$), SAD-2 ($F_{1,74} = 6.896$, $p = 0.010$) and mSAD ($F_{1,74} = 6.943$, $p = 0.010$) (Table 2). HLG showed lower SAD-1 ($p_{corr} = 0.023$), SAD-2 ($p_{corr} = 0.010$) and mSAD ($p_{corr} = 0.010$) compared to CLG (Figure 5). A significant main effect of time was also found on LAD ($F_{1,74} = 31.815$, $p < 0.001$), SAD-1 ($F_{1,74} = 25.064$, $p < 0.001$), SAD-2 ($F_{1,74} = 16.807$, $p < 0.001$), mSAD ($F_{1,74} = 27.376$, $p < 0.001$) (Table 2). Paired samples t-tests with Bonferroni correction showed decreased values in all indices at follow-up compared to baseline ($p_{corr} < 0.001$) (Figure 6). A significant group by time interaction was also found on mSPH ($F_{1,74} = 4.211$, $p = 0.044$, Wilk's lambda = 0.946). Pairwise comparisons were further examined. HLG had significantly lower mSPH at follow-up ($p_{corr} = 0.001$) where CLG did not show any significant change ($p_{corr} > 0.05$) (Figure 7).

Table 2. Ablation zone diameter (in mm) and sphericity index for HLG and CLG.

Ablation Zone Parameters	HLG (n = 42)		CLG (n = 35)		Main Effects and Interactions		
	Baseline	Follow-Up	Baseline	Follow-Up	Group	Time	Group by Time
LAD	38.76 ± 10.24 (19–60)	34.31 ± 9.80 (15–55)	42.37 ± 8.08 (28–66)	37.29 ± 7.70 (23–62)	$F = 2.905$, $p = 0.092$	$F = 31.815$, $p < 0.001$	$F = 2.779$, $p = 0.100$
SAD-1	26.67 ± 8.41 (11–46)	22.69 ± 7.80 (7–40)	30.03 ± 7.75 (14–45)	26.29 ± 7.58 (12–42)	$F = 5.416$, $p = 0.023$	$F = 25.067$, $p < 0.001$	$F = 0.029$, $p = 0.864$
SAD-2	27.69 ± 8.78 (12–45)	23.76 ± 8.32 (11–40)	31.86 ± 8.02 (17–48)	27.80 ± 7.07 (14–45)	$F = 6.896$, $p = 0.010$	$F = 16.807$, $p < 0.001$	$F = 0.182$, $p = 0.671$
mSAD	27.18 ± 8.26 (13.50–45.50)	23.23 ± 7.73 (11.00–39.50)	30.94 ± 7.14 (17–46.50)	27.04 ± 6.74 (15–43.50)	$F = 6.943$, $p = 0.010$	$F = 27.376$, $p < 0.001$	$F = 0.038$, $p = 0.846$
mSPH	0.71 ± 0.13 (0.39–1.00)	0.68 ± 0.13 (0.36–0.94)	0.74 ± 0.13 (0.46–1.00)	0.73 ± 0.15 (0.43–0.98)	$F = 3.311$, $p = 0.073$	$F = 1.214$, $p = 0.274$	$F = 4.211$, $p = 0.044$

Note. HLG = healthy liver group; CLG = cirrhotic liver group; mm = millimeters; LAD = long axis diameter; SAD = short axis diameter; mSAD = mean SAD-1 and SAD-2; mSPH = mean sphericity. Ablation zone parameters for the CLG and HLG are presented as mean ± standard deviation [min-max]. Main effects and interactions were tested in a 2×2 mixed model ANOVA (group by time), controlling for gender. Significant main effects and interactions ($p < 0.05$) are presented in bold.

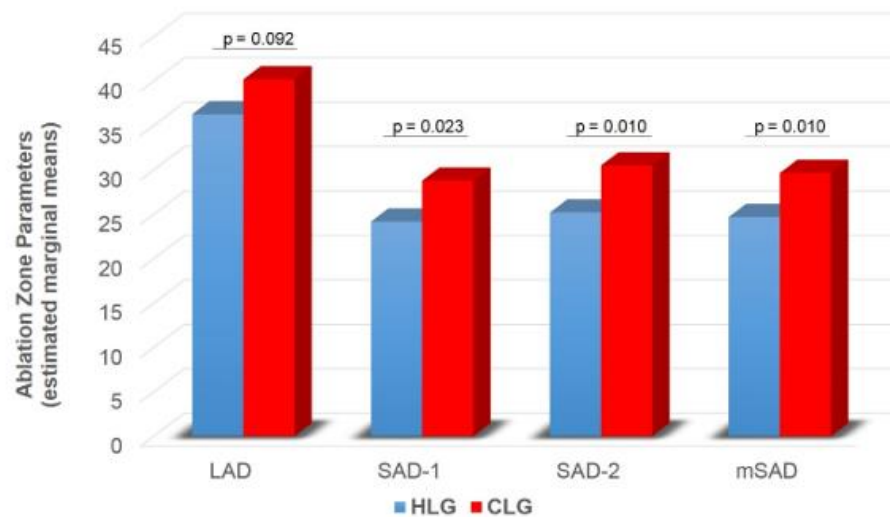


Figure 5. Ablation zone diameter (LAD, SAD-1, SAD-2, mSAD) for HLG and CLG independent of time. LAD = long axis diameter; SAD = short axis diameter; mSAD = mean short axis 1 and short axis 2 diameters; HLG = healthy liver group; CLG = cirrhotic liver group. Values are estimated marginal means following 2×2 mixed model ANOVA (group by time), controlling for gender (gender = 1.30). Bonferroni corrected p -values are presented for each comparison between HLG and CLG.

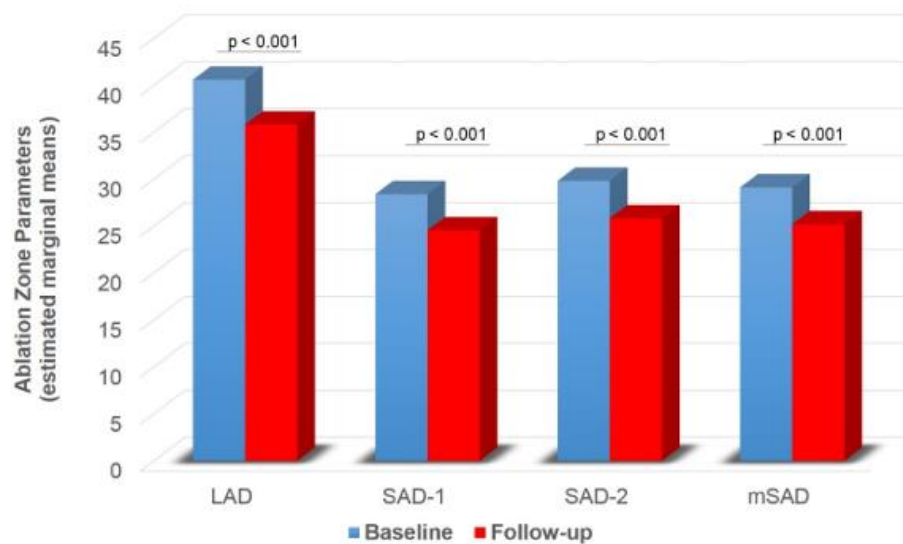


Figure 6. Ablation zone diameter (LAD, SAD-1, SAD-2, mSAD) for baseline and follow-up independent of group. LAD = long axis diameter; SAD = short axis diameter; mSAD = mean short axis 1 and short axis 2 diameters. Values are estimated marginal means following 2×2 mixed model ANOVA (group by time), controlling for gender (gender = 1.30). Bonferroni corrected p -values are presented for each comparison between baseline and follow-up.

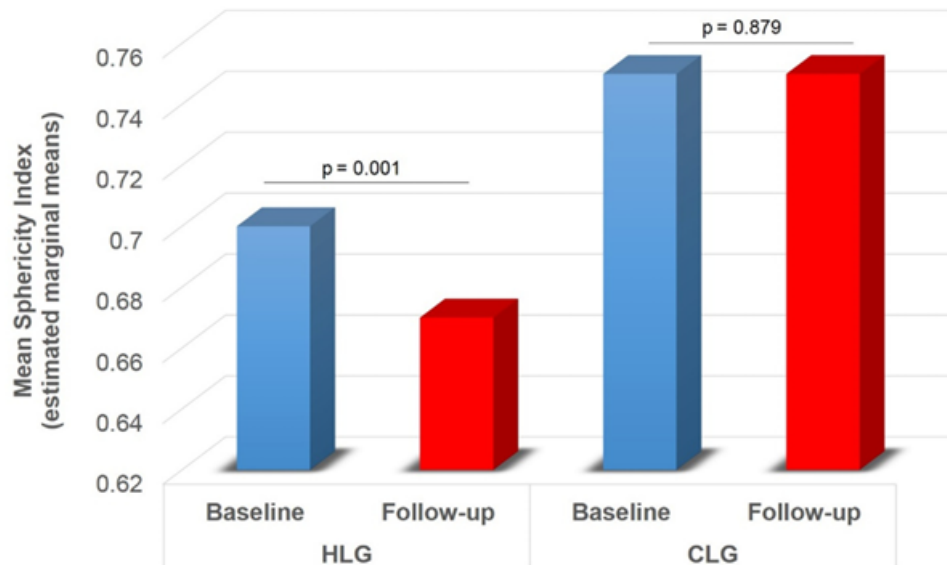


Figure 7. Ablation zone mean sphericity index across HLG and CLG for baseline and follow-up (significant group by time interaction effect). HLG = healthy liver group; CLG = cirrhotic liver group mean short axis 1 and short axis 2 diameters. Values are estimated marginal means following 2×2 mixed model ANOVA (group by time), controlling for gender (gender = 1.30). Bonferroni corrected *p*-values are presented for each comparison between baseline and follow-up within each group.

4. Discussion

The present study demonstrates that the efficacy of percutaneous MWA of hepatic lesions on terms of sphericity index is comparable when treating tumors developed in cirrhotic or healthy liver parenchyma. Although according to the results of the present study there seems to be a significant difference on the resultant SAD of the ablation zones produced in the cirrhotic liver parenchyma, this has no effect on the sphericity index. The typical MWA zone resulting post a single energy delivery of a single probe is an elongated ellipsoid zone with rotational symmetry around the probe axis, whose aspect ratio (defined as: $S = D/L$, where L is the maximum ablation size along the probe axis and D is the maximum ablation size perpendicular to it) generally ranges from 0.55 to 0.75 [12]. In the present study sphericity indices of the ablation zones in both healthy ($mSPH = 0.70 \pm 0.13$) and cirrhotic ($mSPH = 0.75 \text{ mm} \pm 0.12 \text{ mm}$) liver parenchyma were found in the upper limits of the range proposed by Hoffmann et al. with no significant difference resulting from the between-group comparisons.

Knowing that sphericity index of the expected ablation zone is not related to parenchymal status is essential for the technical and clinical efficacy of percutaneous MWA in both cirrhotic and healthy livers. For hepatocellular carcinoma patients with cirrhotic liver percutaneous ablation serves according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification as an alternative to surgery for very early- and early-stage disease [1,15,16]. On the other hand, in patients with metastatic liver disease where the lesion shape is most commonly spherical it is essential to know that parenchymal status has no effect upon the expected sphericity index [17–19].

As it has been shown in the literature, MWA favorably compares with RFA in liver and other locations in the body [1,2,20]. The results of the present study show that the oven effect has neither any relevant technical impact upon the ablation zone sphericity

index nor any clinical impact upon the local tumor control. Our results are in agreement with those published by Cassinoto et al. who reported that for radiofrequency ablation there were no differences in the ablation zone volume between cirrhotic and healthy liver parenchyma [11]. Similar to that study, all our measurements concerning the ablation zone sphericity index were performed at the end of the ablation procedure. It has to be noted however, that there is a possible evolution of sphericity with time; as it has been shown in the lung, post MWA ablation zones can vary in the sub-acute setting achieving largest size at seven days post treatment [21].

According to the results of the present study in the one month follow-up there is significant sphericity loss in the ablation zones of healthy liver as opposed to cirrhotic parenchyma where the sphericity index remains stable. One potential explanation for that could involve the resultant contraction during liver ablation which depends not only upon type but also hydration of ablated tissue [22–24]. In cirrhotic liver, presence of fibrosis and reduced water content theoretically would contribute towards less contraction as opposed to healthy liver parenchyma.

This study has several limitations including its retrospective design and the number of patients evaluated, which is relatively small, limiting the generalization of our findings. The significant differences in tumor diameters between groups can introduce a bias; additionally, repositioning of the microwave antenna and second ablation can modify the shape of the necrotic zone. Moreover, this paper considers only a small subset of the many available treatment protocols (in terms of power and time settings) and microwave products. Additionally, there was no evaluation of the sphericity index between healthy and cirrhotic groups in the follow-up period. Finally, other ablation techniques including radiofrequency, cryoablation, electrochemotherapy and irreversible electroporation have not been evaluated [25].

In conclusion, findings of the present study indicate that although in cirrhotic liver short axis diameters of the MWA zone seem to be significantly longer, this has no effect on the immediate post ablation sphericity index which showed no significant difference between cirrhotic vs. healthy liver lesions. On the contrary, as time passes by, the ablation zone tends to become significantly more ellipsoid in healthy whilst remains stable in cirrhotic liver.

Author Contributions: Conceptualization, A.T. and D.F.; methodology, A.M., G.V. and A.T.; validation, A.T., D.F. and A.K.; formal analysis, A.T., G.V., A.M. and G.I.; investigation, A.T., E.E. and D.F.; resources, A.T., G.I., E.E. and D.F.; data curation, A.T., D.F. and N.K.; writing—original draft preparation, A.T., A.M., G.I., G.V. and E.E.; writing—review and editing, A.T., N.K., A.K. and D.F.; visualization, A.T., G.V. and D.F.; supervision, N.K., A.K. and D.F.; project administration, A.T., D.F. and N.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board of UNIVERSITY GENERAL HOSPITAL “ATTIKON”.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available at the moment since the present study is the basis for the PhD Thesis of the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Crocetti, L.; De Baère, T.; Pereira, P.L.; Tarantino, F.P. CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Liver Tumours. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **2020**, *43*, 951–962. [\[CrossRef\]](#)
2. Hinshaw, J.L.; Lubner, M.G.; Ziemlewicz, T.J.; Lee, F.T.; Brace, C.L. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why? *RadioGraphics* **2014**, *34*, 1344–1362. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

3. Filippiadis, D.K.; Spiliopoulos, S.; Konstantos, C.; Reppas, L.; Kelekis, A.; Brountzos, E.; Kelekis, N. Computed tomography-guided percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma in challenging locations: Safety and efficacy of high-power microwave platforms. *Int. J. Hyperth.* **2017**, *34*, 863–869. [\[CrossRef\]](#)
4. Di Vece, F.; Tombesi, P.; Ermilli, F.; Maraldi, C.; Sartori, S. Coagulation areas produced by cool-tip radiofrequency ablation and microwave ablation using a device to decrease back-heating effects: A prospective pilot study. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **2014**, *37*, 723–729. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Amabile, C.; Ahmed, M.; Solbiati, L.; Meloni, M.F.; Solbiati, M.; Cassarino, S.; Tosoratti, N.; Nissenbaum, Y.; Ierace, T.; Goldberg, S.N. Microwave ablation of primary and secondary liver tumours: Ex vivo, in vivo, and clinical characterisation. *Int. J. Hyperth.* **2017**, *33*, 34–42. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Glassberg, M.B.; Ghosh, S.; Clymer, J.W.; Qadeer, R.A.; Ferko, N.C.; Sadeghirad, B.; Wright, G.W.; Amaral, J.F. Microwave Ablation Compared With Radiofrequency Ablation for Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *OncoTargets Ther.* **2018**, *12*, 6407–6438. [\[CrossRef\]](#)
7. Soliman, A.F.; Abouelkhair, M.M.; Allah, M.S.H.; El-Kady, N.M.; Ezzat, W.M.; A Gabr, H.; Elsayed, E.H.; I Saleh, A.; Kamel, A. Efficacy and Safety of Microwave Ablation (MWA) for Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Difficult Anatomical Sites in Egyptian Patients with Liver Cirrhosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2019**, *20*, 295–301. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Vogl, T.J.; Basten, L.M.; Nour-Eldin, N.-E.A.; Kaltenbach, B.; Bodelle, B.; Wichmann, J.L.; Ackermann, H.; Naguib, N.N.N. Evaluation of microwave ablation of liver malignancy with enabled constant spatial energy control to achieve a predictable spherical ablation zone. *Int. J. Hyperth.* **2017**, *34*, 492–500. [\[CrossRef\]](#)
9. Liang, P.; Yu, J.; Lu, M.D.; Dong, B.W.; Yu, X.L.; Zhou, X.D.; Hu, B.; Xie, M.-X.; Cheng, W.; He, W.; et al. LuPractice guidelines for ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic malignancy. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *7*, 5430–5438. [\[CrossRef\]](#)
10. Liu, Z.; Ahmed, M.; Weinstein, Y.; Yi, M.; Mahajan, R.L.; Goldberg, S.N. Characterization of the RF ablation-induced ‘oven effect’: The importance of background tissue thermal conductivity on tissue heating. *Int. J. Hyperth.* **2006**, *22*, 327–342. [\[CrossRef\]](#)
11. Cassinotto, C.; Denys, A.; Gay, F.; Duran, R.; Hocquet, A.; Piron, L.; Guiu, B. Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: No Difference in the Ablation Zone Volume Between Cirrhotic and Healthy Liver. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **2018**, *41*, 905–911. [\[CrossRef\]](#)
12. Hoffmann, R.; Rempp, H.; Erhard, L.; Blumenstock, G.; Pereira, P.L.; Claussen, C.D.; Clasen, S. Comparison of Four Microwave Ablation Devices: An Experimental Study in ex Vivo Bovine Liver. *Radiology* **2013**, *268*, 89–97. [\[CrossRef\]](#)
13. Cazzato, R.L.; De Marini, P.; Leclerc, L.; Dalili, D.; Koch, G.; Rao, P.; Auloge, P.; Garnon, J.; Gangi, A. Large nearly spherical ablation zones are achieved with simultaneous multi-antenna microwave ablation applied to treat liver tumours. *Eur. Radiol.* **2019**, *30*, 971–975. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Cornelis, F.; Monard, E.; Moulin, M.-A.; Vignaud, E.; Laveissiere, F.; Ben Ammar, M.; Nouri-Neuville, M.; Barral, M.; Lombart, B. Sedation and analgesia in interventional radiology: Where do we stand, where are we heading and why does it matter? *Diagn. Interv. Imaging* **2019**, *100*, 753–762. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Forner, A.; Reig, M.; Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* **2018**, *391*, 1301–1314. [\[CrossRef\]](#)
16. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Cancer* **2012**, *48*, 599–641. [\[CrossRef\]](#)
17. Gillams, A.; Goldberg, N.; Ahmed, M.; Bale, R.; Breen, D.; Callstrom, M.; Chen, M.H.; Choi, B.I.; De Baere, T.; Dupuy, D.; et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: A position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013. *Eur. Radiol.* **2015**, *25*, 3438–3454. [\[CrossRef\]](#)
18. Meloni, M.F.; Chiang, J.; Laeseke, P.F.; Dietrich, C.F.; Sannino, A.; Solbiati, M.; Nocerino, E.; Brace, C.L.; Lee, F.T. Microwave ablation in primary and secondary liver tumors: Technical and clinical approaches. *Int. J. Hyperth.* **2017**, *33*, 15–24. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Tsitskari, M.; Filippiadis, D.; Kostantos, C.; Palialexis, K.; Zavridis, P.; Kelekis, N.; Brountzos, E. The role of interventional oncology in the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Ann. Gastroenterol.* **2018**, *32*, 147–155. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Aufranc, V.; Farouil, G.; Abdel-Rehim, M.; Smadja, P.; Tardieu, M.; Aptel, S.; Guibal, A. Percutaneous thermal ablation of primary and secondary lung tumors: Comparison between microwave and radiofrequency ablation. *Diagn. Interv. Imaging* **2019**, *100*, 781–791. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Kodama, H.; Ueshima, E.; Howk, K.; Lee, S.; Erinjeri, J.; Solomon, S.; Srimathveeravalli, G. Temporal evaluation of the microwave ablation zone and comparison of CT and gross sizes during the first month post-ablation in swine lung. *Diagn. Interv. Imaging* **2019**, *100*, 279–285. [\[CrossRef\]](#)
22. Liu, D.; Brace, C.L. CT imaging during microwave ablation: Analysis of spatial and temporal tissue contraction. *Med. Phys.* **2014**, *41*, 113303. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Sommer, C.M.; Sommer, S.A.; Mokry, T.; Gockner, T.; Gnutzmann, D.; Bellemann, N.; Schmitz, A.; Radeleff, B.A.; Kauczor, H.U.; Stampfl, U.; et al. Quantification of Tissue Shrinkage and Dehydration Caused by Microwave Ablation: Experimental Study in Kidneys for the Estimation of Effective Coagulation Volume. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2013**, *24*, 1241–1248. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Brace, C.L.; Diaz, T.A.; Hinshaw, J.L.; Lee, F.T. Tissue Contraction Caused by Radiofrequency and Microwave Ablation: A Laboratory Study in Liver and Lung. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2010**, *21*, 1280–1286. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Cornelis, F.; Korenbaum, C.; Ben Ammar, M.; Tavolaro, S.; Nouri-Neuville, M.; Lotz, J. Multimodal image-guided electrochemotherapy of unresectable liver metastasis from renal cell cancer. *Diagn. Interv. Imaging* **2019**, *100*, 309–311. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Percutaneous microwave ablation of hepatic tumors: does cirrhotic liver parenchyma influence the ablation zone's volume?

A. Karachaliou, A. Tsochatzis, L. Tzelves, O. Moschovaki-Zeiger, A. Kelekis, N. Kelekis, D. Filippiadis
"ATTIKON" University General Hospital of Athens, Greece

Purpose

The purpose of this study is to retrospectively compare and evaluate ablation zone volumes post percutaneous microwave ablation between healthy and cirrhotic liver parenchyma.

Methods

- Institutional database research identified 84 patients with 118 hepatic tumors who underwent percutaneous MWA with the same system.
- The *caudal-right lobe ratio* was applied to distinguish between cirrhotic and healthy liver parenchyma; the open-source software ITK-SNAP was used to quantify the volume of the ablation zones. Based on the caudal-right lobe ratio hepatic tumors were classified in the "healthy" (n= 67) and in the "cirrhotic" (n=51) liver group.
- During all ablation sessions 7 different protocols [energy x time (watts x minutes)] have been applied.
- The long axis (LAD), short axis 1 (SAD-1) and 2 (SAD-2), tumor size diameter (in mm) and the volume (in cm³) of the ablation zones were evaluated for each treated lesion in both groups at baseline (immediately post ablation) and at 1 month follow-up.

Results

- Neoplastic substrate in "healthy liver" group included: colorectal carcinoma [45/67(67.16%)], lung cancer [8/67(11.94%)], mass-form cholangiocarcinoma [1/67(1.49%)], breast [8/67(11.94%)], pancreatic [3/67(4.48%) and gastric adenocarcinoma [2/67(2.99%)]. Neoplastic substrate in "cirrhotic liver" group included: HCC [30/51(58.82%)], colorectal carcinoma [13/51(25.49%)], breast [3/51(5.88%)], lung [2/51(3.92%)], pancreatic [2/51(3.92%) and gastric adenocarcinoma [1/51(1.96%)].
- No significant difference comparing ablation zone volumes at baseline between "healthy" (mean ablation volume 14.84 cm³) and "cirrhotic" (mean ablation volume 17.85 cm³) liver group (p-value = 0.31).
- No significant difference comparing ablation zone at 1 month follow up between "healthy" (mean ablation volume 9.15 cm³) and "cirrhotic" (mean ablation volume 11.58 cm³), (p-value = 0.24) liver group.
- No significant difference between "healthy" and "cirrhotic" liver group at baseline (p-value = 0.55) and at 1 month follow up (p-value = 0.45) for each of the 7 ablation protocols applied in the current study.
- When both "healthy" and "cirrhotic" liver group were evaluated independently there was a significant difference of ablation volumes reduction (p-value < 0.001) from baseline to 1 month follow-up, however when both groups were compared based on this reduction there was no significant difference in ablation zone volumes (p-value = 0.77).

Conclusion: Opposing to the "oven-effect" theory, the results of this study illustrate that percutaneous MWA results in ablation zones of a comparable volume in both "healthy" and "cirrhotic" liver parenchyma, concluding that cirrhotic liver parenchyma has no significant effect upon the volume of ablation zone produced by percutaneous MWA.



Figure:
A: Illustration of the liver measurement method on a CT image.
B: Eplanation of the MWA zone in a simplified form.
C: Example of the ITK-SNAP user interface after liver tumor segmentation.

Outcome	Healthy Liver (n=67)	Cirrhotic Liver (n=51)	p-value
Baseline (cm ³)	14.84	17.85	0.31
1 month follow up (cm ³)	9.15	11.58	0.24
Ablation zone volume reduction (cm ³)	5.69	6.27	0.55
Ablation zone volume reduction (%)	38.34	35.14	0.45
Ablation zone volume reduction (cm ³)	5.69	6.27	0.55
Ablation zone volume reduction (%)	38.34	35.14	0.45
Ablation zone volume reduction (cm ³)	5.69	6.27	0.55
Ablation zone volume reduction (%)	38.34	35.14	0.45
Ablation zone volume reduction (cm ³)	5.69	6.27	0.55
Ablation zone volume reduction (%)	38.34	35.14	0.45
Ablation zone volume reduction (cm ³)	5.69	6.27	0.55
Ablation zone volume reduction (%)	38.34	35.14	0.45

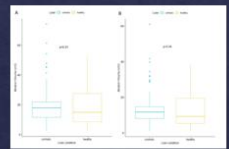
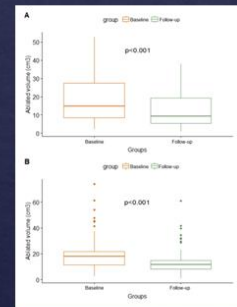


Figure:
Box plots A. Healthy vs Cirrhotic Liver regarding immediate Ablation Volume, B. Healthy vs Cirrhotic Liver regarding Follow-up Ablation Volume

Table: Comparison of baseline characteristics and ablation parameters between Healthy and Cirrhotic Liver.

Figure:
Combined comparison. A=Healthy liver baseline and follow-up, B=Cirrhotic liver baseline and follow-up.

Percutaneous microwave ablation of hepatic tumors: does cirrhotic liver parenchyma has an effect upon the ablation zone's volume?

Athanasios Tsochatzis, Ornella Moschovaki-Zeiger, Lazaros Tzelves, Alexis Kelekis, Nikolaos Kelekis Dimitrios Filippiadis,

Poster, SIO2023, 19–23 January 2023 in Washington, DC.

Effect of liver parenchyma upon sphericity index of the ablation zone during percutaneous microwave ablation of hepatic lesions

Athanasios Tsochatzis, Evgenia Efthymiou, Georgios Iliadis, Alexis Kelekis, Nikolaos Kelekis, Dimitrios Filippiadis, Ornella Moschovaki Zeiger

Feb 3 – 6, 2021, SIO 2021

Microwave ablation of liver tumors: comparing the ablation zone volume between cirrhotic and healthy liver

by A. Tsochatzis

ECIO Virtual November 2020 -February 2021, Interventional oncology 2.0

<https://library.cirse.org/eciovirtual/crs/microwave-ablation-of-liver-tumors-comparing-the-ablation-zone-volume-between-cirrhotic-and-healthy-liver>

Hepatic microwave ablation zone: differences on sphericity index, short- and long-axis diameters between cirrhotic- and healthy-liver tumours

by A. Tsochatzis

CIRSE 2020 Summit 12-15 September 2020 Online

<https://programme.2020summit.cirse.org/cirse2020poster/crs/hepatic-microwave-ablation-zone-differences-on-sphericity-index-short-and-long-axis-diameters-between-cirrhotic-and-healthy-liver-tumours>

Microwave ablation of liver tumors: comparing the ablation zone volume between cirrhotic and healthy liver

Ev. Efthymiou, DK Filippiadis, A. Tsochatzis, A. Mazioti, L. Reppas, A. Kelekis, N. Kelekis

2nd Department of Radiology, University General Hospital "ATTIKON", Athens, Greece, SIO 2020 31 January-3 February, New Orleans, Louisiana, USA

ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΣ ΘΕΡΜΟΚΑΥΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ ΣΕ ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΗΣ ΖΩΝΗΣ ΘΕΡΜΟΚΑΥΤΗΡΙΑΣΜΟΥ ΣΕ ΚΙΡΡΩΤΙΚΟ ΚΑΙ ΣΕ ΥΓΙΕΣ ΗΠΑΤΙΚΟ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑ

Α. Τσόχατζης, ΔΚ Φιλιππιάδης, Ε. Ευθυμίου, Ι. Κωστούλα, Α. Κελέκης, Η. Μπρούντζος, Ν. Κελέκης

Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, "ΑΤΤΙΚΟΝ" Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα

24ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Πάτρα 14-16 Νοεμβρίου 2019

