



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEPATOSELÜLER KARSİNOM TEDAVİSİNDE
PERKÜTAN TERMAL ABLASYON YÖNTEMLERİ:
KISA-ORTA DÖNEM TAKİP SONUÇLARI**

Dr. İBRAHİM HALİL SEVER

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2015



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEPATOSELÜLER KARSİNOM TEDAVİSİNDE
PERKÜTAN TERMAL ABLASYON YÖNTEMLERİ:
KISA-ORTA DÖNEM TAKİP SONUÇLARI**

Dr. İBRAHİM HALİL SEVER

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. DAVUT TÜNEY

İSTANBUL-2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her alanda bana destek veren, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana yol gösteren; başta değerli tez hocam Prof. Dr. Davut TÜNEY, yine yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İhsan Nuri AKPINAR ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Feyyaz BALTACIOĞLU olmak üzere bölümümüz öğretim üyeleri Prof. Dr. Erkin ARIBAL, Prof. Dr. Gazanfer EKİNCİ, Doç. Dr. N. Çagatay CİMŞİT, Yrd. Doç. Dr. Rabia Ergelen ve Yrd. Doç. Dr. Onur BUĞDAYCI ve bölümümüzün değerli uzman doktorlarına en içten dileklerimi sunarım. Ek olarak klinik bilgi ve deneyimlerini tez hazırlığı sürecinde benimle paylaşan Doç. Dr. Feyza GÜNDÜZ' e teşekkür ediyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım, sayelerinde kendimi daha mutlu ve güvende hissettiğim, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlığımın ilk günlerinden itibaren birlikte çalıştığım tüm tekniker arkadaşlarıma ve diğer tüm radyoloji çalışanlarına gösterdikleri özveri, sabır ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Son olarak beni dünyaya getiren, eğitim sürecimde büyük özverilerde bulunan, varlıklarıyla hayatımı anlamlı kılan annem ve babam ile desteklerini her zaman hissettiğim ablam ve kardeşime sonsuz teşekkürler.

İSTANBUL 2015

Dr. İbrahim Halil SEVER

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLOLAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatoselüler Karsinom Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Etyoloji ve Etyopatoloji.....	3
2.3. Histopatoloji ve Klinik Bulgular	5
2.4. Tarama ve Tanı.....	7
2.5. Evreleme ve Sınıflandırma.....	10
2.6. Tedavi	11
2.6.1 Karaciğer Rezeksiyonu.....	12
2.6.2. Karaciğer Transplantasyonu.....	13
2.6.3. Sistemik Kemoterapi ve İmmunoterapi.....	14
2.6.4. Transarteriyel Tedavi	14
2.6.5. Perkütan Lokal Ablatif Tedaviler.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Olgu Seçimi ve Hastalar.....	31
3.2. Yöntem.....	33
3.2.1. Radyofrekans Ablasyon.....	34
3.2.2. Mikrodalga Ablasyon.....	35
3.2.3. Görüntülerin Elde Edilmesi ve Değerlendirilmesi.....	38
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi	42

4. BULGULAR	43
4.1. Hasta ve Lezyon Özellikleri	43
4.2. Komplikasyon ve Yan Etkiler	49
4.3. Takip ve Kısa-Orta Dönem Sonuçları	53
4.4. Risk Faktörlerinin Sağkalm Üzerine Etkileri	55
4.5. RF ve MW Ablasyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması	60
4.6. Diğer Olgu Örnekleri	63
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ	80
KAYNAKLAR	81

KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD:	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu
ADC:	Apparent Diffusion Coefficient
AFP:	Alfa-feto Protein
BCLC:	Barcelona Clinic Liver Cancer Staging
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
ÇKBT:	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSA:	Digital Subtraction Angiography–Dijital Çıkartmalı Anjiyografi
EASL:	Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu
HBV:	Hepatit B Virüsü
HCV:	Hepatit C virüsü
HIFU:	High İntensity Focused Ultrasound
HSK:	Hepatoselüler Kanser
INR:	International Normalized Ratio
LMA:	Laringeal Maske
LCS:	Lokal Kontrol İstasyonu
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MWA:	Mikrodalga Ablasyon
Nd:YAG:	Neodymium:Yttrium Aluminum Garnet
PAAE:	Perkütan Asetik Asit Enjeksiyonu
PACS:	Picture Archiving and Communicating System
PEE:	Perkütan Etanol Enjeksiyonu
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
PVA:	Polivinil Alkol
RFA:	Radyofrekans Ablasyon
TAE:	Transarteryel Embolizasyon
TAKE:	Transarteryel Kemoembolizasyon
TARE:	Transarteryel Radyoembolizasyon
Tc-MAA:	Technetium 99m Macroaggregated Albumin
USG:	Ultrasonografi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Child-Pugh Skoruması ve Sınıflaması.....	7
Tablo 2. HSK tanıli hastalarda BCLC sınıflaması.....	11
Tablo 3. Acculis MTA System’de ayarlanabilen çıkış gücü ve zaman ile öngörülen ablasyon alanı boyutları.....	38
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri.....	43
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen lezyonların özellikleri.....	44
Tablo 6. RF ve MW ablasyon işlemi uygulanan hastaların sağkalımda etkili olabileceği öngörülen parametrelerce karşılaştırılması.....	48
Tablo 7. RF ve MW için ablatif etkinliğin karşılaştırılması.....	49
Tablo 8. Lezyon boyutunun ablatif etkinlik ve komplikasyon üzerine etkileri.....	49
Tablo 9. İşlemlere sekonder gelişen komplikasyon dağılımı.....	52
Tablo 10. RFA ve MWA için komplikasyon oranlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 11. Risk faktörlerinin genel sağkalım üzerine etkileri.....	56
Tablo 12. Risk faktörlerinin hastalısız sağkalım üzerine etkileri	58
Tablo 13. Risk faktörlerinin lokal progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri.....	59
Tablo 14. RFA ve MWA için 6 ay ve 1 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırılması.....	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Elektromanyetik Spektrum.....	23
Şekil 2. Monopolar elektrod.....	25
Şekil 3. Çok iğneli genişleyebilir elektrod.....	25
Şekil 4. İçten soğutmalı elektrod şematik görünümü.....	25
Şekil 5. Perfüzyon elektrod.....	26
Şekil 6. Bipolar elektrod çeşitleri.....	26
Şekil 7. Mikrodalga ile su moleküllerinin etkileşimi.....	28
Şekil 8. RFA ve MWA ile çevre dokunun ısınma mekanizmaları.....	28
Şekil 9. RFA ve MWA ile elde edilen hedef doku sıcaklığının grafik gösterimi...	29
Şekil 10. MW ile ısınmanın 2, 3, 4, 6 anten kullanılarak oluşturulan simülasyonları.....	30
Şekil 11. RFA ve MWA ile elde edilen ablasyon alanlarının şematik gösterimi.....	30
Şekil 12. RITA Model 1500X RF jeneratörü.....	34
Şekil 13. StarBurst Talon RFA elektrodu.....	35
Şekil 14. Sulis VpMTA Jenerator	36
Şekil 15. Acculis Lokal Kontrol İstasyonu (LCS).....	36
Şekil 16. Accu2i pMTA Applikatör.....	37
Şekil 17. Ablasyon anteninde mikrodalga çıkış noktasının lezyon içi doğru pozisyonu.....	37
Şekil 18. Rekürren lezyon gelişimi olan ve olmayan hasta grubunda genel sağkalım oranları karşılaştırması	

Şekil 19. Termal ablasyon için genel sağkalım grafiği.....	53
Şekil 20. Termal ablasyon için hastalıksız sağkalım grafiği.....	54
Şekil 21. Termal ablasyon için lokal progresyonsuz sağkalım grafiği.....	54
Şekil 22. Lezyon boyutunun ve Child-Pugh skorunun genel sağkalım üzerine etkileri.....	56
Şekil 23. AFP değeri ve lezyon boyutunun hastalıksız sağkalım üzerine etkileri.....	57
Şekil 24. Cinsiyet ve lezyon boyutunun lokal progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri.....	60
Şekil 25. MW ve RF ablasyonun genel sağkalım açısından farkı.....	61
Şekil 26. MW ve RF ablasyonun hastalıksız sağkalım açısından farkı.....	62
Şekil 27. MW ve RF ablasyonun lokal progresyonsuz sağkalım açısından farkı.....	62

ÖZET

Amaç: Primer karaciğer kanseri olan hepatosellüler karsinom (HSK), tüm dünyada kanser ölümlerinin en sık üçüncü nedeni ve en yaygın beşinci kanserdir. HSK, genelde ileri evrede tanı alır ve tedavisiz 5 yıllık sağ kalım oranları %5'in altındadır. HSK tedavisinde cerrahi seçenek ilk tercih edilen tedavi yöntemi olmakla birlikte; özenle seçilmiş hastalarda küratif tedavi amacıyla, görüntüleme yöntemi kılavuzluğunda gerçekleştirilen perkütan tümör ablasyon tedavisi; cerrahiye alternatif en uygun seçenek olarak önerilmiştir. Çalışmamızda; görüntüleme eşliğinde perkütan termal ablasyon yöntemlerinin HSK tedavisinde lokal terapötik etkinliğini belirlemeyi, kısa-orta dönem klinik ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmeyi, Mikrodalga ablasyon (MWA) ve Radyofrekans ablasyon (RFA) yöntemlerinin tedavideki etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2012- Ocak 2015 tarihleri arasında non-vasküler girişimsel radyoloji ünitemizde RFA veya MWA tedavisi almış HSK tanısı bulunan hastaların; işlem öncesi, işleme ait ve işlem sonrası takip verileri kullanılarak, hastalara ait klinik-radyolojik-patolojik-demografik parametreleri retrospektif olarak tarandı. Ablasyon işlemi sonrası en az 6 ay boyunca takibi olan, 12'si (%30) kadın, 28'i (%70) erkek, toplam 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Tedavi sonrası prognozu etkilediği öngörülen risk faktörleri belirlendi ve Log-Rank (Mantel-Cox) analizi ile değerlendirildi. RFA ve MWA için komplikasyon oranları, ablatif etkinlik ve ayrı ayrı genel-hastalıksız-lokal progresyonsuz sağkalım oranları 6 ay ile 1 yıl için Kaplan Meier sağkalım analizi ile hesaplandı, ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Termal ablasyon yöntemleri için 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl için genel sağkalım oranları sırasıyla; % 84.6, % 78.7; % 65; hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla; %76.3, %55.2, %33; lokal progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %78.9, %76.2, %37.3 idi. Tedavi sonrası prognozu etkilediği öngörülen risk faktörleri içinde lezyon boyutu ve lezyon sayısı ayrı ayrı genel-hastalıksız-lokal progresyonsuz sağkalım oranları üzerinde anlamlı etkili olarak saptandı. Ek olarak Child-Pugh sınıfı sadece genel sağkalım üzerine, alfa-feto protein (AFP) değeri hastalıksız sağkalım üzerine

ve cinsiyet lokal progresyonsuz sağkalım üzerine etkili olarak bulundu. RFA ve MWA için komplikasyon oranları, ablatif etkinlik ve ayrı ayrı 6 ay ile 1 yıl için genel-hastalısız-lokal progresyonsuz sağkalım oranları arasında istatıksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p < 0.05$)

Sonuç: RFA ve MWA yöntemleri; benzer komplikasyon oranları, tümöral ablatif etkinliği ve sağkalım oranları ile, HSK hastalarında kúratif ya da köprü tedavisi seçenekleri açısından etkin ve güvenilir yöntemlerdir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, hepatoselüler karsinom, perkütan kúratif tedavi, RFA, MWA.

ABSTRACT

Aim: Hepatocellular Carcinoma (HCC), a primary liver cancer, is the third most common cause of death due to cancer worldwide and 5th most common cancer. HCC's are usually in end stage when diagnosed and 5 year survival without treatment is under 5%. As surgery is the primary treatment method, imaging guided percutaneous tumor ablation could be considered as an alternative method for the curative treatment in specially selected patient groups. In our study aims were to evaluate local therapeutic effectiveness of imaging guided percutaneous thermal ablation methods, short-middle term radiologic and clinical outcomes and to compare the effectiveness of treatment between two MWA and RFA methods.

Materials and Methods: We retrospectively browsed clinical-radiologic-pathologic-demographic parameters of patients who had undergone RF or MW treatment due to HCC in our non-vascular interventional radiology unit between January 2012 and January 2015. Forty patients; 12 females (30%) and 28 males (70%) who had at least 6 month follow up were included. We evaluated the risk factors which we considered to affect the prognosis by means of Log-Rank (Mantel-Cox) analysis. Complications rates, ablative effectiveness, local progression free and disease free survival rates for 6 months and 1 year periods were calculated by Kaplan Meier test for each group separately. The results of two groups were compared by chi-square test.

Results: 6-month, 1-year and 2-year survival rates for thermal ablation were % 84.6, %78.7 and %65 for general, % 76.3, %55.2, %33 for disease free and %78.9, %76.2, %37.3 for local progression free respectively. Size and number of lesions were effective parameters on general, disease free and local progression free survival rates among other risk factors which considered to affect the survival after treatment. In addition, Child-Pugh classification, AFP level and gender were found to affect just; general, disease free and local progression free survival rates respectively. No statistically significant difference were found in complication, ablative effectiveness,

6 month and 1 year general, disease free and progression free survival rates between RF and MW separately.

Conclusion: RF and MW ablation methods with similar complication rates, tumor ablation efficiency and survival rates are effective and safe methods for curative or bridging treatment in HCC patients.

KEYWORDS: radiofrequency ablation, microwave ablation, hepatocellular carcinoma, percutaneous curative treatment, RFA, MWA.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler karsinom (HSK) primer karaciğer kanserlerinin % 85-90'ını oluşturur.

(1) Tüm dünyada kanser ölümlerinin en sık üçüncü nedeni ve en yaygın beşinci kanserdir. (2) Yılda yaklaşık 500.000-1.000.000 yeni olguya ve yaklaşık 600.000 kişinin hayatını kaybetmesine yol açmaktadır. (3) HSK, genelde ileri evrede tanı alır ve tedavisiz 5 yıllık sağ kalım oranları %5'in altındadır. (4)

Cerrahi rezeksiyon; özenle seçilmiş HSK hastalarında kabul edilebilir sonuçlar sunması nedeniyle , günümüzde ilk tercih edilen tedavi yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Cerrahi teknikler ve evreleme sistemlerinin gelişmesine sekonder cerrahi rezeksiyon sonrasında % 50-70 oranında 5 yıllık sağkalım oranlarına ulaşılmıştır. (5-8)

Karaciğer transplantasyonu; karaciğerdeki tüm prekanseröz ve kanseröz lezyonları kaldırmasının yanında eşlik eden karaciğer hastalığını da tedavi etmesinden dolayı cerrahi rezeksiyona göre daha iyi onkolojik sonuçlar sunar. Milan kriterlerinin kurulmasından sonra 5 yıllık sağkalım oranları %70-80 düzeylerine ulaşmıştır. (9,10)

İlerlemiş tümör safhası ve altta yatan karaciğer sirozu nedeniyle %30'dan daha az hasta cerrahi rezeksiyon şansı bulmaktadır. (11,12) Ayrıca dünya genelinde artan ihtiyaca rağmen donör sayısının az olması nedeniyle karaciğer transplantasyonunun uygulanabilirliği düşüktür. (13,14)

Cerrahiye engel teşkil edecek durum varlığında, lokal tümör kontrolünün sağlanmasına yardımcı olacak birtakım tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Perkütan termal ablasyon yöntemleri olan; radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MWA), kriyoterapi ve interstisyel lazer tedavisi, perkütan kimyasal ablasyon yöntemleri olan; perkütan etanol enjeksiyonu (PEE) ve perkütan asetik asit enjeksiyonu (PAAE) ile bunların dışında transarteriyel embolizasyon (TAE), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) gibi seçenekler günümüzde kullanılan lokal tedavi yöntemleridir.

HSK'in sistemik tedavisi açısından etkin kemoterapotik ajan bulunmamakla birlikte; sisplatin, doxorubisin, tamoksifen, antiandrojenler, interferon alfa, oktreotid vs. gibi ilaçların kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Özenle seçilmiş hastalarda küratif tedavi amacıyla, görüntüleme yöntemi kılavuzluğunda gerçekleştirilen tümör ablasyon tedavisi; cerrahiye alternatif en uygun seçenek olarak önerilmiştir. (11,12,15) Son 20 yılda HSK tedavisinde az seansta yüksek tümör yakma kapasitesi nedeniyle lokal termal ablasyon tedavileri yüksek oranda kabul görmeye başlamıştır. (16)

Termal ablasyon yöntemleri arasında en sık kullanılanları radyofrekans ablasyon ve mikrodalga ablasyondur. Bu yöntemler dokularda ısı etkisiyle koagülasyon nekrozu oluşturulması temeline dayanmaktadır.

RFA erken evre HSK hastalarında , %80-95 oranında tümörde tamamen nekroza yol açması ve %33-57 düzeyinde 5 yıllık sağkalım oranları nedeniyle dünyada en yaygın termal ablasyon yöntemi olarak kabul görmüştür. (17)

MWA tedavisi yeni bir teknik olup, dünyada yaygın olarak kullanılan RFA teknolojisi ile kıyaslandığında daha yüksek intratümöral sıcaklık ve daha geniş ablasyon hacmi oluşturması, daha hızlı olması, gelişmiş ısı yayımı sağlaması, daha az ağrıya neden olması ve kistik kitlelerde de optimal ısıtma oluşturması gibi birçok avantajı vardır. (18)

Bununla birlikte lokal tümör kontrolü , komplikasyon oranları ve uzun dönem sağkalım'da; bu iki yöntem arasında anlamlı farklılık saptanmamış çalışmalar da bulunmaktadır. (19) HSK tedavisinde bu iki termal ablasyon yöntemini karşılaştıran çalışmalar çeşitli gruplar tarafından yürütülmektedir.

Bu çalışmanın amacı; görüntüleme eşliğinde perkütan termal ablasyon yöntemlerinin HSK tedavisinde lokal terapötik etkinliğini belirlemek, kısa-orta dönem klinik ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmek, MWA ve RFA yöntemlerinin tedavideki etkinliğini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatoselüler Karsinom Epidemiyolojisi

HSK karaciğerin primer malign tümörleri içinde en sık görülenidir. Dünya genelinde yıllık insidansı 500.000 civarında olup en sık görülen beşinci kanserdir. Kansere bağlı ölümler içinde ise üçüncü sırada yer alır. (2,20)

HSK dağılımı ve insidansı coğrafi bölgeler, etnik gruplar ve cinsiyetler arasında farklılık gösterir. İnsidans hızı; hepatit B virüsü (HBV)'nin endemik olduğu Sub-Saharan Afrika ve Doğu Asya civarında yüksek ($>20/100.000$), Akdeniz ülkelerinde orta ($10-20/100.000$) iken Kuzey Avrupa-Amerika civarında düşük ($<5/100.000$) düzeydedir. (21) 2003 Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de insidans $0,83/100.000$ olarak raporlanmıştır.

Erkeklerde kadınlara oranla 2,5-3 kat daha sık görülür. Sarı ırkta en sık oranda görülürken bunu siyah ırk izler ve en az sıklıkta beyaz ırkta izlenir.

2.1. Etyoloji ve Etyopatoloji

%80-90 vakada HSK siroz zemininde gelişir. Dolayısıyla siroza neden olan patolojilerin bir kısmında hastalar HSK gelişimi açısından risk altındadır. Tüm dünyadaki HSK vakalarının %80'inde kronik hepatit B ve hepatit C (HCV) suçlanmaktadır. (22) Bunun dışında alkol ve aflatoksin gibi toksik maddeler; diyabet, yağlı karaciğer hastalığı, herediter hemokromatoz gibi metabolik nedenler; primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit gibi immunité ilişkili durumlar HSK nedeni olabilir. (23) Türkiye'de yapılan bir çalışmada; etyolojide en sık HBV enfeksiyonu (%56), ikinci sıklıkta HCV enfeksiyonu (%23,2), üçüncü sıklıkta ise alkolik karaciğer hastalığı ve sekonder gelişen siroz olarak saptanmıştır. (24)

Birkaç meta analiz raporuna göre; HBV ile enfekte kişilerde HSK riski, enfekte olmayan populasyona oranla 15-20 kat artmış bulunmuştur. (25-26)

HBV'nin siroz olmaksızın HSK'ya neden olmasıyla adı çıkmasına karşın, HBV ile ilişkili HSK'ların %70-90'ı sirotik zeminde gelişir. (27) HBV ilişkili sirozda HSK gelişme insidansı endemik bölgelerde %2,7'dir. Asemptomatik HBsAg taşıyıcıları için HSK riski yıllık %0.5, kronik hepatit B hastaları için %0.8'dir. Viral etkenin kendisinin veya fibrozis ve hepatik proliferasyonu takip eden nekro-inflamasyonun, birlikte ya da ayrı ayrı malign transformasyonda etkili olabileceği savunulmuştur.

HBV taşıyıcılarında HSK gelişme riskini artıran bazı faktörler bildirilmiştir. Bunlar; artmış HBV DNA (deoksiribonükleik asit) yükü, HBeAg (*extracellular form antigen of hepatit B virus*) pozitifliği, siroz varlığı, uzun süreli enfeksiyon, alkol, sigara, aflatoksin maruziyeti ve hepatit D virüsü (HDV), *human immunodeficiency virus* (HIV), HCV gibi koinfeksiyon varlığı olarak sıralanabilir. (24)

HCV batı Avrupa ve Amerika'da HSK için en önemli risk faktörüdür. Yapılan bir meta analiz çalışmasında HCV ile enfekte kişilerde HSK riski, enfekte olmayan popülasyona oranla 17 kat artmış olarak saptanmıştır. İtalya'da yapılan bir çalışmada HSK hastalarının %44-66'sında , Japonya'da yapılan bir başka çalışmada ise HSK hastalarının %80'inde kanda HCV saptanmıştır. (24)

HCV ile enfekte olan hastaların %80-90'ında hastalık kronikleşir. Kronik hepatite sekonder kronik enflamasyon, hepatosit rejenerasyonu ve belirgin derecede fibrozisin malign transformasyonda rol aldığı düşünülmektedir. HBV'de olduğu gibi HCV'nin kendisi de karsinogenez ile ilişkilidir.

Aflatoksin B1 *Aspergillus* türü mantarlar tarafından üretilen bir mikotoksindir. Aflatoksin Uluslararası Kanseri Araştırma Derneği tarafından karsinojenik olarak kabul edilir. (28) p53 tümör süpresör geninde mutasyon oluşturarak etkisini gösterir. HBV ile birlikte aflatoksin maruziyetinde HSK riski 60 kat artmıştır. (29)

Alkolün direkt karsinojenik etkisi gösterilmemekle birlikte yapılan bazı çalışmalarda HBV ve HCV ile birlikteliğinde HSK riskini 2-3 kat artırdığı saptanmıştır. (30)

Bunların dışında; diyabet , non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hemakromatozis, ağır metallere maruziyet ve pestisidler HSK riskini artıran başlıca faktörlerdir.

2.3. Histopatoloji ve Klinik Bulgular

HSK; makroskopik olarak noduler (fibröz kapsülle çevrelenmiş), masif-infiltratif ve diffüz olmak üzere üç paternde görülür. En sık soliter veya multifokal noduler paternde izlenir. Ana tümör yakınında tanımlanan milimetrik tümör odakları satellit nodul olarak adlandırılır ve metastazı ifade eder.

Histolojik olarak; iyi-orta-kötü diferansiye olarak sınıflandırılmakla birlikte HSK'da tümör derecesi prognostik açıdan tek başına zayıf bir belirteçtir. (31) HSK için ana prognostik faktörler; tümör evresi (nodulun sayısı ve boyutu, vasküler invazyon, ekstrahepatik yayılım), karaciğer fonksiyonu (Child-Pugh sınıflaması, portal hipertansiyon varlığı) ve hastanın genel tıbbi durumudur. (31)

Küçük HSK tanımı 2 cm'den az tümörler için kullanılır. Bu lezyonlar tipik HSK morfolojisi ve kanlanma paterni göstermeyebilir. Sınırları belirsiz olan progrese evre ve sınırları nispeten daha keskin olan erken evre olarak iki grupta incelenir. Erken evre tümörler nispeten iyi diferansiye iken progrese evre olanları orta derecede diferansiyedir. Ayırımında fibröz septaların ve portal venöz yapıların invazyonu yardımcıdır.

HSK; genellikle siroz zemininde oluşan displastik nodullerin malign transformasyonu sonucu oluşur. Ancak bu süreç aşamalıdır. Karsinogenezde ilk basamak oluşan rejenerasyon nodulleri adenomatöz hiperplazi ile displastik nodullere, gelişen atipinin (artmış hücre boyutu ve selülarite) derecesine bağlı olarak da HSK'e dönüşüm göstermektedir. (32) Bu yavaş sürece rağmen HSK olgularının büyük bölümü ileri evrede tanı almaktadırlar.

Hastaların çoğunda erken evrede bir belirti yoktur. Hastalığın ilerlemesi sonucu sağ üst kadranda ağrısı, dolgunluk hissi, iştahsızlık ve kilo kaybı ile kendini

gösterebilir. Kompanse siroz hastalarında ani gelişen asit, ensefalopati, sarılık ve varis kanaması gibi karaciğer yetmezliği bulguları HSK açısından önemli olabilir.

Laboratuvar bulguları non-spesifiktir. HSK tanısı ve taraması için en sık kullanılan serum markerı alfa-feto protein (AFP)'dir. AFP değeri normal sınırı 20 ng/ml olarak kabul edilir. Her ne kadar AFP artışı klinik özellik ve prognoz ile korele olmasa da, 400 ng/ml üzerindeki AFP değerlerinde HSK gelişimi için yüksek risk mevcuttur.

Hastaların tanı anında %10-20'sinde metastatik yayılım saptanmaktadır. Ekstrahepatik metastaz riski özellikle tümör çapı 5 cm'nin üzerinde artış göstermektedir. En sık yayılım gösterdiği bölgeler; akciğerler, intraabdominal lenf nodları, kemik, beyin ve surrenal bezleridir. (33)

HSK hastalarının büyük bir kısmı siroz zemininde geliştiğinden ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğundan; bu hastalarda sirozu derecelendirmek, prognozu ve transplantasyon için uygunluğu değerlendirmek amacıyla Child-Pugh skorlama sistemi sık olarak kullanılır. (34) Child-Pugh sınıflamasını oluşturan klinik ve biyokimyasal parametreler; asit, hepatik ensefalopati, total bilirubin, albumin ve protrombin zamanıdır. (Tablo 1) Her bir parametre; 1, 2 ve 3 puan olacak şekilde alt ve üst değerler verilerek üç gruba ayrılmıştır. Her hasta için değerlerine göre denk gelen skorlar toplanarak Child A, B, C olmak üzere üç kategoride değerlendirilmiştir. (Tablo 1) Yapılan çalışmalara göre Child sınıfı HSK hastalarında prognozu belirleyen önemli bir parametre olarak saptanmıştır. (35)

Tablo 1. Child-Pugh Skorlaması ve Sınıflaması

Siroz Şiddetinin Değerlendirilmesi Amacıyla Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması			
Klinik ve Laboratuvar Kriterleri	Puanlar*		
	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Hafif ve Orta (grade 1 veya 2)	Ciddi (grade 3 veya 4)
Asit	Yok	Hafif ve Orta (Diüretiklere yanıtı)	Ciddi (Diüretiklere yanıtı)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Protrombin Zamanı			
Uzamış Saniye	< 4	4-6	> 6
INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3

***Child-Turcotte-Pugh Sınıfı parametrelerin skorları toplamı ile elde edilir.**

Sınıf A = 5 ve 6 puan (hafif dereceli karaciğer hastalığı)

Sınıf B = 7-9 puanlar (orta dereceli karaciğer hastalığı)

Sınıf C = 10-15 puanlar (ciddi derecede karaciğer hastalığı)

2.4. Tarama ve Tanı

HSK tanısı patognomonik semptomlarının olmaması ve karaciğerin geniş fonksiyonel rezervi olması nedeniyle gecikmektedir, dolayısıyla hastaların çoğu tanı esnasında uygun tedavi açısından geç kalmaktadırlar. (36,37) Bu nedenle HSK gelişiminde tarama testleri önem kazanmaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, HSK yönünden taranan hastalarda HSK ilişkili mortalitede belirgin azalma saptanmıştır. (38,39)

Karaciğere yönelik ultrasonografi (USG) tercih edilen tarama yöntemidir çünkü sensitivitesi % 84 ve spesifitesi % 90'dan fazladır. (40) AFP'nin USG'ye eklenmesi, sadece USG'ye oranla sensitiviteyi %5 düzeyinde artırır. (41)

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu (AASLD) ve Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Grubu (EASL) tarafından yüksek riskli hasta kavramı oluşturulmuştur. Buna göre; sirotik hastalar içinde etyolojisi HBV, HCV, alkol, herediter hemokromatozis, nonalkolik steatohepatit, primer biliyer siroz olanlar ve karaciğer transplantasyonu için bekleme sırasında olanlar; siroz olmayan hastalar içinde ise kronik hepatit B taşıyıcıları (Erkeklerde >40 yaş , kadınlarda >50 yaş ve ailede HSK öyküsü bulunan kronik HBV'li hastalar) takip açısından uygun bulunmuştur. Bu hastalarda 6 ayda bir USG ve AFP takibi tarama testi olarak önerilmiştir. Alfa 1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit ve Wilson hastalığına ikincil siroz düşük orta riskli kabul edilmiş ve bu tür durumlarda tarama önerilmemiştir.

AASLD rehberine göre, altta yatan karaciğer hastalığı (Siroz, kronik viral hepatitler) olan bireylerde serum AFP değerinde yükselme (200 ng/ml) varsa HSK açısından ileri tetkikler istenmelidir. (15) Bu hastalara ilk tanı basamağı olarak, karaciğere yönelik dinamik BT (bilgisayarlı tomografi) ve/veya MRG (manyetik rezonans görüntüleme) tetkiki yapılmalıdır.

Riskli hastalarda tarama anında veya rastlantısal olarak kitle saptanması durumunda HSK tanısı açısından yaklaşımda kitle boyutu önem arz eder. 1 cm'den küçük lezyonların yarısından fazlasının benign olduğu saptanmıştır. (42) AASLD; 1 cm'den küçük boyutta nodul saptandığında, 2 yıl süresince, 3 ve/veya 6 ay arayla USG takibini önermiştir.

Sirotik hastalarda saptanan 1-2 cm arası nodullerde en az iki dinamik görüntüleme (Kontrastlı MRG, BT veya USG) yapılması önerilmiştir. Eğer iki görüntüleme yönteminde HSK açısından tipik özellikler gösteriyorsa, lezyon HSK kabul edilir. Tipik özellikler göstermemesi halinde lezyondan biyopsi alınmalıdır.

İnvaziv biyopside ufak da olsa prevalansı % 0,003 ile % 5 arasında değişen seeding riski bildirilmiştir. (43,44) Ayrıca 2 cm'den küçük lezyon biyopsilerinde % 30-40 oranında yalancı negatiflik saptanmıştır. (44) Dolayısıyla negatif histopatoloji

HSK tanısını dışlamak için yeterli değildir. Takiplerinde boyut artışı veya HSK açısından belirli özellikler gösteren nodullerde biyopsi tekrarı önerilmiştir.

AASLD ve EASL'e göre çapı 2 cm'den büyük lezyonlar non-invaziv olarak HSK tanısı alabilmektedirler. İki farklı dinamik görüntüleme yöntemi ile arteriyel kanlanma ve portal/venöz fazda kontrast bırakmasının (washout) gösterilmesi veya tek dinamik görüntülemeye ek olarak AFP değerinin >400 ng/ml olması tanı için yeterlidir. Bu lezyonlarda radyolojik kriterler % 100 sensitivite ve %98 spesifite gibi bir tanısal doğruluğa sahiptir. (45-47)

USG genelde sirotik karaciğerde HSK taraması için kullanılır. USG'de lezyonun görünümü boyuta ve karaciğer parankim ekojenitesine göre değişkendir. Dolayısıyla 1 cm üstü tüm lezyonlar şüpheli kabul edilmelidir. Küçük lezyonlar genelde hiperekoik odak olarak izlenirler. Daha büyük olanları; fibrozis, yağlı değişiklik, nekroz ve kalsifikasyona sekonder hipoekoik-heterojen izlenirler. (48) Ayrıca fokal yağdan korunmuş alan lehine, lezyon periferinde hipoekoik halo görünümü saptanabilir (hedef işareti). Bunların dışında USG ile kitleye sekonder gelişen intrahepatik safra yollarında dilatasyon ve doppler inceleme ile venöz trombozlar yüksek doğruluk oranlarında saptanabilirler.

Karaciğere gelen kanın %75'i portal venden sağlanırken; HSK'ların kan desteği büyük oranda hepatik arteriyel sistemden gerçekleşir. Bu da HSK lezyonlarının tipik boyanma paternlerine sahip olmasına yol açarak tanıda bize yardımcı olur. Bu farkı net olarak ortaya çıkarmak için dinamik incelemeler kullanılır.

BT ile trifazik görüntüleme yapılması HSK tanı imkanını artırmaktadır. HSK lezyonları intravenöz kontrast madde uygulaması sonrasında geç arteriyel fazda (35. saniye) yoğun kontrastlanarak çevre parankime kıyasla hiperdens izlenir ; portal faz (70. saniye) veya geç venöz fazda (5 dakika) washout göstererek izo-hipodens hale gelirler. Ayrıca dinamik çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ; USG'nin aksine 1 cm'den küçük boyutlu lezyonların tanısında da % 90-95 düzeyine varan saptama oranları ile primer görüntüleme modalitesi olarak umut vermektedir.

MRG'nin uzun süren sekansları, hasta hareketine ve artefaktlara neden olarak abdomen görüntüleme handikap oluşturmakla birlikte; gelişen teknoloji ile özellikle USG ve BT ile karakterize edilemeyen lezyonlarda kullanımı son yıllarda artış göstermektedir. HSK lezyonu içeriğine bağlı olarak T1 ağırlıklı görüntülerde izo-hiper-hipointens olarak izlenebilir. T2 ağırlıklı incelemelerde hiperintens görülür. Kontrast madde sonrası dinamik incelemelerde arteriyel fazda hiperintens izlenirken; portal venöz-geç venöz fazda izo-hipointens izlenirler. MRG ile HSK lezyonlarının iç yapısı, lezyon sınırları ve intrahepatik vasküler yapılar invazyon diğer modalitelere kıyasla daha net yapılabilmektedir. (49) Ayrıca karaciğerin en sık karşılaşılan lezyonları olan hemanjiomlardan ayrımda en etkili görüntüleme yöntemidir. (50)

Dijital çıkartma anjiyografisi (DSA) tanıda nadiren kullanılmakla birlikte günümüzde genellikle cerrahi veya TAKE-TARE tedavisi öncesi arteriyel yapıların anatomisini değerlendirmek için kullanılır.

2.5. Evrelendirme ve Sınıflandırma

HSK'da epitelyal hücre kökenli kanserlerde kullanılan klasik TNM evrelemesinin prognostik açıdan yeterli olmadığı kanısına varılmıştır. (51) Bu nedenle çeşitli evreleme sistemleri geliştirilmiş olup en yaygın kullanılanı Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemidir. (Tablo 2)

HSK hastalarında prognozu belirleyen tek etken tümörün kendisi değildir. Bu yüzden özellikle ciddi siroz zemininde hastalığın prognozunu belirlemek ve tedavi seçeneğini değerlendirmek için vital fonksiyonların kullanıldığı Child-Tucotte-Pugh, *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) ve *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

2.6. Tedavi

HSK tedavi yaklaşımları; potansiyel küratif, palyatif ve semptomatik olarak sınıflandırılabilir. Potansiyel olarak küratif seçenekler; karaciğer rezeksiyonu, transplantasyon ve lokal ablatif tedavileri içerir. Bununla birlikte, donör yetersizliği, ileri tümör evresi, karaciğer fonksiyonu bozukluğu gibi nedenler ile HSK hastalarının %20’den azı bu tedavilere uygundur. (4,52) HSK hastalarının çoğunluğu palyatif ve semptomatik tedavi almak durumundadır.

HSK hastalarına uygulanacak tedavi yaklaşımı hastalığın evresine göre belirlenir. Avrupa ve Amerika’da kullanılan BCLC kriterlerine göre hastalar; çok erken, erken, ara (intermediate), ileri ve terminal evre olarak sınıflandırılmıştır. (Tablo 2)

Tablo 2. HSK tanı hastalarda BCLC sınıflaması

HSK Tanılı Hastalarda BCLC Sınıflaması	
Evre	Tanım*
Çok erken	PD=0, Child-Pugh A, tek HSK < 2 cm
Erken	PD=0, Child-Pugh A-B, tek HSK veya 3 nodül < 3 cm
Orta	PD=0, Child-Pugh A-B, multinodüler HSK
İleri	PD=1-2, Child-Pugh A-B, portal neoplastik invazyon, Lenf nodu metastazı, uzak metastaz
Terminal	PD > 2, Child-Pugh C

*PD = Performans Durumu

Çok erken evre HSK; soliter, 2 cm’den küçük tümörü olan ve asemptomatik hastaları kapsar. İlk tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon olarak kabul edilir. (15) Alternatif olarak son yıllarda gelişen lokal ablatif yöntemler ile rezeksiyona yakın sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Bazı kaynaklar ilk seçenek olarak yan etkisinin daha az olması sebebiyle ablatif yöntemleri önermektedir. (53)

Erken evre HSK; 5 cm'den küçük tek lezyonu olan veya 3 cm'den küçük 3 ve daha az lezyonu olan hastaları kapsar. (13) EASL-AASLD kılavuzlarına göre en uygun tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonu kabul edilmiş olup transplantasyona engel teşkil eden durum varlığında alternatif olarak lokal ablatif tedaviler önerilmiştir. (13)

Ara evre HSK; tek büyük bir lezyonu veya multifokal tümör odakları olan Child-Pugh A ve B grup hastalarından; makrovasküler invazyon, ekstahepatik yayılım ve kanser ile ilişkili semptomları olmayan hastaları kapsar. EASL-AASLD kılavuzlarına göre özellikle TAKE bu hasta gruplarında önerilen tedavi yaklaşımıdır.

İleri evre HSK; makrovasküler invazyon, ekstahepatik yayılım ve kanser ile ilişkili semptomları olan HSK hastalarını kapsar. Tedavi yaklaşımı olarak oral sofenib benimsenmiştir. (54)

Terminal evre HSK; fiziksel kapasitenin ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun ciddi biçimde kötüye gitmesi olarak tanımlanır. Tedavi palyasyona yöneliktir.

2.6.1. Karaciğer Rezeksiyonu

Rezeksiyon; özenle seçilmiş hastalarda, % 50-70 düzeyine ulaşan 5 yıllık sağkalım oranları ile başarılı bir küratif tedavi seçeneğidir. (55,56) Özellikle çok erken ve erken evre HSK hastalarında karaciğer transplantasyonu ve lokal ablatif tedavilere göre öncelikli yaklaşım olarak kabul görmektedir. Bununla birlikte ileri evre hastalarda da rezeksiyon ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. (57,58) Son yıllarda uygulanan laparoskopik rezeksiyon işlemi deneyimli ellerde tatminkâr sonuçlar vermektedir.

Rezeksiyon sonrası gelişebilecek komplikasyonlar; safra sızıntısı, kanama, hepatik yetmezlik, enfeksiyon olarak sıralanabilir. Yeni gelişen teknikler ve enstrümantasyon ile kanama riski belirgin düşmüş ve Pringle manevrası (portal venin

klemlenmesi) ihtiyacı azalmıştır. Aynı zamanda sağkalım ve yaşam kalitesinde artış sağlanmıştır.

Rezeksiyon sonrası kritik remnant karaciğer dokusu oranı sirotik olmayan karaciğerde minimum %25 (15-40 %), sirotik karaciğerde %50 (25-90 %) olarak belirlenmiştir. (59) Tahmini remnant karaciğer dokusu mevcut değerlere uymadığında, karaciğer rejenerasyonunu hızlandırmak ve postoperatif komplikasyonları azaltmak amaçlı preoperatif portal ven embolizasyonu tekniği uygulanmaktadır. Cerrahi planlanırken esas olarak belirlenmesi gereken konu altta yatan karaciğer hastalığı varlığıdır. Bu nedenle karaciğer fonksiyonlarının belirlenmesi ve özellikle hastanın portal hipertansiyon açısından değerlendirilmesi gerekmektedir çünkü portal hipertansiyon bazı hasta gruplarında cerrahi için kontraendikasyon oluşturmaktadır.

Cerrahi rezeksiyonda sonuçlar ümit verici olmakla birlikte multifokal veya ileri dönem hastalıkta ve yeterli karaciğer rezervi olmayan hastalarda uygulanamaması nedeniyle HSK hastalarının yalnızca %10-20'si cerrahiye uygundur. (60) Erken dönemde tanı konmuş HSK'larda, multisentrik karsinogenezin sonucu olarak başarılı rezeksiyonlarda bile rekürrens oranı %50- 70 arasında değişmektedir. (60)

2.6.2. Karaciğer Transplantasyonu

Bir diğer cerrahi yöntem olan transplantasyon; prekanseröz ve kanseröz lezyonların çıkarılmasının yanında altta yatan kronik karaciğer hastalığını da ortadan kaldırdığından, rezeksiyona oranla daha başarılı onkolojik sonuçlar sunar. Özellikle Milan kriterlerinin (5 cm'den küçük tek bir lezyon olması, 3 cm'den küçük 3 ve daha az lezyon olması, ekstrahepatik yayılımın olmaması, makrovasküler invazyon olmaması) belirlenmesi ve uygulanmasından sonra, sağkalımda belirgin bir artış sağlanmış ve 5 yıllık sağkalım oranları 70-80 % düzeylerine ulaşmıştır. (9,10)

Transplantasyon canlı vericiden yapılabileceği gibi kadavradan da nakil yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda iki teknik arasında belirgin farklılık

saptanmamış olmakla birlikte canlı donör varlığında bekleme süresinin kısaldığı bildirilmiştir. (61) Bununla birlikte donör sayısının istenilen düzeyde olmaması halen transplantasyon önündeki en büyük engeli teşkil etmektedir.

2.6.3. Sistemik Kemoterapi ve İmmunoterapi

HSK'da sistemik tedavi ileri evre hastalarda uygulanmaktadır. Cerrahiye engel teşkil eden durum varlığında hastalar lokal ablasyon ve intraarteryel tedavilere uygun olmadığında sistemik tedavi seçeneği öne çıkmaktadır. Bu amaçla en sık doksorubisin kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda 1 yıllık sağkalım oranları %20 düzeyinde saptanmıştır. (62) Bunun dışında sispatin, tamoksifen, antiandrojenler, interferon alfa, oktreotid gibi ajanlar da kullanılmış ancak istenilen sonuçlar alınamamıştır.

Son yıllarda geliştirilen Sorafenib isimli ilaç bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Tümör patogenezinde etkili olan *vasculer endothelial growth factor* (VEGF) ve *platelet-derived growth factor* (PDGF) reseptörlerini inhibe ederek etki gösterir. Yapılan bir çalışmada ileri evre hastalarda median sağkalımı yalnızca 2,8 ay artırdığı saptanmıştır. (63) Bununla birlikte Sorafenib; cerrahiye uygun olmayan, TAKE ve lokal ablatif tedavilerden yarar görmemesi öngörülen hastalarda *Food and Drug Administration* (FDA) tarafından ilk tedavi seçeneği olarak onaylanmıştır.

2.6.4. Transarteryel Tedavi

Normal karaciğer dokusu ile HSK lezyonunun beslenme kaynağındaki farklılık transarteriyel tedavinin temelini oluşturur. HSK lezyonu kan akımının %90'ını arteriyel sistemden sağlar iken, karaciğer parankim kan akımının büyük kısmını portal ven sağlar ve sadece %25 arteriyel sistemden kan alır. Hepatik arter dallarının kemoterapotik-radyoterapotik ajan eklenmiş yada eklenmemiş selektif oklüzyonu; kan akımı azalmasına sekonder hipoksi ile tümör hücrelerinin ölmesine yol açarken, karaciğer parankiminin korunmasına olanak sağlamaktadır.

Embolizan maddelere kemoterapotik ajanların eklenmesiyle gerçekleştirilen yöntem TAKE, radyoaktif maddelerin eklenmesiyle gerçekleştirilen yöntem TARE adı verilir. TAKE ara evre HSK hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. Karaciğer fonksiyonu iyi olan multifokal HSK lezyonlarında kullanılır.

Embolizan madde olarak en sık jelatin, polivinil alkol (PVA) partikülleri, mikrokürecikler ve lipiodol kullanılır. Bu maddelerin boyutları farklıdır ve tümör boyutu-vaskülaritesine göre kullanılacak ajan seçilir. Tedavideki amaç; tümörü besleyen arteri totale yakın oklude edip, çevre dokulara en az hasarı vermektir.

İyotlu haşhaş tohumu yağı olan lipiodol ilk olarak kemoembolik ajan olarak üretilmiştir. Vizköz ve suda erir bir madde olan lipiodol enjekte edildiği arterde geçici okluzyona neden olur. (64) Ayrıca tümör hücrelerine aktif transport ile alınarak lizise yol açar. Kupffer hücreleri lipiodolu fagosite edebilir ve birkaç günde ortamdan uzaklaştırabilir. HSK'larda Kupffer hücrelerinin olmaması sonucu lipiodol uzaklaştırılmaz ve aylar boyunca tümör düzeyinde ekstraselüler alanda saptanabilir. Lipiodol radyopak bir maddedir. Bu özelliği ile görüntüleme yöntemleri ile izlenebilir ve tedavi takibi yapılabilir.

Lipiodol kemoterapotik ajan süspansiyonları ile kullanıldığında, taşıyıcı özelliği de ortaya çıkar. Bu ajanların tümör hücresine taşınmasını ve hücre tarafından tutulumunu kolaylaştırmaktadır. (65) En sık doksorubisin ve sisplatin ile kombine edilir. Ancak bu kombinasyonlar birbiri içinde çözünmediğinden enjeksiyon sonrası birkaç dakika sonrası ayrışır ve ayrı ayrı etki gösterirler.

Son yıllarda embolizan ajan olarak geliştirilen mikrokürecikler 100-1200 mikrometre çapında olabilirler. Bu küreciklere 75-150 miligram (mg) doksorubisin yüklenebilmektedir. Lipiodolün aksine bu mikrokürecikler kemoterapotik ajanları yavaş ve kontrollü salarak daha düşük konsantrasyonda 7-10 gün süre ile etki gösterebilirler. Benzer şekilde PVA partikülleri de doksorubisinin yavaş salınımı ile tedavi etkinliği düşmeksizin ilaca bağlı toksisitede azalmayı sağlar. (66)

Yapılan çalışmalarda TAKE ile konservatif ve sistemik tedaviler karşılaştırılmış ve TAKE'nin sağkalımı belirgin artırdığı sonucuna varılmıştır.

(67,68) Ayrıca TAKE'nin kemoterapotik ajan kullanılmadan yapılan TAE tedavisine göre anlamlı düzeyde daha yararlı olduğu saptanmıştır. (69)

TAKE işlemi sonrasında en sık komplikasyon; geçici karın ağrısı, ateş ve karaciğer testlerinde yükselme ile seyreden post embolizasyon sendromudur. %60-80 oranında görülmekte ve 3-4 gün içinde gerilemektedir. Bunun dışında % 10 düzeyinde görülebilen komplikasyon oranları belirtilmiştir. Başlıca komplikasyonlar; karaciğer yetmezliği, iskemik kolesistit, karaciğer absesi, biliyer striktürler ve nadiren gastrik ülserlere sekonder gastrointestinal kanamalardır.

TARE işlemi; tümörü besleyen arterlere selektif yapılan radyoaktif madde infüzyonudur. Bu amaçla en sık kullanılan madde yttrium-90 (⁹⁰Y) 'dir. Radyoembolizasyon'da yttrium-90 yüklenmiş partiküller total vasküler oklüzyona yol açmaz, bu nedenle post embolizasyon sendromu bu hastalarda daha az görülür. (70) Yitrium-90 saf beta partikül ışınması yapar. Beta partiküllerinin doku geçirgenliği 11 mm olduğundan çevre dokulara az hasar verilir. 64 saat olan yarı ömrü nedeniyle 10-12 gün boyunca etki gösterir.

Bununla birlikte hedeflenen bölgenin dışında gerçekleştirilen embolizasyonda TARE yönteminin morbiditesi TAKE'ye oranla fazladır. İntestinal sistemi besleyen arterlere radyoembolizasyon madde kaçışında geri dönüşü olmayan ülserler meydana gelebilir. (71) Ayrıca HSK lezyonunun yarattığı arteriyovenöz şantlar nedeniyle partiküller akciğere gidebilir ve radyasyon pnömonitine neden olabilir. Bunu engellemek için çölyak ve mezenter anjiografi sonrası bu arter dallarına koil embolizasyonu yapılır. Koil embolizasyonunun hemen ardından yttrium-90 ile eş boyut ve dağılım özellikleri gösteren, yaptığı gamma ışınma ile yan etkisi olmayan 170 MBq '*technetium-99m macroaggregated albumin*' (⁹⁹Tc-MAA) uygulanır. Yapılan nükleer tıp görüntülemesi ile hedeflenen bölge dışına olan kaçak yüzdesi saptanır ve buna göre radyoembolizasyon yapılıp yapılmayacağı kararı alınır. Karaciğer dışı yayılan radyasyon oranı %20'nin üzerinde ise radyoembolizasyon kontrendikedir.

TARE işleminde görülen yan etkiler; yorgunluk, ağrı ve kusma'dır. Yaklaşık %20 hastada bilirubin toksisitesi gelişirken, %75 düzeyinde hastada lenfosit sayısında anlamlı düşüş görülmektedir. (72,73) Major komplikasyonlar; intestinal ülserler (%4), cerrahi gerektiren safra kesesi ve yolları hasarı (%1,5) ve radyasyon pnömoniti'dir. (% 1) (72)

Ek olarak HSK lezyonlarının invaziv olanlarının kanlanması bir kısmı portal sistemden gerçekleşir. Bu da TAE, TAKE ve TARE tedavilerinde dirence ve inkomplet tedaviye neden olabilmektedir. Bu nedenle terapotik etkinliği artırmak amaçlı özellikle termal ablasyon yöntemleri ile kombine kullanımına yönelik çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir. Kombine kullanımın termal ablasyon öncesi yapılan embolizasyon ile; termal ablasyon yöntemlerinde izlenen ve ana vasküler yapılara yakın lezyonlarda tedavi etkinliğini düşüren '*heat-sink efect*' etkisini de azalttığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada sadece TAKE tedavisi alan bir grup ile, TAKE ile RFA tedavisi alan grup karşılaştırılmıştır. 1 yıllık sağkalım oranları sadece TAKE alan grupta %67 düzeyinde iken, TAKE ve RFA tedavisinin kombine uygulandığı grupta %100 olarak saptanmıştır. (74)

2.6.5. Perkütan Lokal Ablatif Tedaviler

Perkütan lokal ablasyon tedavileri HSK hastalarında; cerrahi operasyona engel teşkil eden durumlarda, 5 cm'den küçük tek tümör veya 3 cm'den küçük 3 ve daha az sayıda lezyon varlığında tercih edilmektedir. Bununla birlikte HSK'nın doğası gereği yüksek rekürren oranları nedeniyle cerrahiye oranla daha az invaziv ve tekrarlanabilir tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda gelişen teknik ve enstrümantasyona sekonder özellikle 2 cm altındaki lezyonlarda lokal ablatif tedaviler ile yakalanan başarı oranı cerrahi tedavi düzeylerine yaklaşmaktadır. Bazı çalışmalarda 2 cm altındaki lezyonlarda primer tedavi olarak lokal termal ablasyon yöntemlerinin kullanılması gerektiği bildirilmiştir.

Perkütan ablasyon tedavilerinin bir özelliği de TAKE gibi, transplant sırası bekleyen hastalarda köprü tedavisi olarak kullanılması ve hastanın bu bekleme süresinde transplantasyon şansını artırmasıdır.

Perkütan lokal ablatif tedaviler; USG, BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemlerinin eşliğinde gerçekleştirilirler. İşlemlerden önce dinamik BT ya da MRG ile tümör sayısı, boyutu, şekil özellikleri, lokalizasyonu, damar, safra yolları ve diğer kritik yapılar (safra kesesi, diafragma, gastrointestinal trakt) ile ilişkisi belirlenir. USG ise lezyonların yerinin belirlenmesini ve ulaşılabilirliklerinin değerlendirilmesini sağlar.

İşleme kılavuzluk edecek görüntüleme yöntemi, işlemi yapacak kişinin tercihine, deneyimine ve yöntemin kullanılabilirliğine göre seçilir. En sık tercih edilen modalite USG'dir. USG'nin birçok avantajının yanında tek dezavantajı işlem sırasında meydana gelen hiperekoik hava kabarcıklarının ablasyon düzeyini değerlendirmemizi engellemesidir. Bu hiperekoik kabarcıklar işlemden 1 saat sonra kaybolurlar. İşlemden hemen sonra gelişebilecek komplikasyonları değerlendirmede de USG kullanışlıdır. Ancak işlem sonrası takipte, nüks-rezidü değerlendirmesinde USG yetersiz bir görüntüleme modalitesi olup BT, MRG veya pozitron emisyon tomografi (PET-BT) yöntemlerinden bir ya da birkaçı kullanılabilir.

İşlem sonrası erken dönemde dinamik BT veya MR incelemelerinde tam ablasyon, arteriyel fazda ince ve düzenli kontrastlanan (≤ 5 mm kalınlıkta) ve portal faz boyunca kontrastlanması devam eden bir halka içinde kalan kontrastlanmayan alan olarak izlenir. (75) Bu benign kontrastlanma erken dönemde reaktif hiperemi, geç dönemde fibrozise sekonder izlenir ve genelde 6 ay sonra kaybolur. Düzensiz, kalın, noduler kontrastlanma nüks-rezidü lehine yorumlanmalıdır. Takiplerde BT kullanımı yerini MRG'ye bırakmaktadır. MRG ile hepatosit spesifik kontrast maddeler kullanılarak nüks-rezidü ile benign kontrastlanma ayrımı daha rahat saptanmakta ve ek sekans olarak difüzyon ağırlıklı incelemelerde nekroz ile nüks-rezidü tümör dokusu ayrımı yapılabilmektedir.

Bunun dışında ablasyon tedavisi sonrasında klinik sonuçların doğru değerlendirilebilmesi için bazı kavramların iyi bilinmesi gerekir;

- Rezidü: Kelime anlamı artık, kalan'dır. Bizim çalışmamızda; ablasyon işlemi sonrasında işlem yapılan lezyonda tümör dokusu varlığı olarak kullanılmıştır.
- Nüks: Çalışmamızda; ablasyon işlemi sonucunda total ablasyonun sağlanmasına rağmen takiplerde aynı alanda tümör dokusu tekrarı olarak kullanılmıştır.
- Rekürrens: Takipte müdahale edilen lezyonlar dışında yeni lezyonların saptanmasıdır.
- Lokal progresyon: Daha önce ablasyon uygulanan alanlarda takipte tümör dokusu varlığı saptanmasıdır.
- Sağkalım süresi: Olgunun çalışmaya dahil edildiği zamandan yaşamını kaybetmesine kadar geçen süredir.

2.6.5.1. Perkütan Kimyasal Ablasyon

Perkütan kimyasal ablasyon küçük HSK lezyonlarında görece olarak güvenli ve efektif bir tedavi yöntemidir. Hastalar tarafından iyi tolere edilen bu yöntemde major ve minör komplikasyon oranları düşüktür. (% 2) (76,77) Özel ve pahalı ekipman gerektirmediğinden kullanışlıdır. Kimyasal ablasyon sağlamak için etanol, asetik asit ve sodyum hidroksit kullanılır. Bunlar içinde en yaygın olanı PEI'dır.

Etanolün etki mekanizması; sitoplazmik dehidratasyon, hücre proteinlerin denatürasyonu ve mikrovasküler tromboz ile tümör hücrelerinde koagülasyon nekrozu geliştirmesi esasına dayanır. (77,78) Asetik asit ve etanol gibi küçük moleküller tümör hücrelerindeki bu etkilerini difüzyon ve konveksiyon yoluyla hücre zarını geçerek yaparlar. Bu nedenle konsantrasyon farkı önemlidir. Bu amaçla kullanılan çok delikli iğneler ile istenilen konsantrasyon farkı daha kısa sürede sağlanarak daha az girişim ile daha homojen dağılım sağlanmaktadır.

Etanol tümör içindeki septaları geçemez. Bu aşamada asetik asit yağları çözme özelliği ile etanole göre avantajlıdır. (79) Ayrıca asetik asit aynı miktarlarda etanole göre 3 kat etkili olarak bulunmuştur.

Sodyum hidroksit hayvan deneylerinde daha az sistemik etkiye neden olan, konsantrasyon bazlı etki gösteren bir kimyasal ajandır. Ayrıca asetik asit ile karıştırılan sodyum hidroksit ekzotermik bir kimyasal reaksiyona girerek, açığa çıkan ısı ile tümör hücrelerinde termal ablasyon sağlanabilmektedir.

Ancak çok sayıda işlem seansı gerektirdiğinden ve ablasyon zonunun öngörülmesinde zorluk nedeniyle günümüzde yerini daha etkin olan termal ablasyon yöntemlerine bırakmıştır. Bununla birlikte termal ablasyon yöntemlerinin kullanılmadığı büyük damar veya kritik organ komşuluğundaki tümörlerde kullanımı sürmektedir.

2.6.5.2. Geridönüşümsüz Elektroporasyon (IRE)

Perkütan IRE; kısa (mikrosaniye) ve yüksek voltajlı elektrik pulslarının hedeflenen bölgeye elektrodlar vasıtasıyla uygulanmasıdır. Elektroporasyon dinamik bir fenomen olup verilen elektrik enerjisine göre reversibl veya irreversibl olabilir. 1000-3000 V/cm direk elektrik 90 puls halinde verilir ise hücre membranındaki elektriksel voltajı bozarak membran yağ tabakasında geçici nanoporlar oluşmasına neden olur. Eğer elektrik enerjisi ikinci bir eşik değerinin üzerinde verilir ise bu nanoporlar irreversibl olur ve membran permeabilitesinin artması sonucu hücre ölümü gerçekleşir. (80,81)

Yapılan hayvan deneyli çalışmalarda hedeflenen alanda ablasyon sağlanırken; komşu parankimin, vasküler yapıların ve safra yollarının korunduğu saptanmıştır. (81) Bunun sebebi olarak vasküler yapılar ve safra yollarında normal hücre membran yapısı yerine yoğun fibröz doku ve elastik fiberler içeren endotel tabakasının varlığı gösterilmiştir. Yine kas hücreleri arasında bulunan 'Gap-junction' ların elektrik iletimini engellediğinden bahsedilmiştir. Bu özelliği ile termal ablasyonlarda izlenen *heat-sink efect*'in daha az olacağı belirtilmiştir.

İnsan kaynaklı yapılan çeşitli çalışmalarda IRE'nin safra yolları ve ana vasküler yapılara yakın tümör tedavisindeki güvenilir ve etkin olduğu saptanmıştır. (82-84) Ancak bazı hastalarda işlem sonrası kardiyak aritmiler izlenmiştir. Bu sorunun elektrokardiyografi (EKG) ile senkronize tedavi ile aşılabileceğinden bahsedilmektedir. Sonuç olarak IRE her ne kadar güvenli görünse de yeni bir teknik olduğundan daha uzun takip süreleri ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.

2.6.5.3. Kriyoablasyon

Kriyoablasyon; kriyoprobun Joule-Thompson efekti prensibi baz alınarak ani ve hızlı soğutulmasının ardından, düşük ısının çevre hücelere konveksiyon ve kondüksiyon ile transferi sonucu, direkt intraselüler buz kristali oluşumuna sekonder plazma ve sitoplazmik organellerin parçalanarak hücre ölümüne yol açması esasına dayanmaktadır. Bu amaçla kriyoprobun uç kısmındaki dar açıklığa doğru hızlandırılan argon gazı, atmosferik basıçta ısı alarak genişir ve probu soğutur. Aynı yerden hızlandırılan helyum gazı ise ısı vererek probun ısınmasına yol açar ve bu ısı artışı biyosidal etkinin artışı ile sonuçlanır.

Kriyoablasyon tümör hücrelerini yok etmek için etkili bir yöntem olmakla birlikte; değişken ablasyon alanları, vasküler yapılara yakın lezyonlarda cold-sink etkisi ve yüksek komplikasyon riski mevcuttur. Lokal komplikasyonlar arasında hemoraji, safra yolu yaralanması, karaciğer parankim hasarı ve yakın organların soğuk hasarı sayılabilir. (85) Yapılan bir çalışmada; kriyoablasyon ile RFA karşılaştırılmış ve kriyoablasyonda komplikasyon oranı %29 bulunur iken RF ablasyonda % 8 saptanmıştır. Aynı çalışmada lokal rekürren oranı kriyoablasyonda % 53 saptanmış iken RF ablasyonda % 18 bulunmuştur. (86) Benzer başka çalışmalarda alınan sonuçlar bu sonuçları desteklemektedir. Ayrıca 'kriyoşok' olarak tanımlanan, ateş-taşikardi-taşıpne ile seyreden, sitokin aracılı sistemik bir sendroma yol açtığı bildirilmiştir. Bütün bu sebepler kriyoablasyonun diğer termal ablasyon yöntemlerine kıyasla kullanımını kısıtlamıştır.

2.6.5.4. Lazer Ablasyon

Perkütan lazer ablasyon; hedeflenen dokuda absorbe edilen ışığın ısı enerjisine çevrilerek hücre ölümüne neden olması esasına dayanan bir tekniktir. Lazer ışığı dokuya, 21 G iğne içinden geçirilen 300-600 mikrometre çapında açık uçlu quartz fiberler ile iletilmektedir. İletilen ışık doku içinde saçılma, absorpsiyon ve yansıma nedeniyle 1,5 cm kadar ilerleyebilir. Esas olarak saçılma yoluyla yayılan ışın ısıya dönüşerek hedef dokuda koagülasyon nekrozu oluşumuna neden olur. (87,88) Bu amaçla Nd:YAG (*neodymium:yttrium aluminum garnet*) lazerler (1064 nm dalgaboyu) kullanılmaktadır.

Yapılan çok merkezli bir çalışmada lazer ablasyon % 1,5 major komplikasyon ve tümör ekilmesinin izlenmemesi ile güvenilir bir yöntem olarak öne çıkmıştır. (89) RF ablasyon ile lazer ablasyonu karşılaştıran bir başka çalışmada tam yanıt oranları sırasıyla % 93 ve % 87 olarak anlamsız bulunur iken büyük lezyonlarda lazer ablasyon sonrası rekürren oranı yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada postablasyon sendromu oranı RF ablasyonda daha yüksek bulunmuştur. Nihayetinde büyük lezyonlarda RF ablasyonun lazer ablasyona üstün olduğu, 2 cm altı lezyonlarda ise lazer ablasyonun RF ablasyona alternatif bir yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır. (90)

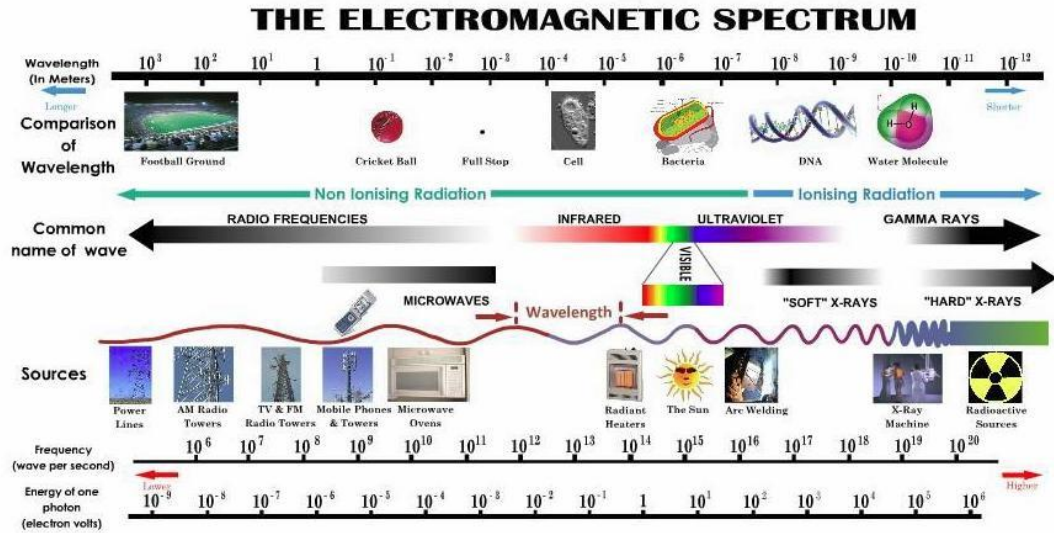
2.6.5.5. Odaklanmış Yüksek Yoğunlukta Ultrasonografik Ablasyon

'High-intensity-focused ultrasound ablation' (HIFU); çevre dokuda minimal etki göstererek, hedeflenen alan içindeki dokuda termal ablasyon sağlamak için, odaklanmış yüksek enerjili ses dalgalarını kullanan, non-invaziv bir yöntemdir. Terapotik bir ultrason probu yardımı ile üretilen yüksek frekanslı ses dalgaları (0,5-10 MHz), akustik bir lens yardımı ile küresel fokal bir formda düzenlenir, ultrason gücü artırılarak hedef alandaki ısı 65-80 °C düzeyine çıkarılır ve dokuda koagülasyon nekrozu oluşmasına neden olur. (91,92)

Çevre dokulara zarar vermemesi ve non-invaziv olmasının yanı sıra karaciğerdeki lezyonlarda kullanımına yönelik yapılan çalışmalarda, ana vasküler yapı komşuluğundaki lezyonlar dahil olmak üzere etkin bir ablasyon oluşturduğu saptanmıştır. (93) Her ne kadar solunum hareketleri nedeniyle odaklama konusunda soru işaretleri olsa da RF ablasyon ile karşılaştırıldığı bir çalışmada sağkalım üzerine etkileri arasındaki fark anlamsız çıkmıştır. (94) Bu yöntem RF ve MW ablasyona alternatif olarak umut vaad etmekle birlikte daha fazla uzun takip süreleri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

2.6.5.6. Radyofrekans Ablasyon

Radyofrekans (RF) dalgaları, 10 kHz ile 900 MHz arasında değişen frekanslarda, elektrik yüklerine hız kazandırılmasıyla elde edilen geniş aralıktaki enerji akımları olup elektromanyetik spektrumun bir parçasıdır. Spektrumu oluşturan diğer komponentlere göre daha düşük enerji ve daha uzun dalga boyuna sahiptir.



Şekil 1. Elektromanyetik Spektrum.

Radyofrekans dalgalarının dokuda sıcaklık artışına yol açtığı çok önceleri bilinmekte ve bu özelliği çeşitli terapötik işlemlerde uzun süredir kullanılmakla birlikte, karaciğer tümörlerinde ilk kullanımı 1993 yılında Rossi ve arkadaşları

tarafından gerçekleştirilerek günümüzdeki RF ablasyon teknolojisinin temelleri atılmıştır.

RF ablasyon; dokuya alternatif akım iletimi yapan uç kısmı iletken bir elektrod ile cilde yerleştirilen paletler arasında kapalı bir elektrik devresi oluşturulması esasına dayanır. Hedeflenen dokudaki iyonlar oluşturulan elektrik alan yönünde dizilmeye çalışılır. İyonların hareketi sonucu meydana gelen sürtünme ile ısı açığa çıkar. (Joule etkisi) (95,96) Isı oluşumu belli eşik değerini geçtiğinde koagülasyon nekrozu ve geri dönüşümsüz hücre ölümüne neden olmaktadır. 46-48 °C'de 45 dakika veya 50 °C'de 4-6 dakika hücrelerde irreversible hücre hasarına neden olur. Bu sıcaklık 60 °C'nin üzerine çıktığında ani koagülasyon nekrozu gelişir. 100 °C civarında dokuda kömürleşme başlayarak iç direncin artışına neden olur ve akıma sekonder ısı iletimi düşer. İletimdeki bu düşüş yetersiz ablasyon alanı ile sonuçlanır. Eğer 110 °C ve üzerindeki sıcaklık düzeylerine ulaşırsa dokuda buharlaşma başlar. Oluşan gaz hem bir yalıtkan görevi görüp ısının yayılmasını, hem de doku empedansını (direncini) arttırarak ısının depolanmasını engeller. Bu nedenle temel amaç hedeflenen doku hacminde sıcaklığı 50-100 °C düzeyinde tutmaktır.

Ayrıca akım iletimi ve iyon hareketi elektrottan uzaklaştıkça azalır. Böylece ısı üretimi de azalarak ablasyon zonunun belli mesafeler içinde sınırlı kalmasına olanak sağlar. (95,96) Ek olarak heat-sink etkisi ile lezyona komşu vasküler yapıdaki kan akımı sağlanan ısıyı iletim yolu ile alandan uzaklaştırır. Bütün bu sebepler ile monopolar bir RF elektrodu yaklaşık 1,6 cm'ye kadar ablasyon alanı oluşturabilir. Daha geniş çapta lezyonlarda ablasyonu sağlamak amaçlı probun manipulasyonları yapılabilmeyle birlikte, aynı seansta birkaç elektrod ile ablasyonun gerçekleştirilmesi veya uç kısmı şemsiye şeklinde açılarak ablasyon alanını genişletebilen elektrodların kullanımı tercih edilir. (96)

Gelişen teknoloji ile günümüzde RF ablasyon işleminde kullanılan farklı elektrodlar tasarlanmıştır. Bunlar;

➔ Monopolar Elektrod: Tek aktif ucu bulunan, kapalı devre ve topraklama amaçlı cilde paletlerin yerleştirildiği sistemdir.



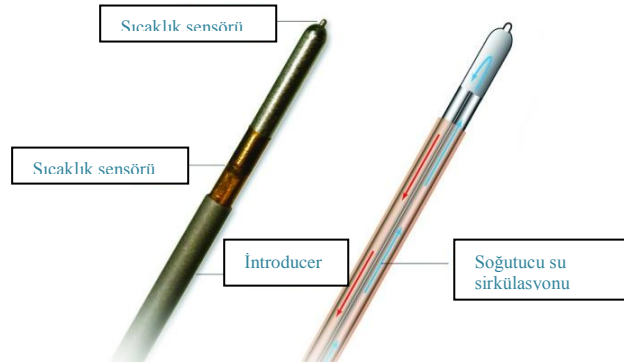
Şekil 2. Monopolar elektrod.

→ Çok İğneli Genişleyebilir Elektrod: Daha büyük bir iğne kanülünden çıkan değişik sayıda ince iğneler açılarak yüzey alanı ve ablyasyon etkinliği artırılmıştır.



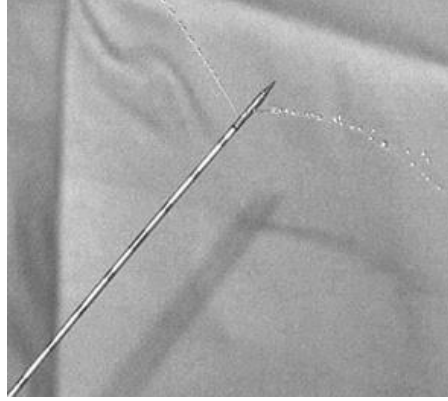
Şekil 3. Çok iğneli genişleyebilir elektrod.

→ İçten Soğutmalı (*cool type*) Elektrod: Bu tip elektrodalarda içeride bulunan 2 farklı lümeninden salınan dolaşımı mevcut olup, komşu dokunun aşırı ısınmasını engelleyerek daha fazla ısı birikimini sağlar. Dolaşan sıvı doku ile temas etmez.



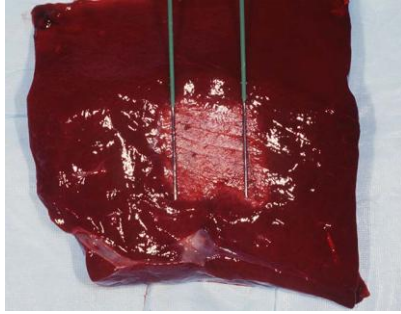
Şekil 4. İçten soğutmalı elektrod şematik görünümü.

→ Perfüzyon Elektrod : Elektrod ucundaki açıklıktan dokuya salınarak ablyasyon etkinliği artırılır.

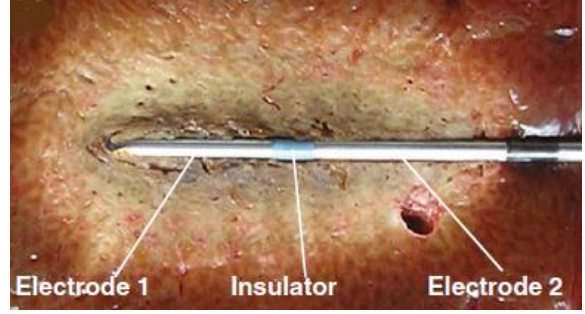


Şekil 5. Perfüzyon elektrod.

→ Bipolar Elektrod: Geçmişte tek aktif ucu bulunan 2 elektrod ile gerçekleştirilen, gelişen teknoloji ile aktif ve dönüş ucu tek elektroda yerleştirilmiş sistemdir. Bu sistemde topraklama için vücut yüzeyine palet yerleştirilmesine gerek kalmaz ve cilt yanığı riski ortadan kalkar. Ayrıca iletilen akımın odaklanması daha iyi yapılabilir.



A



B

Şekil 6. Bipolar elektrod çeşitleri. (A) Tek aktif ucu bulunan 2 elektrod ile bipolar ablasyon sağlanmakta. (B) Yalıtkan madde ile ayrılmış iki aktif ucu tek elektrodta barındıran bipolar ablasyon işlemi.

RF ablasyonu perkütan, açık cerrahi ya da laparoskopi eşliğinde gerçekleştirilebilir. Genellikle USG kılavuzluğunda yapılmakla beraber BT ya da MRG kılavuzluğu da tercih edilebilir.

RF ablasyon işlemi için kontrendikasyon oluşturan durumlar; tümörün ana safra kanalına ve ana venlere 1 cm'den daha yakın yerleşmesi, tıkanma sarılığı, kolanjit, karın ön duvarına yakın egzofitik lezyon, bilioenterik anastomoz varlığı, septisemi, aktif enfeksiyon, trombositopeni ($<50.000/mm^3$) ve tedavi edilemeyen koagülopati (protrombin zamanı $< \%50$)'dir.

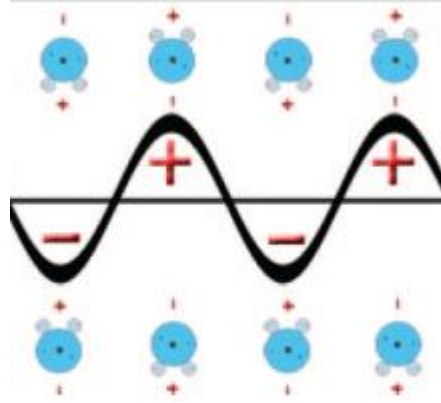
İşleme bağlı major komplikasyonlar; hastanede yatış süresini uzatan, kalıcı sekeller ya da ölüme yol açabilen komplikasyonlardır. Bunlar arasında; kanama, abse, tümör ekimi, intestinal perforasyon, safra yolu hasarı, mide ve diyafragma hasarı, pnömotoraks, hemotoraks, semptomatik plevral efüzyon sayılabilir. (97,98) Minör komplikasyonlar; minimal tedavi ile sekelsiz iyileşen, gözlem için kısa süre hastanede takip edilebilen komplikasyonlardır. Ablasyon alanında ağrı, sağ omuz ağrısı, ateş, bulantı-kusma, artralji, baş ağrısı, halsizlik, perihepatik sıvı başlıca minör komplikasyonlardır.

Sonuç olarak çevre dokulara en az hasar vererek hedeflenen alanda olabildiğince homojen ablasyon alanı RFA tedavisindeki hedef olmalıdır. Bu doğrultuda lezyon çevresinde 1 cm kalınlığındaki sağlam dokuda da harabiyet oluşturulup güvenli tümör sınırı sağlanır. İşlem bittiğinde olası tümör ekimi ve hemorajiyi engellemek için trakt ablasyonu yapılır.

2.6.5.7. Mikrodalga Ablasyon

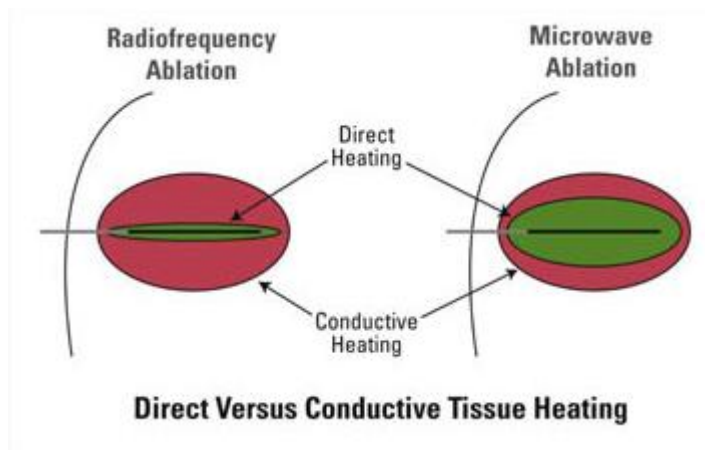
Mikrodalga; elektromanyetik spektrumda radyo dalgaları ile kızılötesi radyasyon arasında yer alan, 900-2450 MHz frekans aralığında dalgalarıdır. Mikrodalganın ablasyon yöntemi olarak kullanımı yeni gelişen bir tedavi seçeneği olarak RF ablasyona alternatif oluşturmaktadır. MWA; yüksek frekanslı mikrodalgaların dokuya iletimi sonucu meydana gelen dielektrik ısınma ile koagülasyon nekrozu geliştirme esasına dayanır. (99) Dielektrik ısınma alternatif bir elektromanyetik alan iletkenliği zayıf bir madde üzerine uygulandığında oluşur. Dokuya ulaşan mikrodalga enerjisi dokudaki su moleküllerinde osilasyon hareketine neden olur. Bu sırada su moleküllerinin gösterdiği dirence sekonder meydana gelen titreşimler ve

sürtünme sonucu doku ısısı yükselir. Bu da RF ablasyona karşı MW ablasyona kistik kitleler ve su içeriği yüksek lezyonların tedavisinde avantaj sağlar. (18)



Şekil 7. Mikrodalga ile su moleküllerinin etkileşimi.

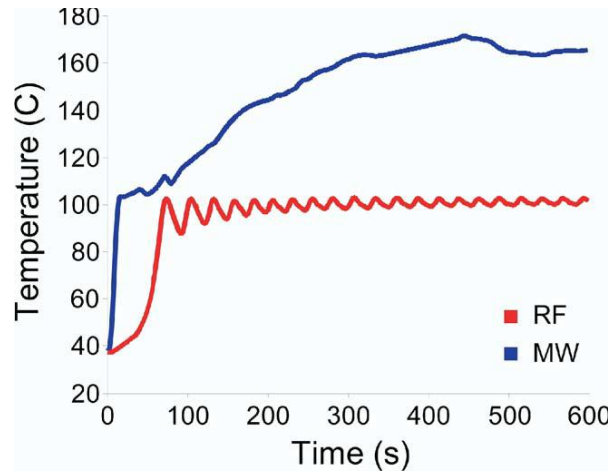
MW ablasyon cihazı her biri 915 MHz-2.45 GHz frekansta 60-140 W gücünde akım üreten jeneratörler, hedeflenen alan içine yerleştirilen MW anteni ve bu aparatları bağlayan koaksiyel kablodan oluşur. Oluşan mikrodalgalar dokuya 14-15 G çapında MW anteni uç kısmındaki yalıtılmamış aktif bölgeden iletilir. Aynı zamanda anten uç kısmında dokudaki sıcaklığı ölçen 'thermocouple' bulunmaktadır. RF elektrodunda dokuya elektrik akımı iletimi mevcut iken, MW anteninde elektromanyetik alan yayılması söz konusudur. Bu da daha büyük alanların ablasyonuna olanak sağlamaktadır.



Şekil 8. RFA'da ısınma iletim yolu ile gerçekleşmekte iken MWA'da direkt etki ile ısınma sağlanmakta.

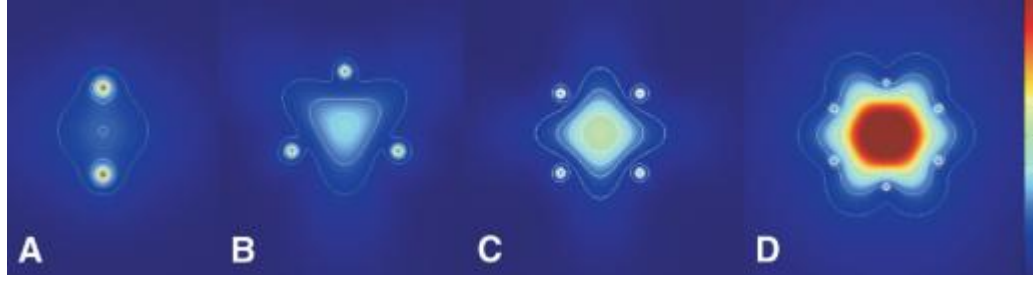
Maddenin elektromanyetik enerjiyi absorbe etme düzeyi; RF ablasyonda elektronların alternatif akışına karşılık gelen elektrik iletkenlik ile ifade edilir iken, MW ablasyonda dipollerin rotasyonuna karşılık gelen efektif iletkenlik ile ifade edilmektedir. RF elektriksel ve termal iletkenliğe gereksinim duyarken mikrodalga sıfır ya da düşük iletkenliğe sahip dokularda da yayılabilir. Bu yüzden RF akımının iletimini engelleyen kömürleşme ve buharlaşma gibi yalıtkan faktörler MW akımının iletimini etkilemez. (99) Mikrodalgalar her sıcaklıkta ve her su içeriğinde dokuda iletilebilir. RF akımı iletimini engelleyen iletkenliği düşük dokular tam aksine MW akımı yayılımı için avantaj oluştururlar. Öyle ki kablosuz internet teknolojisinde kullanılan mikrodalgalar hava gibi sıfır iletken ortamda yayılabilmektedirler.

Heat-sink efekti her iki ablasyon yöntemini de etkileyen bir unsur olarak kabul edilmekle birlikte; mikrodalga ablasyonu, hızlı oluşu ve yüksek sıcaklıklara ulaşabilmesi nedeniyle özellikle damar komşuluklarında RF ablasyona kıyasla daha etkilidir.



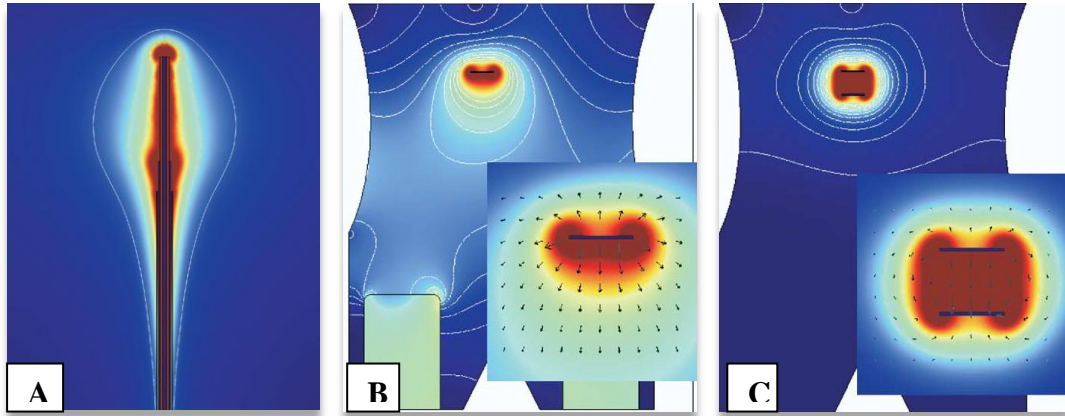
Şekil 9. RFA'da hedef doku sıcaklığı belli bir düzeye ulaşabilirken, MWA ile daha yüksek hedef doku sıcaklıkları elde edilmekte.

RF ablasyonda birden fazla sayıda elektrod kullanımında elektrodlar sıra ile aktifleştirilebiliyor iken MW ablasyonda aynı anda birden fazla elektrod aktif olarak kullanılarak ablasyon alanlarının kesişimi sağlanmakta ve ablasyon etkinliği artırılabilir. Bu yöntemde alternatif akım oluşmaması nedeniyle, topraklama amacıyla cilde palet yerleştirilmesine gerek yoktur. (100)



Şekil 10. MW ile ısınmanın (A) iki, (B) üç, (C) dört ve (D) altı anten kullanılarak oluşturulan simülasyonları. Merkezde elde edilen ısı miktarı tek antene oranla (A) 4, (B) 9, (C) 16, (D) 36 faktör artmakta.

MW ablasyon elektrodunda genişleyebilen uç kesim olmadığından RF ablasyona göre ablasyon sahası eliptik görünümde ve daha kısa çaptadır. Tek bir ablasyonda 2 cm çaplı alanda etkinlik gösterir. Bu yüzden büyük boyutlu lezyonlarda birkaç manipulasyon yapma ihtiyacı ortaya çıkar.



Şekil 11. (A) Mikrodalga anteni ile eliptik görünümde ve eni kısa ablasyon alanı sağlanmakta iken; (B) monopolar RF elektrodu ve (C) bipolar RF elektrodları ile daha geniş çapta ablasyon alanı elde edilmekte.

MW ablasyonda görülebilecek komplikasyonlar RF ablasyon ile benzerlik gösterir. Görülebilecek major komplikasyonlar; kanama, karaciğer absesi, ampiyem, safra yolları hasarı, biloma, intestinal perforasyon, tümör ekimi ve semptomatik plevral effüzyon'dur. Minör komplikasyonlar ise; ağrı, asemptomatik plevral effüzyon, ateş, halsizlik, arterioportal şant olarak sıralanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız ile ilgili protokol hazırlanarak Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.07.2015 tarihinde 09.2015.170 sayılı karar ile onay alındı. Onayın ardından Ocak 2012- Ocak 2015 tarihleri arasında non-vasküler girişimsel radyoloji ünitemizde RF veya MW ablasyon tedavisi almış HSK tanısı bulunan hastaların; işlem öncesi, işleme ait ve işlem sonrası takip verileri kullanılarak, hastalara ait klinik-radyolojik-patolojik-demografik parametreleri retrospektif olarak tarandı.

3.1. Olgu Seçimi ve Hastalar

Ocak 2012- Ocak 2015 tarihleri arasında girişimsel radyoloji ünitemizde perkütan termal ablasyon uygulanan hastalar arasından HSK tanısı olan ve ablasyon işlemi sonrası en az 6 ay boyunca takibi olan, 12'si (%30) kadın, 28'i (%70) erkek, toplam 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgu yaşları 42-79 arasında değişmekte olup ortalama yaş 63.9 iken ortanca yaş 64 idi. Olguların 31 tanesinde tek bir lezyon, 7 tanesinde 2 adet lezyon ve 2 tanesinde 3 adet lezyon izlenmekteydi. Lezyon çapları 8-49 mm arasında değişmekteydi. (ortalama 25.8 mm, median 25 mm), (≤ 2 cm, n=28; 2-3 cm, n=22; ≥ 3 cm, n=20) İlk uygulamada 51 lezyona; takiplerde ise nüks gelişen 3, rekürren 14 ve rezidü tümör dokusu kalan 2 lezyona olmak üzere toplamda 70 lezyona ablasyon işlemi uygulandı. Olguların 12'sine 2 seans, 3'üne 3 seans termal ablasyon yapıldı. Kalan 25 olguya tek seansta termal ablasyon uygulandı.

Girişimsel radyoloji ünitemize başvuran hastalar hastanemiz gastroenteroloji veya genel cerrahi polikliniği tarafından değerlendirilip; gastroenteroloji, genel cerrahi, anestezi ve girişimsel radyoloji bölümlerinden oluşan, HSK hastalarına yaklaşımı belirleyen kurul tarafından yönlendirilmiş idi. Hastaların HSK tanısı AASLD ve EASL kriterleri baz alınarak veya şüphede kalınan lezyonlardan histopatolojik örnekleme yapılarak konmuştu. Çalışmaya dahil edilen 40 olgunun 20'sine RFA, 20'sine MWA işlemi uygulandı. Ünitemizde Temmuz 2013 yılına

kadar perkütan ablasyon için RFA tekniği kullanılmıştır. Temmuz 2013 yılından itibaren ise MWA tekniği kullanılmıştır. Hastalar retrospektif olarak seçildi. Her iki yöntem için hasta seçiminde aynı standartlar uygulandı. Yönlendirilen hastalar tarafımızca değerlendirildikten sonra; ablasyon işlemi ardından yeterli karaciğer dokusu kalacak, lezyon boyutu 5 cm'den küçük, en fazla 3 adet lezyonu bulunan ve karaciğer dışı metastatik lezyon izlenmeyen hastalar çalışmaya dahil edildi. Venöz yapıların komşuluğunda bulunan lezyonlara işlem yapıldı ancak ana safra yolları komşuluğunda olan lezyonlar olası safra yolu hasarının önlenmesi açısından işlem için uygun görülmedi. Ayrıca işlem öncesi yapılan tetkiklerinde bilirubin seviyesi 3mg/dl'nin üzerinde olan, trombosit sayısı 50000/ µl 'nin altında olan, *international normalized ratio* (INR) 1.35'in üzerinde olan, kontrol edilemeyen asiti bulunan ve sedoanaljeziye engel teşkil edecek durumu olan hastalara işlem yapılmadı.

Başvuran hastaların hepsinde altta yatan siroz hastalığı mevcuttu. Siroz hastalığının ağırlığı Child-Pugh skorlamasına göre belirlendi. Buna göre çalışmaya alınan olguların 25 tanesi (% 62.5) Child-Pugh evre A, 8 tanesi (% 20) Child-Pugh evre B, 7 tanesi (% 17.5) Child-Pugh evre C idi. Olguların 11 tanesinin siroz etyolojisinde HCV (% 27.5), 20 tanesinde HBV (% 50), 2 tanesinde HBV+HDV (% 5), 3 tanesinde alkol (% 7.5) rol oynarken 4 olguda neden kriptojenik (% 10) idi.

İşlem yapılan hastaların 12 (% 30) tanesine işlem öncesi cerrahi rezeksiyon ya da kemo-radyoembolizasyon yapılmıştı. Bu hastaların 6 (% 15) tanesinde işlemden önce TAKE, 5 (% 12.5) tanesine cerrahi rezeksiyon yapılmış olup ünitemizde ablasyon yapılan lezyonlar bu tedavilerinden sonra farklı yerlerde gelişen yeni lezyonlar idi. Sadece bir (% 2.5) hastada işlem öncesi TARE yapılan lezyonda canlı tümör dokusu kalması sonucu ablasyon tedavisi planlanmıştı.

İşlemden sonra 4 (% 10) hastada takip süresi içinde karaciğer transplantasyonu gerçekleştirildi. Bu hastaların 2'si (% 5) RFA, diğer 2'si (% 5) MWA işlemi gerçekleştirilen hastalardı. Sağkalım hesaplamasında hastaların transplantasyon yapıldıkları gün son tarih olarak kabul edildi.

Ablasyon işlemlerinin tamamı perkütan yolla gerçekleştirildi.

3.2. Yöntem

İşlem öncesi görüntüleme yöntemleri ile lezyonların sayısı, boyut ve lokalizasyonları belirlendi. İşlemin planlaması aşamasında ultrasonografi ile lezyonların sonografik olarak yerleri, sayıları, komşulukları, ulaşılabilirlikleri ve uygun iğne giriş yeri belirlendi. USG ile lezyonu görülemeyen 6 hastada işlem BT rehberliğinde gerçekleştirildi. BT rehberliğinde yapılan lezyonlarda USG ile ekojen gaz kabarcıklarının oluşumu izlenerek yeterli ablasyonun sağlandığı kontrol edildi.

Olguların işlem sırasında uygulanacak olan anestezi açısından riski bulunup bulunmadığının belirlenmesi için tedavi öncesinde olgular ‘Anestezi ve Reanimasyon Bölümü’ ne konsülte edildi.

İşlem öncesi olgulardan ya da 1. derece yakınlarından, işlemin yapılışı ve olası riskleri hakkında bilgi verildikten sonra yazılı onam alındı.

Tüm girişimsel işlemler ‘Girişimsel Radyoloji Ünitesi’ nde, 8 saatlik açlık sonrasında, rutin cerrahi sterilizasyon kurallarına uyularak, anestezi doktorlarınca uygulanan sedasyon altında, lezyonun lokalizasyonuna göre supin ya da supin oblik pozisyonda yapıldı. İşlem süresinde hastada vital belirteçler ve oksijen saturasyonu monitorize edildi. İşlemler, girişimsel radyolojik işlemlerde 14 yıllık deneyimi olan tek radyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi.

Tüm işlemler rutin olarak genel anestezi altında yapıldı. Preoperatif medikasyon uygulanmayan hastaya 18 G branül ile damar yolu açıldı. Hastalarda intravenöz (iv.) yoldan Propofol (1.5-2 mg/kg), Remifentanil (1 mcg/kg/dk) ve Rokuronyum (0.5 mg/kg) ile anestezi induksiyonu sağlandıktan sonra laringeal maske (LMA) ile mekanik ventilasyon uygulandı. Anestezi idamesi Sevoflurane (% 2 MAC) ile sağlandı. İşlemler sonrasında reküarizasyon için Neostigmin (0.05-0.07 mg/kg) ve Atropin (0.02-0.03 mg/kg) kullanıldı. Spontan solunumun yerine gelmesi ile LMA çıkarıldı. İşlem sırasında anestezi ekibi tarafından elektrokardiyografi, tansiyon, nabız ve oksijen monitorizasyonu yapıldı. Hastalarda peroperatif analjezi

için iv. Parol (1 gr), postoperatif analjezi için gereklilik halinde Aldolan (100 mg) uygulandı.

3.2.1. Radyofrekans Ablasyon

RF ablasyon işlemi için ‘RITA Starburst Talon’ (RITA Medical Systems, Angiodynamics Inc.) termal ablasyon elektrodu ve RITA model 1500X jeneratör kullanıldı. Çalışmamızda 14 G çapında 15 cm uzunluğundaki elektrod tercih edildi. Bu elektrotta 4 aktif iğne elektrod ve 1 aktif trokar ucu mevcuttur. Her iğne ucunda bulunan ısı algılayıcıları ile dokunun ulaştığı sıcaklık monitorize edilir. Trokarın üzerinde, lezyon boyutuna göre istenilen ablasyon alanına ulaşılması amacıyla iğnelerin açılmasını sağlayan 1cm’den 4 cm’ye kadar derecelendirilmiş ayarlama düğmesi mevcuttur.

Bu sistem ısı iletimini hızlandıran infüzyon bazlı bir sistemdir. Açılan aktif iğne elektrodlarının uçlarından infüzyonu sağlanan salin, dokuda direncin azalmasını dolayısıyla daha büyük bir güçle daha fazla ablasyon sağlanmasına neden olur. Salin infüzyonu için özel bir pompa kullanılır. (*Intelli Flowpump, RITA Medical Systems, Angiodynamics Inc.*)

RFA sırasında alternatif elektrik akım oluşacağından, işlem öncesi ‘topraklama’ amacıyla her iki uyluk ön yüzüne paletler bağlandı.



Şekil 12. RITA Model 1500X RF jeneratörü.



Şekil 13. StarBurst Talon RFA elektrodu.

Görüntüleme eşliğinde ablasyon elektrodunun ucu lezyonun içerisine perkütan olarak; interkostal, subkostal veya epigastrik yaklaşımla uygun pozisyonda yerleştirildikten sonra trokar içerisine yerleşmiş olan iğneler lezyon ve 1 cm çapında komşu sağlam parankimi kapsayacak şekilde açıldı. Sonrasında elektrod 150 W gücündeki jeneratöre bağlanarak hedef sıcaklık 105° C olacak şekilde ayarlanarak ablasyona başlandı. İşlem boyunca elektrod uçlarındaki sıcaklık ölçerler ile sıcaklık kontrolü ve jeneratör üzerindeki çizelgeden de empedans kontrolü yapıldı. Bu şekilde işlemin daha kontrollü gerçekleştirilmesi sağlandı. İşlem sırasında dokunun kömürleşmesini engellemek için gerektiğinde manuel olarak hedef sıcaklık azaltıldı.

RITA StarBurst Talon elektrodu ile 2 cm ablasyon alanı oluşturmak için tüm elektrotların hedef sıcaklığa ulaşılması için gereken süre yeterlidir. Bunun dışında 3 cm ablasyon alanı oluşturmak için 5 dakika ve 4 cm ablasyon alanı oluşturmak için 9 dakika gerekli olduğundan lezyon boyutuna göre yeterli süre boyunca ablasyona devam edildi. Ablasyon süresi dolduktan optimal ablasyonun sağlandığını kontrol için sonra doku sıcaklığı izlenmeye devam edildi. Ablasyonun sonlandırılmasını takiben 30 saniye boyunca ölçülen sıcaklığın 60° C'nin üzerinde bulunması halinde işleme son verildi ancak kontrol sıcaklığın bundan daha düşük olduğu durumlarda ablasyona 5 dakika ek süre boyunca devam edildi.

3.2.2. Mikrodalga Ablasyon

MW ablasyon işlemi için Accu2i pMTA aplikatör (*Acculis MTA System, Angiodynamics Inc.*), Sulis VpMTA Jeneratör, isteğe bağlı MTA Sıcaklık Problemi, Acculis Lokal Kontrol İstasyonu (LCS)'dan oluşan Acculis mikrodalga doku

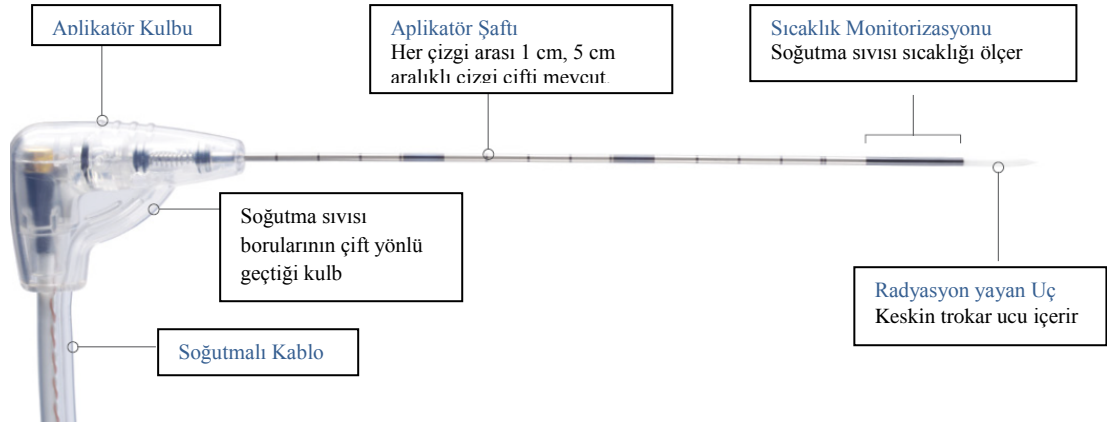
ablasyon sistemi kullanıldı. Çalışmamızda 2.45 GHz enerji ile 60-140 W güçte mikrodalga üreten jeneratör ile 1.8 mm kalınlıkta (yaklaşık 15 G) ve 14 cm uzunlukta mikrodalga anteni kullanıldı. Bu anten seramikten yapılmış aktif bir trokar ucu, hemen arkasında *thermocouple* ve paslanmaz çelik şafttan oluşur. Aktif uç arkasında yer alan *thermocouple*'da mevcut olan ısı algılayıcıları ile dokunun ulaştığı sıcaklık monitorize edilir. İşlem süresince anten gövdesinin ve mikrodalga enerjisini ileten kablunun aşırı ısınmasını engellemek amacıyla tek kullanımlık bir pompa ile steril salin kullanılır. Doku sıcaklığı işlem süresinde anlık kontrol edilir ve sıcaklıktaki artış güvenilir aralık dışına çıktığında LCS tarafından sistem otomatik olarak kapatılır.



Şekil 14. Sulis VpMTA Jenerator.

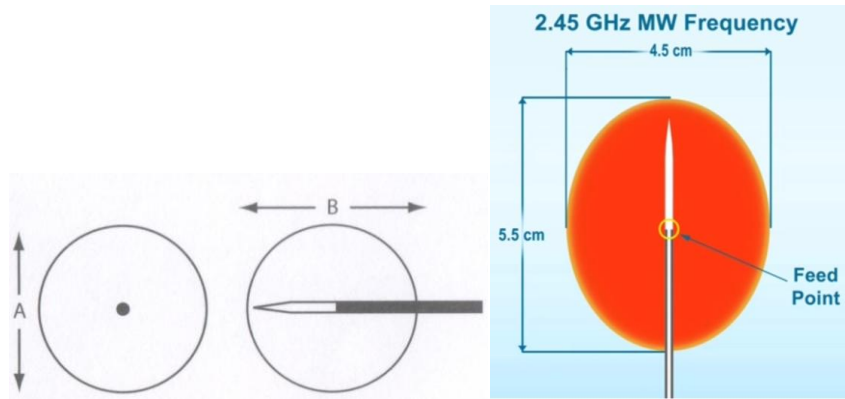


Şekil 15. Acculis Lokal Kontrol İstasyonu (LCS).



Şekil 16. Accu2i pMTA Aplikatör.

Görüntüleme eşliğinde ablyasyon anteni, mikrodalga çıkış noktası (*feed point*) lezyonun merkezine gelecek şekilde perkütan olarak; interkostal, subkostal veya epigastrik yaklaşımla yerleştirildi. Jeneratör gücü ve ablyasyon zamanı her hasta ve lezyonda farklı olup kullanılan ekipmanın önceden belirlenmiş protokollerine sadık kalınarak, tüm lezyonu kapsayan en düşük güç ve zaman olacak şekilde ayarlandı. (Tablo 3)



Şekil 17. Ablasyon anteninde mikrodalga çıkış noktasının lezyon içi doğru pozisyonu.

Tablo 3. Acculis MTA System’de ayarlanabilen çıkış gücü ve zaman ile öngörülen ablasyon alanı boyutları.

KARACİĞER	2 Dakika	4 Dakika	6 Dakika
60 W	2.3 x 2.7 cm	3.3 x 3.7 cm	3.5 x 4.0 cm
100 W	2.7 x 3.2 cm	3.6 x 4.1 cm	4.0x 4.7 cm
140 W	2.9 x 3.5 cm	4.1 x 5.2 cm	4.5 x 5.5 cm

Tek seferde tüm lezyon ablasyonunun sağlanamayacağı öngörülen durumlarda, anten yeri değiştirilerek kalan tümör dokusunu içeren ikinci bir ablasyon işlemi uygulandı.

Subkapsüler yerleşimli lezyon varlığında ve çevre organlara yakın komşuluk gösteren lezyonlarda olası komplikasyonların önüne geçilmesi amacıyla işlem öncesi %5 dekstroz (RFA) veya SF (MWA) solüsyonu verildi.

Ablasyonun etkin ve güvenli olması için, 1cm çapında peritümöral sağlam dokuda da nekroz oluşturularak güvenli tedavi sınırı sağlanması amaçlandı. Bunun için gerekli durumlarda birden fazla girişim ile öngörülen ablasyon alanı güvenli sınırı içerecek şekilde sağlandı.

İşlem sırasında ablasyona sekonder oluşan USG’deki hiperekojen odakların lezyonu tamamen kapladığı durumda ablasyon yeterli kabul edildi. Ablasyon süresi tamamlandıktan sonra tümör ekimi riskini ortadan kaldırmak için trokar trasesi boyunca ablasyon işlemine devam edildi.

3.2.3. Görüntülerin Elde Edilmesi ve Değerlendirilmesi

Hastaların takibi; 1. ayda, 3. ayda, 6. ayda ve sonrasında 6 aylık aralıklarla gerçekleştirilen dinamik BT veya MR ile yapıldı. Ek olarak klinik ve laboratuvar

özelliklerinde beklenmedik bir durum varlığında ihtiyaç duyulan hastalarda işlemden 1 gün sonra ek kontrol BT veya MR uygulandı.

Dinamik MR görüntüleri 3.0 Tesla MR cihazı (MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) kullanılarak elde edildi. Görüntüleme hastalar supin pozisyonda, 'Body 60' koil'i (MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) ile literatürde önerilen standartlara uygun şekilde gerçekleştirildi. Konvansiyonel MR incelemesinde; T2A koronal HASTE (TR:1200 ms, TE:104 ms, 5 mm kesit kalınlığı, FOV:380-380 mm, Görüntüleme matrisi: 320x256), T1A aksiyal fl2d_tra (TR:134 ms, TE:4.72 ms, 5 mm kesit kalınlığı, FOV:380-285 mm, Görüntüleme matrisi: 320x208), T2A aksiyal HASTE_tra (TR:1200 ms, TE:104 ms, 5 mm kesit kalınlığı, FOV:380-380 mm, Görüntüleme matrisi: 320x256), T2A aksiyal HASTE_fs_tra (TR:1200 ms, TE:101 ms, 5 mm kesit kalınlığı, FOV:380-285 mm, Görüntüleme matrisi: 320x259), T1A aksiyal fl2d_in_opp_tra (TR:207 ms, TE:2.31 ms, 5 mm kesit kalınlığı, FOV:380-285 mm, Görüntüleme matrisi: 256x217), T2A aksiyal tse_tra (TR:3510 ms, TE:198 ms, 8 mm kesit kalınlığı, FOV:380-285 mm, Görüntüleme matrisi: 320x208), epi2d_diff_b50_400_1000 (TR: 6000 ms, TE: 72 ms, 6 mm kesit kalınlığı, FOV:380-323 mm, Görüntüleme matrisi: 128x102), kontrastsız-arteriyel-portal-geç faz olmak üzere 4 faz T1A_VIBE_fs_tra (TR: 3.96 ms, TE: 1.39 ms, 3.4 mm kesit kalınlığı, FOV:380-304 mm, Görüntüleme matrisi: 320x224), geç faz T1A_VIBE_fs_cor (TR: 3.25 ms, TE: 1.16 ms, 1.8 mm kesit kalınlığı, FOV:360-360 mm, Görüntüleme matrisi: 288x219) ve ek olarak 20. dakikada T1A_VIBE_fs_tra (TR: 3.92 ms, TE: 1.39 ms, 3.4 mm kesit kalınlığı, FOV:380-304 mm, Görüntüleme matrisi: 320x224) sekansları kullanıldı. Kontrastlı görüntüler elde edilmesi öncesinde karaciğer spesifik kontrast maddeler olan; gadoksetik asit disodyum (0.025 mmol/kg Primovist®, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany), gadobenat dimeglumine (0.1 ml/kg Multihance®, Santafarma, Ferentino, İtalya), intravenöz yoldan otomatik olarak 20 sn içinde verildi. Ablasyon sonrası ilk 6 ay MR incelemelerde Multihance, ablasyon öncesi ile postablatif 6. ay ve sonrasındaki takip incelemelerde Primovist kullanıldı. Arteriyel, portal ve geç fazda dinamik MR görüntüleri alındı. Ek olarak 20. dakikada hepatobiliyer faz görüntüler rutin olarak alınarak safra yolları değerlendirmesinin optimal yapılması sağlandı. MR konsolunda

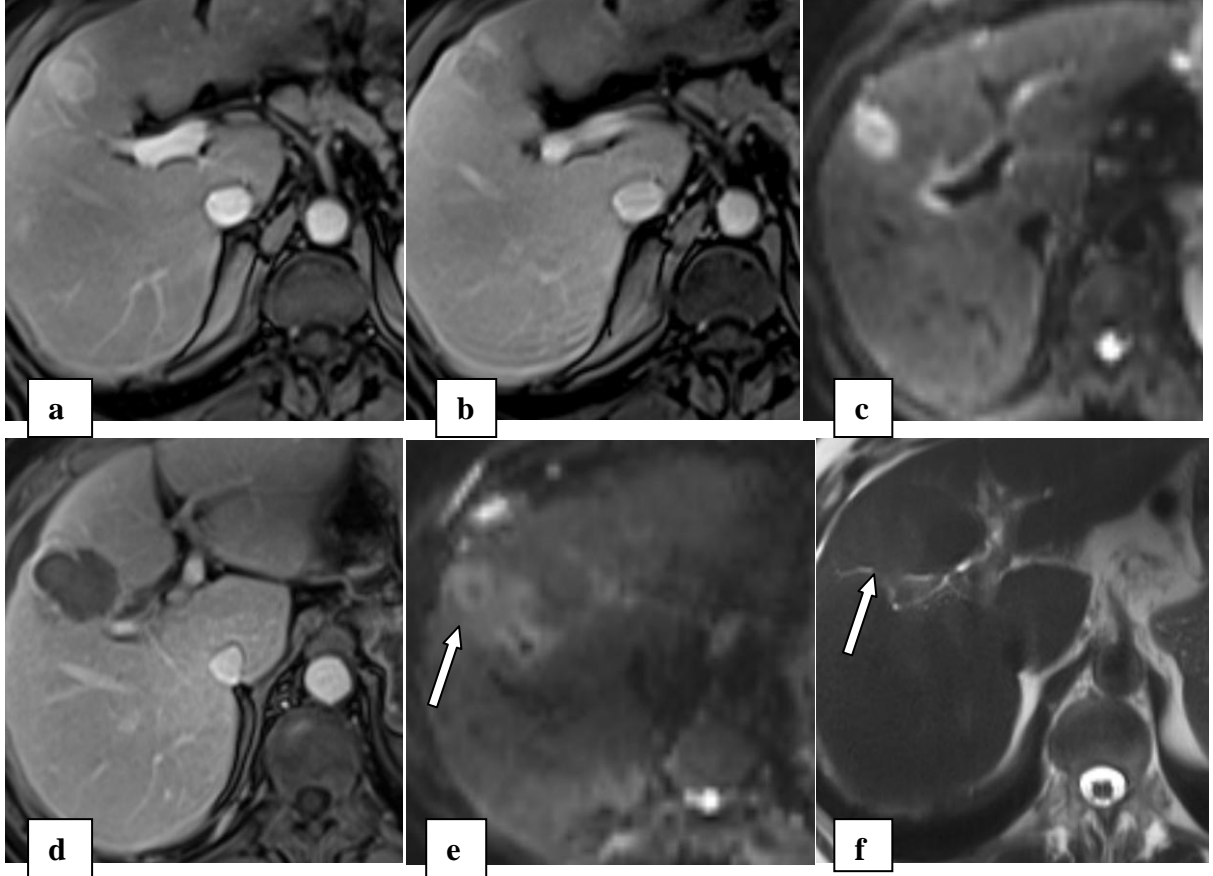
bulunan subtraksiyon programı ile piksel bazında eşleştirilen kontrast öncesi görüntülerin kontrast sonrası görüntülerden çıkarılmasıyla her 3 faz için de subtraksiyon görüntüleri elde edildi.

Dinamik BT görüntüleri 256 kesit multidedektör BT cihazı (SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) kullanılarak elde edildi. Parametreler; potansiyel fark 120 Volt , akım 210 mAs, kesit kalınlığı 0.6 mm, 0.75 pitch değeri, 128x0.6 mm kolimasyon olacak şekilde standardize edildi. Alınan akım değeri referans değer olarak seçildi ve cihazın hasta dozunu azaltmak için geliştirilen 'care dose' özelliği sayesinde otomatik olarak ayarladığı akım değeri kabul edildi. Kontrastlı görüntülerden önce tüm karaciğer parankimini içerecek şekilde non-kontrast görüntü alındı. Çölyak aks düzeyinde aort lümenine 'ROI' (*region of interest*) yerleştirildi. Yerleştirilen daire içinde dansite değeri 100 HU (*Hounsfield Unit*) olduğunda cihaz otomatik olarak çekimi başlatacak şekilde ayarlandı. Kontrast madde olarak suda çözünür non-iyonik iyotlu kontrast maddeler; i.v yoldan otomatik pompa yardımı ile 3-5 ml/sn hızda toplamda 2 ml/kg olacak şekilde uygulandı. Kontrast madde sonrasında her hastaya 40 cc SF iv yoldan verildi. Arteriyel faz görüntüler ortalama ilaç verilmeye başladığından itibaren 25. saniyede, portal faz görüntüler 60. Saniyede ve geç faz görüntüler 110. Saniyede olacak şekilde alındı. Kabul edilebilir yumuşak doku kontrastı sağlamak için her faz 6 sn sürecek şekilde dizayn edildi.

Görüntüler 'Picture archiving and communication system' (PACS)'da depolanarak; abdomen radyolojisi üzerine yoğunlaşmış, 23 ve 7 yıllık uzmanlık tecrübeleri bulunan, ablasyon işlemi uygulayıcısından farklı, ablasyon işlemi ile ilgili detaylar konusunda habersiz 2 uzman doktor tarafından yüksek çözünürlüklü monitörler (Tatoku 3 Megapiksel Medikal Monitör LCD) kullanılarak yorumlandı.

Tam ablasyon kriterleri BT ve MRG için; tümör etrafında ya da içinde kontrast tutulumu saptanmaması, ablasyon alanı sınırlarının düzgün ve keskin olması, ablasyon alanının daha önce belirlenmiş tümör boyutunu aşması kabul edildi. MRG için difüzyon sekansında difüzyon kısıtlamasının izlenmemesi ile hücre nekrozuna bağlı yüksek 'Apparent Diffusion Coefficient-Görünürdeki Diffüzyon

Katsayısı' (ADC) değerlerinin ölçülmesi ve T2 ağırlıklı incelemelerde sinyal kaybının olması tam ablasyon açısından ek bilgi sağladı. Rekürens kriteri yeni ortaya çıkan erken arteriyel hipervaskülarite ve erken kontrast bırakma gösteren lezyonlar saptanması, rezidü ile nüks kriterleri ise tedavi edilmiş ve nekroz nedeniyle avasküler olması gereken lezyonlarda sırasıyla işlem sonrasında ve takiplerinde kontrast tutulumu izlenmesi olarak kabul edildi.



Görüntü 1: 68 yaş erkek hasta. Dinamik üst abdomen MRG'de karaciğer segment 4B'de 25 mm çaplı (a) arteriyel yoğun kontrastlanan, (b) venöz fazda yıkanan, (c) difüzyon ağırlıklı görüntüde belirgin kısıtlanma gösteren HSK ile uyumlu lezyon izlenmekte. MWA sonrası 1. ay kontrol görüntüde; (d) geç arteriyel fazda kitlede tümör dokusu düşündürecek kontrastlanma izlenmiyor. Aynı seansta gerçekleştirilen (e) difüzyon ağırlıklı görüntüde ablasyon öncesi kısıtlanma izlenmemekte olup, var olan hafif hiperintensitenin (f) T2A görüntüde izlendiği üzere T2 etkisi ile oluştuğu öngörülmüştür.

İşlem sonrası nüks-rezidü gelişen hastalarda, mevcut durumunun ablasyona engel teşkil etmemesi durumunda yeni ablasyon işlemi planlandı. Aksi durumlarda hasta tedavisi HSK kurulunda alınan kararlara göre düzenlendi.

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 21.0 paket programı kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (minimum - maksimum) veya ortanca biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

Kategorik değişkenlerin genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve lokal progresyonsuz sağkalım üzerine etkisinin olup olmadığı Kaplan Meier sağkalım analizi ile belirlendi. Her bir risk faktörünün kategorileri arasında sağkalım açısından fark olup olmadığı Log-Rank (Mantel-Cox) testi ile hesaplandı. Kategorik değişkenler arasında farklılık olup olmadığı ki-kare testi ile araştırıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi, $p < 0.05$ altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Lezyon Özellikleri

Çalışmaya Ocak 2012-Ocak 2015 tarihleri arasında girişimsel radyoloji ünitemizde termal ablasyon tedavisi alan HSK tanılı 40 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların 20 tanesine RF ablasyon işlemi, kalan 20 tanesine ise MW ablasyon işlemi uygulanmıştır. Hasta ve lezyon ile ilgili özellikler Tablo 4 ve 5'te verilmiştir.

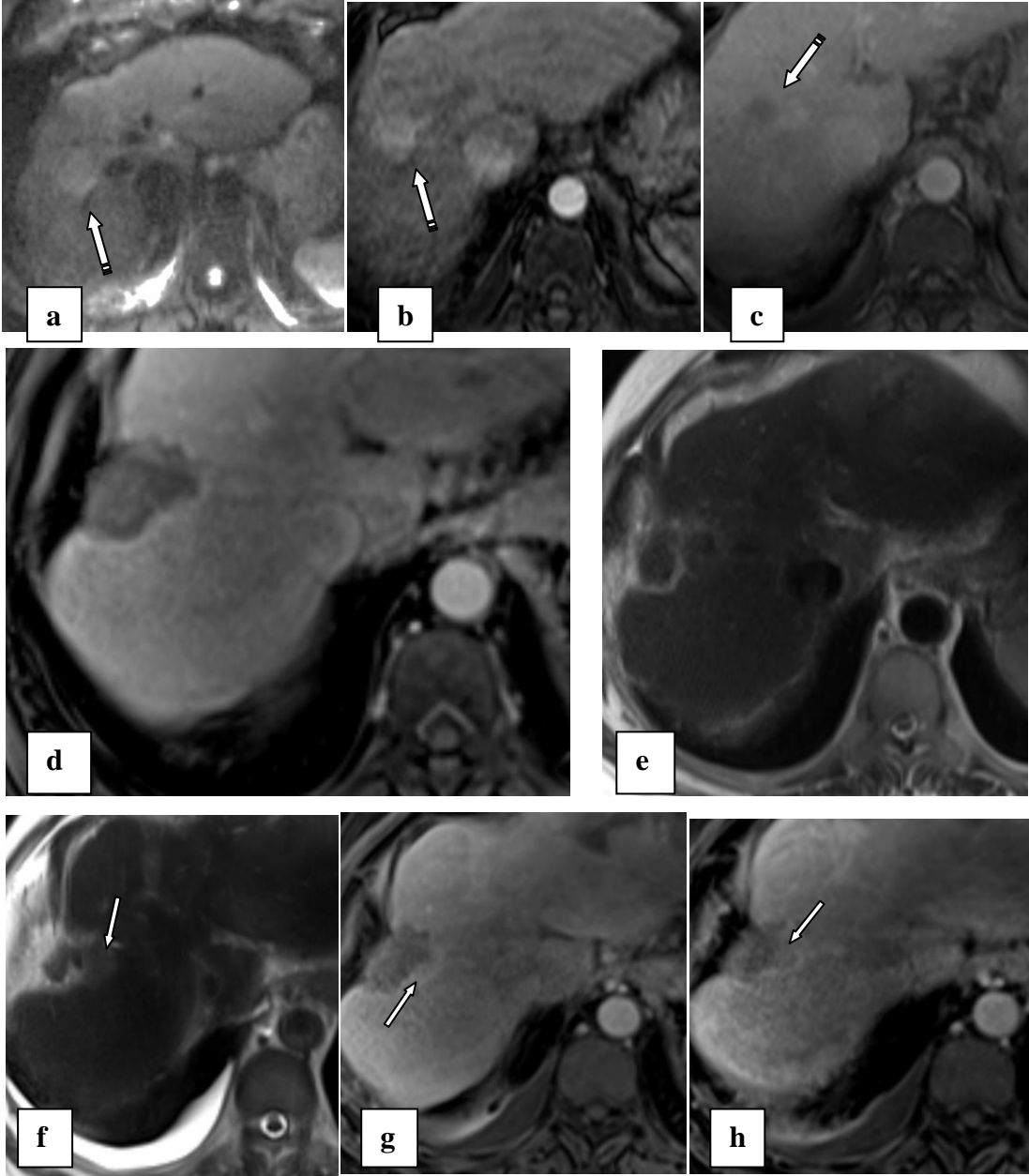
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri.

Hasta Özellikleri		Değer
Hasta Sayısı		40
Yaş	42-79	64 (ortanca)
Cinsiyet		
	K	12
	E	28
Etyoloji		
	Hepatit B	20
	Hepatit C	11
	Alkol	3
	Diğer	6
Child-Pugh Sınıfı		
	A	25
	B	8
	C	7
İşlem Sayısı		
	1	25
	2	12
	3	3

Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen lezyonların özellikleri.

Lezyon Özellikleri		Değer
Lezyon Sayısı		
	1	31
	2	7
	3	2
Yerleşim Yeri	Segment	
	1	3
	2	7
	3	2
	4	5
	5	10
	6	17
	7	15
	8	11
Tümör Çapı		
	< 2 cm	28
	2-3 cm	22
	> 3 cm	20

Tedavi edilen olgularda lezyonların 17 (% 24) tanesi sol lob, 53 (% 76) tanesi sağ lob yerleşimli idi. Tedavi sonrası 1. ayda gerçekleştirilen dinamik IV kontrastlı abdomen BT yada MR incelemesinde 3 (% 7.5) hastada rezidü izlenirken 37 (% 92.5) hastada total ablasyon sağlandı. 2 hastada 3. ayda gerçekleştirilen incelemelerde tedavi edilen alanda nüks saptandı. Rezidü tümör dokusu kalan 1 hasta planlanan ablasyon işlemi gerçekleştirilemeden ex oldu. Kalan hastalara tekrar ablasyon işlemi planlandı.



Görüntü 2: 62 yaş erkek hasta. Sağ lob yerleşimli (a) difüzyon ağırlıklı görüntüde kısıtlanma gösteren, (b) arteryel faz görüntüde homojen kontrast tutan, (c) venöz fazda yıkanma gösteren HSK ile uyumlu kitle. Kitleye yönelik MWA işlemi sonrası (d) 1. ay dinamik MRG arteryel faz görüntüde ve (e) aksiyel T2A görüntüde total ablasyon sağlandığı izleniyor. Hastanın 3. ay takip incelemesinde (f) aksiyel T2A görüntüde ablasyon alanı kenarında minimal hiperintens alan, bu düzeyde (g) arteryel faz incelemede yoğun kontrast tutulumu ve (h) portal faz incelemede yıkanma izlenmekte. Hastada MRG bulguları nüks tümör dokusu lehine değerlendirildi.

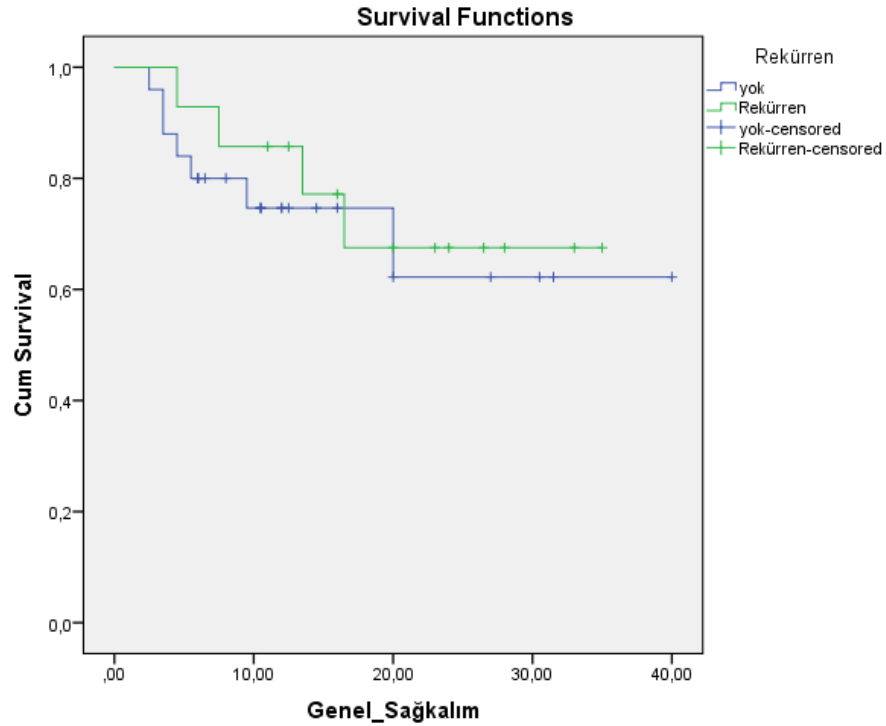
Bunun dışında takip süresi boyunca 14 hastada karaciğerde tedavi edilen alan dışında rekürren HSK lezyonları izlendi. Bu hastaların 2'sine karaciğerde 3'ten fazla sayıda rekürren lezyon saptandığı için işlem planlanmazken, 2 hasta yapılması planlanan ablasyon işlemi gerçekleştirilemeden ex oldu. Kalan 10 tanesinde ablasyon işlemi tekrarlandı. İşlemden sonra 1. ayda gerçekleştirilen incelemelerinde rezidü tümör dokusu izlenmedi. İşlemi tekrarlanan 10 hastanın takiplerinde 3 hastada rekürren lezyon gelişmesi üzerine bu hastalara 3. kez ablasyon işlemi planlandı. 3. işlem sonrasında gerçekleştirilen incelemelerde canlı tümör dokusu izlenmedi.



Görüntü 3: 76 yaş erkek hasta. Dinamik abdomen BT incelemede; karaciğer segment 2'de (a) arteriyel fazda kontrastlanan, (b) venöz fazda yıkanan; segment 6'da (c) arteriyel fazda kontrastlanan, (d) venöz fazda yıkanan HSK lezyonları izlenmekte. RFA işlemi sonrasında (e) segment 2 ve (f) segment 6 lokalizasyonlu

lezyonlarda total ablasyon izlenmekte. Hastanın 6 ay sonraki takip BT incelemesinde; segment 6'da eski lezyondan farklı yerde (g) arteriyel fazda yoğun kontrastlanan, (h) venöz fazda yıkanan rekürren HSK lezyonu izlenmekte. ReRFA işlemi sonrasında (i) total ablasyon sağlandığı görülmektedir.

Tedavi sonrası rekürren HSK lezyonu olan ve olmayan hastaların genel sağ sağkalımları hesaplanıp, Log Rank (Mantel-Cox) testi ile karşılaştırıldı. Rekürren lezyon gelişimi olan hastalarda tahmini ortalama sağkalım 27.230 ($\pm 3,257$ SD) ay, rekürren lezyon gelişimi olmayan grupta ise 28,664 ($\pm 3,642$ SD) ay olarak hesaplandı. Rekürren lezyonu olan ve olmayanlar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. ($p=0.253>0.05$)



Şekil 18. Rekürren lezyon gelişimi olan ve olmayan hasta grubunda genel sağkalım oranları karşılaştırması.

RF ve MW ablasyon tedavisine hasta seçimi rastgele karar verilmedi. Ünitimizde Ocak 2012 ile Temmuz 2013 arasında RF ablasyon, Temmuz 2013 ile Ocak 2015 arası MW ablasyon işlemi uygulanmış olup hastalar bu gruplar içinden retrospektif seçildi. Bu iki grup arasında sağkalımda etkili olabileceği düşünülen

parametrelerden; yaş, cinsiyet, lezyon boyutu, AFP değerleri, siroz etyolojisi, lezyon sayısı ve Child-Pugh sınıfı ki kare (X^2) testi ile karşılaştırılmış ve iki grup hasta özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 6)

Tablo 6. RF ve MW ablasyon işlemi uygulanan hastaların sağkalımda etkili olabileceği öngörülen parametrelerce karşılaştırılması.

		RF		MW		p
		n	%	n	%	
Yaş	≤60	6	%30,0	7	%35,0	$X^2=0,114$ p=0,736
	>60	14	%70,0	13	%65,0	
Cinsiyet	Kadın	8	%40,0	4	%20,0	$X^2=2,172$ p=0,129
	Erkek	12	%60,0	16	%80,0	
Lezyon Boyutu	≤ 2 cm	11	%44,0	6	%20,0	$X^2=3,678$ p=0,159
	2-3 cm	7	%28,0	12	%40,0	
	≥ 3 cm	7	%28,0	12	%40,0	
AFP	AFP <15	15	%76,2	14	%70,0	$X^2=0,125$ p=0,723
	AFP ≥15	5	%23,8	6	%30,0	
Etyoloji	HBV	11	%55,0	9	%45,0	$X^2=0,402$ p=0,818
	HCV	5	%25,0	6	%30,0	
	Diğer	4	%20,0	5	%25,0	
Lezyon Sayısı	1	17	%68,0	24	%80,0	$X^2=1,083$ p=0,582
	2	7	%28,0	5	%16,7	
	3	1	%4,0	1	%3,3	
Child-Pugh Sınıfı	A	11	%55,0	14	%70,0	$X^2=1,646$ p=0,439
	B	4	%20,0	4	%20,0	
	C	5	%25,0	2	%10,0	

İşlemden 1 ay sonra yapılan kontrol dinamik görüntüleme yöntemlerinde; RF ablasyon olan olguların %92'sinde, MW ablasyon olan olguların %90'ında tam ablasyon sağlandı ve bu oranlar arasındaki fark ki kare yöntemine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.588)

Tablo 7. RF ve MW için ablatif etkinliğin karşılaştırılması.

	RF		MW		p
	n	%	n	%	
Nüks Veya Rezidü	2	%8,0	3	%10,0	$X^2=0,066$
Tam Ablasyon Sağlanmış	23	%92,0	27	%90,0	$p=0,588$

Ablasyon işlemi olan olgularda lezyonlar boyutlarına göre; ≤ 2 cm, 2-3 cm arası ve ≥ 3 cm olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı. Lezyon boyutunun nüks-rezidü hızına etkisi araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.249$)

Benzer şekilde lezyon boyutunun komplikasyon hızına etkisi araştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0.926$ ve $p=0.575$).

Tablo 8. Lezyon boyutunun ablatif etkinlik ve komplikasyon üzerine etkileri.

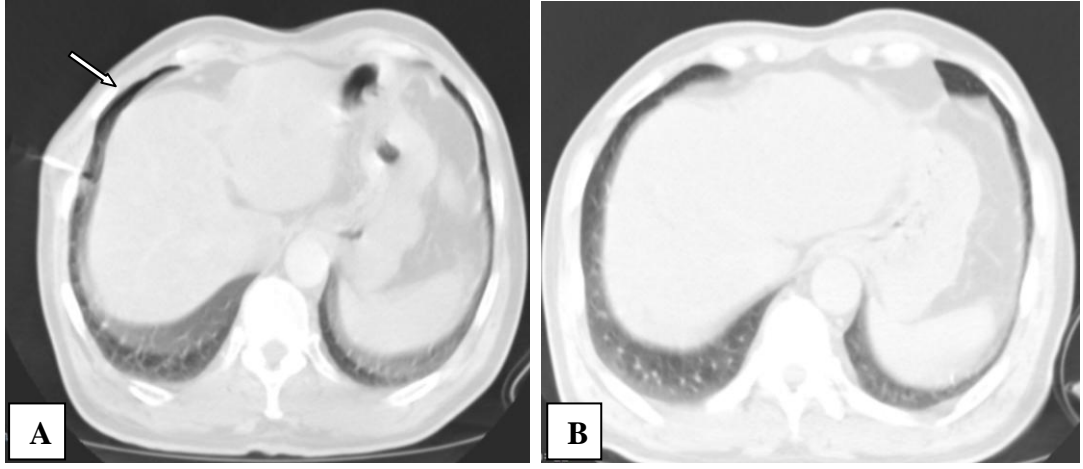
		≤ 2 cm		2-3 cm		≥ 3 cm		p
		n	%	n	%	n	%	
Tam Ablasyon	Nüks Veya Rezidü	0	%0,0	2	%10,5	3	%15,8	$X^2=2,779$ $p=0,249$
	Tam Ablasyon Sağlanmış	17	%100,0	17	%89,5	16	%84,2	
Minör Komplikasyon	Yok	15	%88,2	16	%84,2	16	%84,2	$X^2=0,153$ $p=0,926$
	Var	2	%11,8	3	%15,8	3	%15,8	
Major Komplikasyon	Yok	16	%94,1	19	%100,0	18	%94,7	$X^2=1,105$ $p=0,575$
	Var	1	%5,9	0	%0,0	1	%5,3	

4.2. Komplikasyon ve Yan Etkiler

Ablasyon işlemine sekonder 1 (% 2.5) hasta ex oldu. Hasta 77 yaşında bayan hasta idi. Siroz evresi Child-Pugh B sınıfında olup karaciğer segment 2 ve 6'da 32 mm, 26 mm, 12 mm çaplı 3 adet HSK ile uyumlu lezyonları vardı. Sol lobdaki lezyon tamamlandıktan sonra sağ lobdaki lezyonlara geçildiği sırada olguda hipotansiyon gelişmesi üzerine işlem sonlandırıldı. Belirgin kalp ritm anomalisi saptanmadı. Gerçekleştirilen batın USG'de kanama odağı saptanmadı. Yapılan incelemelerde hastada tamponad bulgusu olmamasına karşın perikardiyal efüzyon (anesteziye sekonder gerçekleştiği düşünüldü) saptandı. Hastanın genel anesteziyi kontrollü

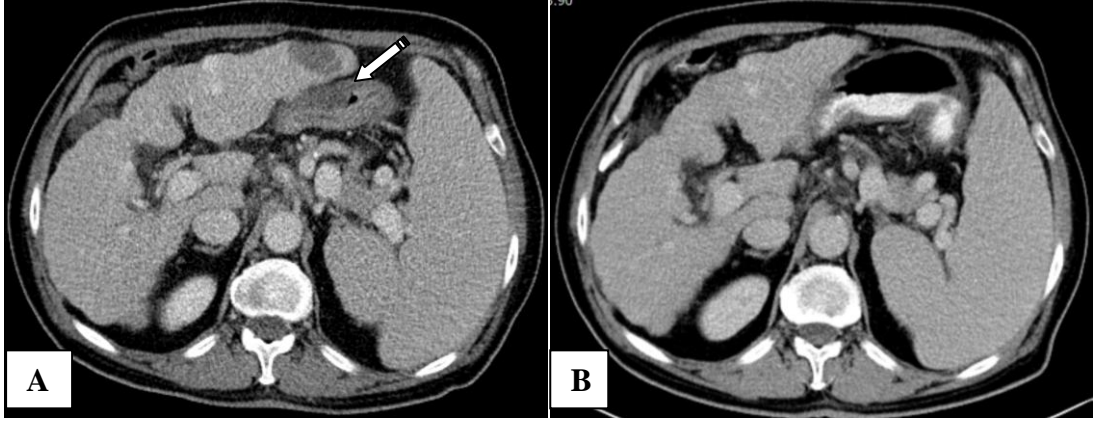
olarak sonlandırıldı. Dahiliye yoğun bakım ünitesine kaldırılan hasta 1 gün sonra ex oldu.

64 yaşında Child-Pugh A sınıfında sirozu mevcut bir diğer hastada işlem sonrasında kolanjit ve takiple gerileyen pnömotoraks ile uyumlu bulgular saptandı. Uluslararası Girişimsel Radyoloji Topluluğu'nun standartları baz alınarak hasta yatış süresinde ve tedavisinde değişikliğe neden olduğu için major komplikasyon olarak kabul edildi.

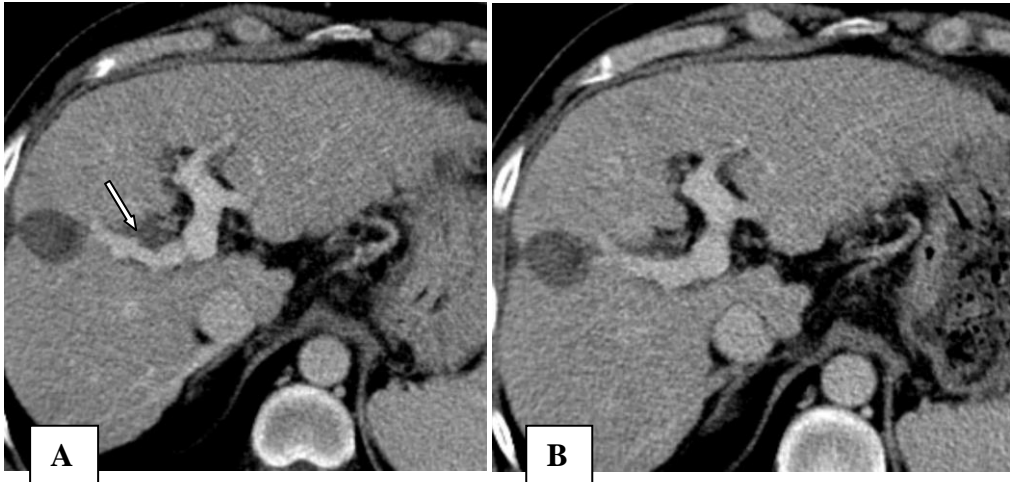


Görüntü 4: 64 yaş erkek. Segment 7 lokalizasyonunda 16 mm çaplı HSK ile uyumlu lezyona BT eşliğinde MWA uygulandı. İşlem sırasında (A) minimal pnömotoraks gelişen hastada bulgu (B) takip incelemesinde tamamen regrese idi.

Bunun dışında işlemlere sekonder 4 (% 10) hastada sağ hemitoraksta plevral efüzyon gelişimi, 1 (% 2.5) hastada karaciğerde subkapsüler koleksiyon gelişimi, 2 (% 5) hastada komşu mide duvarında kalınlaşma ve 1 (% 2.5) hastada sağ portal ven dalında trombüs gelişimi izlendi. Trombüs saptanan hasta antikoagülan tedavi ile diğer hastalar ise konservatif yaklaşımla takip edildi. Takiplerinde bulgular gerilediğinden minör komplikasyon olarak kabul edildi.



Görüntü 5: 70 yaş erkek. Segment 3 yerleşimli 26 mm çaplı HSK ile uyumlu lezyona MWA uygulanan hastada; (A) işlem sonrası lezyona komşu mide duvarında fokal kalınlaşma izlenmekte. Takiplerinde şikayeti olmayan hastada 1 ay sonra çekilen kontrol incelemede duvar kalınlığı izlenmemekte.



Görüntü 6: 52 yaş erkek hasta. Sağ lob portal ven segmental dalı komşuluğundaki kitleye RFA uygulanan hastada; (A) operasyon sonrası 2. gün BT incelemede sağ portal ven dalında parsiyel trombüs görülmekte. (B) 1 ay sonraki kontrol incelemede portal trombüsün tama yakın regrese olduğu görülmekte.

Tablo 9. İşlemlere sekonder gelişen komplikasyon dağılımı.

Komplikasyon	Sayı
Major Komplikasyon	
Kolanjit + Pnömotoraks	1
Perikardiyal efüzyon*	1
Minör Komplikasyon	
Plevral efüzyon	4
Subkapsüler hematom	1
Portal ven trombozu	1
Mide duvarında kalınlaşma	2

* Anesteziye sekonder gelişmiştir.

RF ablasyon ve MW ablasyon yöntemleri arasında komplikasyon oranları karşılaştırılmıştır. İki yöntem arasında minör komplikasyon gelişimi açısından ($X^2=1,580$; $p=0,209>0,05$) ve major komplikasyon gelişimi açısından ($X^2=0,017$; $p=0,895>0,05$) anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 10. RFA ve MWA için komplikasyon oranlarının karşılaştırılması.

		RF		MW		p
		n	%	n	%	
Minör komplikasyon	yok	23	% 92,0	24	% 80,0	0,209
	var	2	% 8,0	6	% 20,0	
Major komplikasyon	yok	24	% 96,0	29	% 96,7	0,895
	var	1	% 4,0	1	% 3,3	

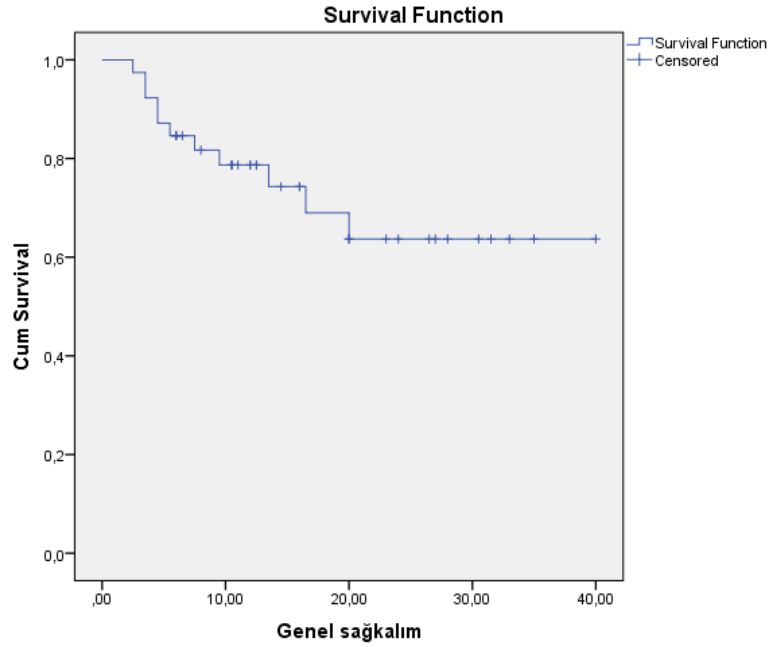
Yan etki olarak 15 (% 37.5) hastada hafif-orta şiddette ağrı, 1 (% 2.5) hastada ateş ve 2 (% 5) hastada karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme izlendi.

4.3. Takip ve Kısa-Orta Dönem Sonuçları

Ablasyon işlemlerden sonra hastaların Haziran 2015'e kadar yapılan takipleri çalışmaya dahil edildi. Median takip süresi 12 ay olup 1-40 ay arasında değişim göstermekteydi.

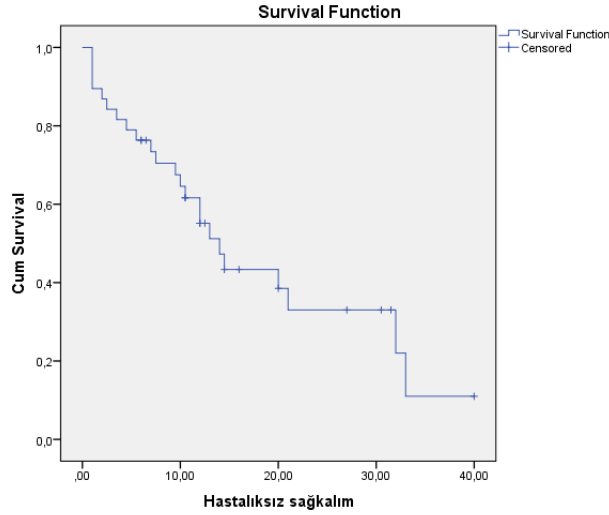
Takip süresince hastaların 14 tanesi kaybedildi. İşlem yapılan 40 hastanın Kaplan-Meier analizi ile genel-hastaliksız-lokal progresyonsuz sağkalım oranları 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl için ayrı ayrı hesaplandı. Lokal progresyonsuz sağ kalım; nüks ve rezidü lezyonu içeren ancak rekürren lezyonu içermemesiyle hastaliksız sağkalımdan ayrılan, ablasyon işleminin etkinliğini daha iyi gösterdiği öngörülen sağkalım analizi olarak tercih edildi.

Hesaplanan tahmini genel sağkalım oranları 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl için sırasıyla; % 84.6, % 78.7; % 65 olarak bulundu. Ortalama genel sağkalım süresi 29.124 ay olarak saptandı.



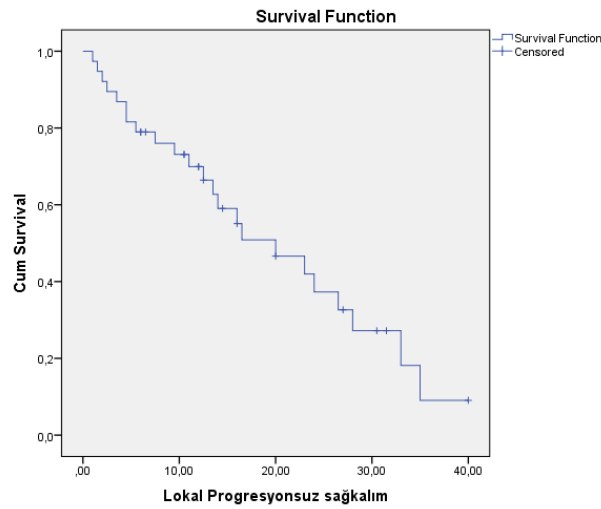
Şekil 19. Termal ablasyon için genel sağkalım grafiği.

Ortalama hastaliksız sağkalım süresi 17.973 ay olarak bulundu. 6 aylık hastaliksız sağkalım oranı %76.3; 1 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %55.2; 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %33 olarak bulundu.



Şekil 20. Termal ablasyon için hastaliksız sağkalım grafiği.

Ortalama lokal progresyonsuz sağkalım süresi 19,876 ay olarak bulundu. 6 aylık lokal progresyonsuz sağkalım oranı %78.9; 1 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım oranı %76.2; 2 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım oranı %37.3 olarak bulundu.



Şekil 21. Termal ablasyon için lokal progresyonsuz sağkalım grafiği.

Hastalarda ortalama yaşam beklentisi 28.4 ay olarak hesaplandı.

4.4. Risk Faktörlerinin Sağkalım Üzerine Etkileri

Sağkalım üzerinde etkili olduğu öngörülen ; yaş (sınır 60 olarak belirlendi), cinsiyet, siroz etyolojisi, AFP değeri (eşik değeri 15 ng/ml olarak alındı), lezyon sayısı, Child-Pugh skoru ve lezyon boyutu gibi bazı risk faktörleri belirlendi. Bu risk faktörlerinin genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve lokal progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Square testi ile ayrı ayrı araştırıldı. Buna göre, genel sağkalım için;

Yaş, cinsiyet, siroz etyolojisi ve AFP değerinin genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$)

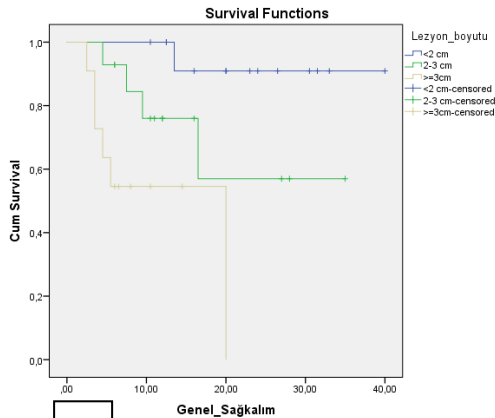
Child-Pugh sınıfının genel sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; Child-Pugh sınıfı C olan olgularda genel sağkalım ortalaması, Child-Pugh sınıfı A ve B olan olgulara göre düşüktü. Child-Pugh sınıfı B olan olgularda genel sağkalım ortalaması, Child-Pugh Skoru A olan olgulara göre düşüktü. ($p=0.080 > 0.05$)

Lezyon boyutu 3 cm ve üstü olan olgularda genel sağkalım ortalaması, Lezyon boyutu 2 cm altı ve 2-3 cm olan olgulara göre düşüktü. Lezyon boyutu 2-3 cm olan olgularda genel sağkalım ortalaması, Lezyon boyutu 2 cm altı olan olgulara göre düşüktü. ($p=0.02$)

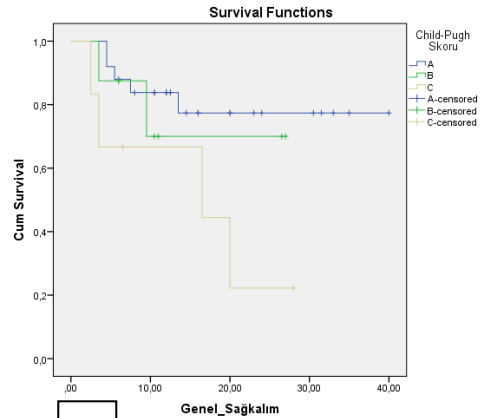
Lezyon sayısı 3 olan olgularda genel sağkalım ortalaması, lezyon sayısı 1 ve 2 olan olgulara göre düşüktü. ($p=0.014$)

Tablo 11. Risk faktörlerinin genel sağkalım üzerine etkileri.

		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Square	p
				Lower Bound	Upper Bound		
Yaş	<=60	29,107	4,512	20,263	37,951	0,018	0,894
	>60	25,987	2,840	20,421	31,553		
Cinsiyet	kadın	29,545	3,489	22,706	34,470	1,268	0,260
	erkek	26,212	3,576	19,202	33,387		
Etyoloji	HBV	28,462	3,887	19,827	36,647	2,158	0,340
	HCV	30,250	2,609	25,137	35,363		
	Diğer	22,230	4,611	13,192	31,268		
AFP Değeri	AFP≤15	30,829	3,206	24,545	37,112	0,208	0,648
	AFP>15	24,857	4,870	15,311	34,403		
Lezyon Sayısı	1	26,861	2,459	22,042	31,680	8,483	0,014
	2	29,893	5,863	18,402	41,384		
	3	6,767	6,734	0,000	19,964		
Child-Pugh Sınıfı	A	32,710	2,913	26,254	38,238	5,049	0,080
	B	21,000	3,602	17,364	29,636		
	C	15,333	4,015	7,464	23,203		
Lezyon Boyutu	≤ 2 cm	37,591	2,297	33,089	42,093	12,578	0,002
	2-3 cm	24,834	4,138	15,888	32,529		
	≥ 3 cm	12,682	2,658	7,056	18,722		



A



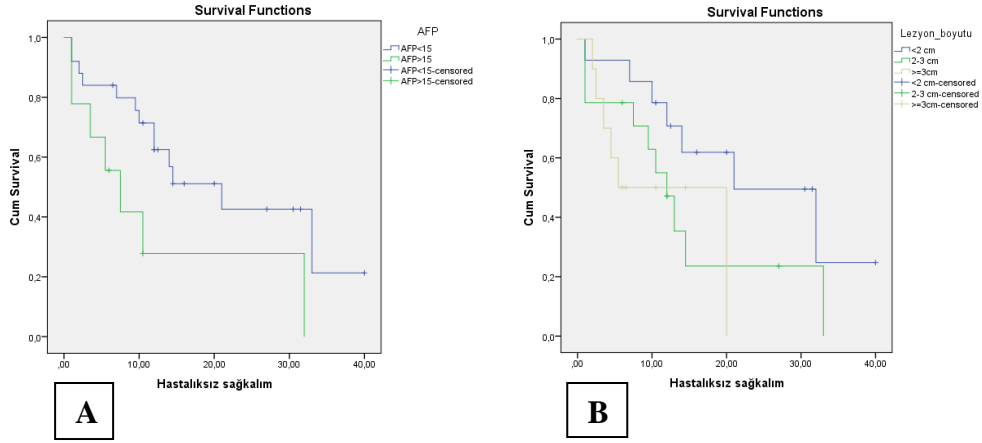
B

Şekil 22. (A) Lezyon boyutunun, (B) Child-Pugh skorunun genel sağkalım üzerine etkileri.

Hastaliksız sağkalım için;

Yaş, cinsiyet, siroz etyolojisi ve Child-Pugh Skoru'nun hastaliksız sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) Ancak erkeklerde hastaliksız sağkalım ortalaması kadınlara göre düşük saptandı.

AFP \leq 15 olan olgularda hastaliksız sağkalım ortalaması, AFP $>$ 15 olan olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. ($p=0.035<0.05$)



Şekil 23. (A) AFP değeri ve (B) lezyon boyutunun hastaliksız sağkalım üzerine etkileri.

Lezyon boyutu 3 cm ve üstü olan olgularda hastaliksız sağkalım ortalaması, lezyon boyutu 2 cm altı ve 2-3 cm olan olgulara göre düşüktü. Lezyon boyutu 2-3 cm olan olgularda hastaliksız sağkalım ortalaması, lezyon boyutu 2 cm altı olan olgulara göre düşüktü. ($p=0.019$)

Lezyon sayısı 3 olan olgularda hastaliksız sağkalım ortalaması, lezyon sayısı 1 ve 2 olan olgulara göre düşüktü. ($p=0.021$)

Tablo 12. Risk faktörlerinin hastalısız sağkalım üzerine etkileri.

		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Square	p
				Lower Bound	Upper Bound		
Yaş	≤ 60	20,442	4,653	11,321	29,563	0,541	0,462
	> 60	16,375	2,716	11,052	21,698		
Cinsiyet	kadın	25,182	4,043	17,258	33,106	3,713	0,054
	erkek	13,529	2,576	8,480	18,578		
Etyoloji	HBV	19,144	3,935	11,431	26,856	0,273	0,872
	HCV	17,556	4,654	8,435	26,678		
	Diğer	18,861	4,620	9,806	27,916		
AFP Değeri	AFP≤ 15	21,399	3,230	15,069	27,730	4,445	0,035
	AFP> 15	12,611	4,722	3,356	21,866		
Lezyon Sayısı	1	17,529	2,504	12,622	22,437	6,687	0,021
	2	19,661	6,407	7,104	32,218		
	3	6,767	6,734	0,000	19,964		
Child-Pugh Sınıfı	A	20,406	3,100	14,330	26,481	2,987	0,225
	B	13,000	3,927	5,303	20,697		
	C	10,333	3,235	3,993	16,674		
Lezyon Boyutu	≤ 2 cm	37,200	2,656	31,994	42,406	7,948	0,019
	2-3 cm	21,492	4,705	12,270	30,714		
	≥ 3 cm	12,889	2,976	7,056	18,722		

Lokal progresyonsuz sağkalım için;

Yaş, siroz etyolojisi, AFP değeri ve Child-Pugh Skoru'nun lokal progresyonsuz sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0,05).

Tablo 13. Risk faktörlerinin lokal progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri.

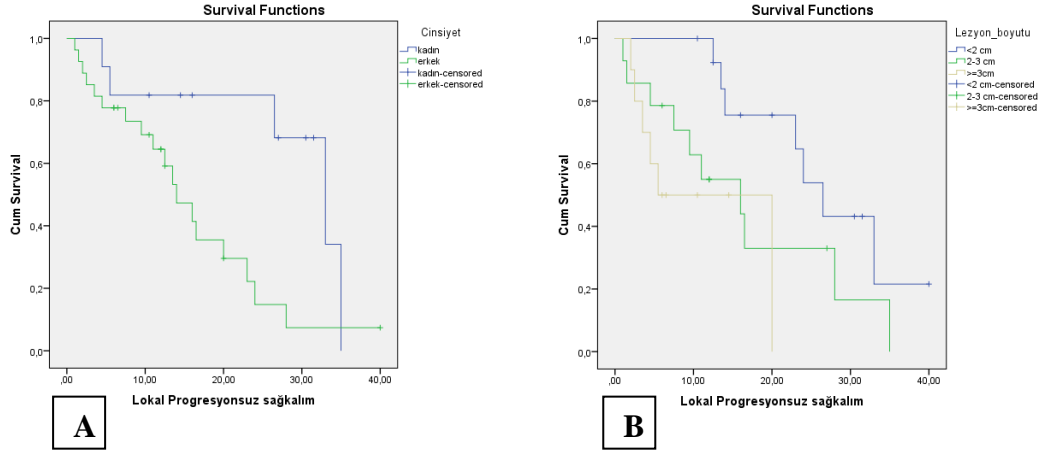
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Log Rank (Mantel-Cox) Chi-Square	p
				Lower Bound	Upper Bound		
Yaş	≤ 60	21,893	4,234	13,594	30,192	0,275	0,600
	> 60	18,906	2,651	13,710	24,102		
Cinsiyet	kadın	27,705	3,795	20,266	35,143	5,068	0,024
	erkek	15,704	2,315	11,167	20,241		
Etyoloji	HBV	19,343	3,848	11,801	26,885	0,168	0,920
	HCV	23,106	3,516	16,215	29,998		
	Diğer	20,325	4,603	11,304	29,347		
AFP Değeri	AFP≤15	23,025	2,912	17,318	28,732	2,892	0,089
	AFP>15	14,889	4,929	5,229	24,549		
Lezyon Sayısı	1	20,139	2,407	15,420	24,857	6,924	0,020
	2	20,518	6,148	8,468	32,568		
	3	6,767	6,734	0,000	19,964		
Child-Pugh Sınıfı	A	21,590	2,927	15,854	27,326	1,679	0,432
	B	16,514	4,215	8,254	24,775		
	C	15,333	4,489	6,535	24,132		
Lezyon Boyutu	≤ 2 cm	26,952	3,000	21,071	32,832	7,362	0,025
	2-3 cm	16,670	3,570	9,673	23,667		
	≥ 3 cm	11,800	2,858	6,199	17,401		

Ancak AFP değeri ≤15 olan olgularda lokal progresyonsuz sağkalım AFP>15 olan olgulara göre daha yüksekti.

Kadın olgularda lokal progresyonsuz sağkalım ortalaması, erkek olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. (p=0,024<0,05).

Lezyon boyutu ≤ 2 cm olan olgularda lokal progresyonsuz sağkalım ortalaması diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti. ($p=0,025<0,05$).

Lezyon sayısı 3 olan olgularda lokal progresyonsuz sağkalım ortalaması, lezyon sayısı 1 ve 2 olan olgulara göre düşüktü. ($p=0.020$)



Şekil 24. (A) Cinsiyet ve (B) lezyon boyutunun lokal progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri.

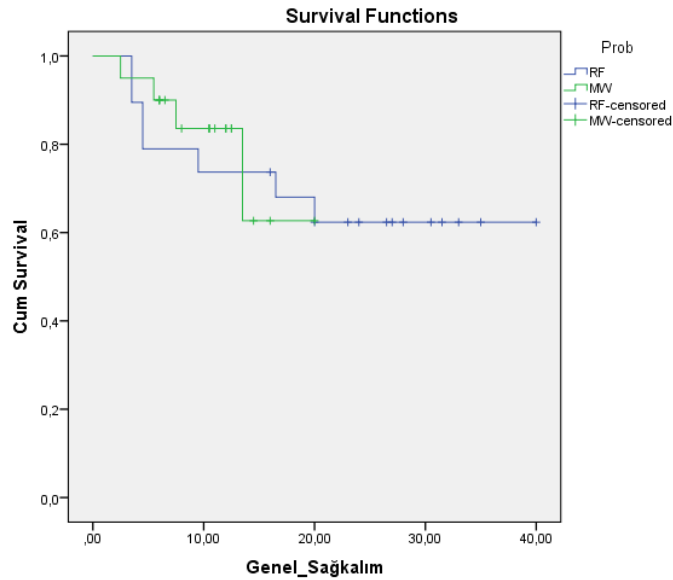
4.5. RF ve MW Ablasyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Son olarak; RF ve MW ablasyon uygulanan 20'şer hastadan oluşan, hasta ve lezyon özellikleri bakımından fark saptanmayan 2 grubun 6 ay ve 1 yıl için ayrı ayrı genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokal progresyonsuz sağkalım oranları hesaplandı ve Log Rank (Mantel-Cox) X^2 testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 14. RFA ve MWA için 6 ay ve 1 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırılması.

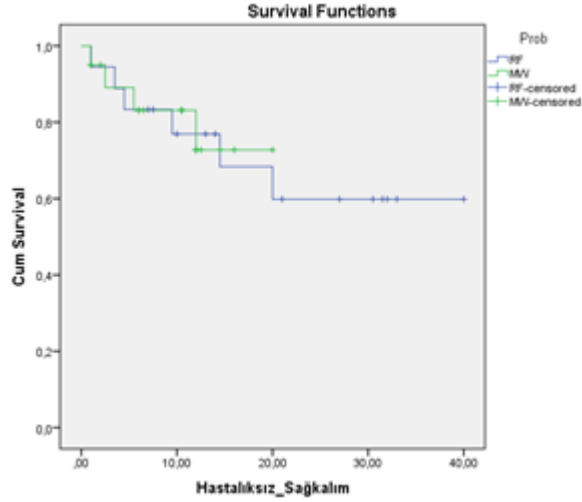
	RF		MW		P	
	n	%	n	%		
Lokal Progresyonsuz 6 ay	0	5	%25	5	%25	$X^2=----$
	1	15	%75	15	%75	$p=----$
Lokal Progresyonsuz 1 yıl	0	6	%30	4	%31	$X^2=0,00221$
	1	14	%70	9	%69	$p=0,963$
Genel 6 ay	0	5	%25	2	%10	$X^2=1,55844$
	1	15	%75	18	%90	$p=0,212$
Genel 1 yıl	0	6	%30	4	%31	$X^2=0,00221$
	1	14	%70	9	%69	$p=0,963$
Hastaliksız 6 ay	0	5	%25	7	%35	$X^2=0,47619$
	1	15	%75	13	%65	$p=0,490$
Hastaliksız 1 yıl	0	9	%45	6	%46	$X^2=0,00423$
	1	11	%55	7	%54	$p=0,948$

RF grubundaki olgularda 6 aylık genel sağkalım oranı %75; 1 yıllık genel sağkalım oranı %70 idi. MW grubundaki olgularda 6 aylık genel sağkalım oranı %90, 1 yıllık genel sağkalım oranı %69 idi. (Tablo 14)



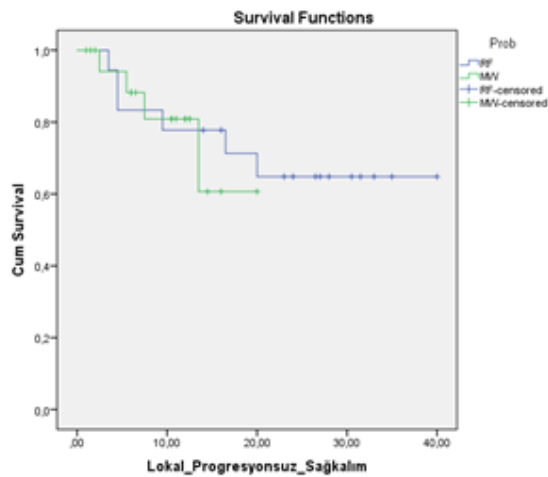
Şekil 25. MW ve RF arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark yoktu. ($X^2 = 0,079$, $p=0,778$). (Tablo 14)

RF grubundaki olgularda 6 aylık hastaliksız sağkalım oranı %75; 1 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %55 idi. MW grubundaki olgularda 6 aylık hastaliksız sağkalım oranı %65; 1 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %54 idi.



Şekil 26. MW ve RF arasında hastaliksız sağkalım açısından anlamlı fark yoktu. ($X^2 = 0,024$, $p=0,878$). (Tablo 14)

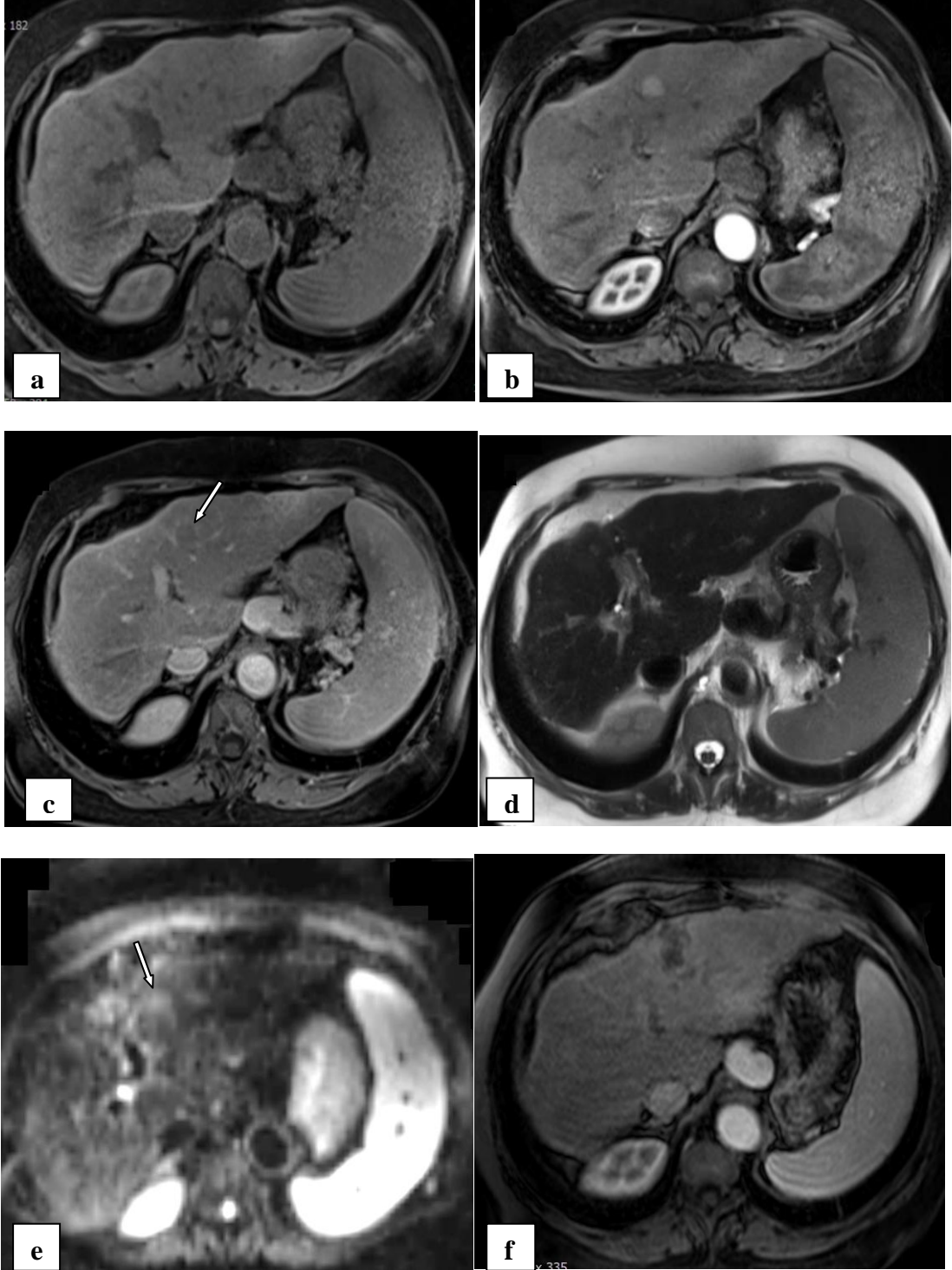
RF grubundaki olgularda 6 aylık lokal progresyonsuz sağkalım oranı %75; 1 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım oranı %70 idi. MW grubundaki olgularda 6 aylık lokal progresyonsuz sağkalım oranı %75; 1 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım oranı %69 idi.

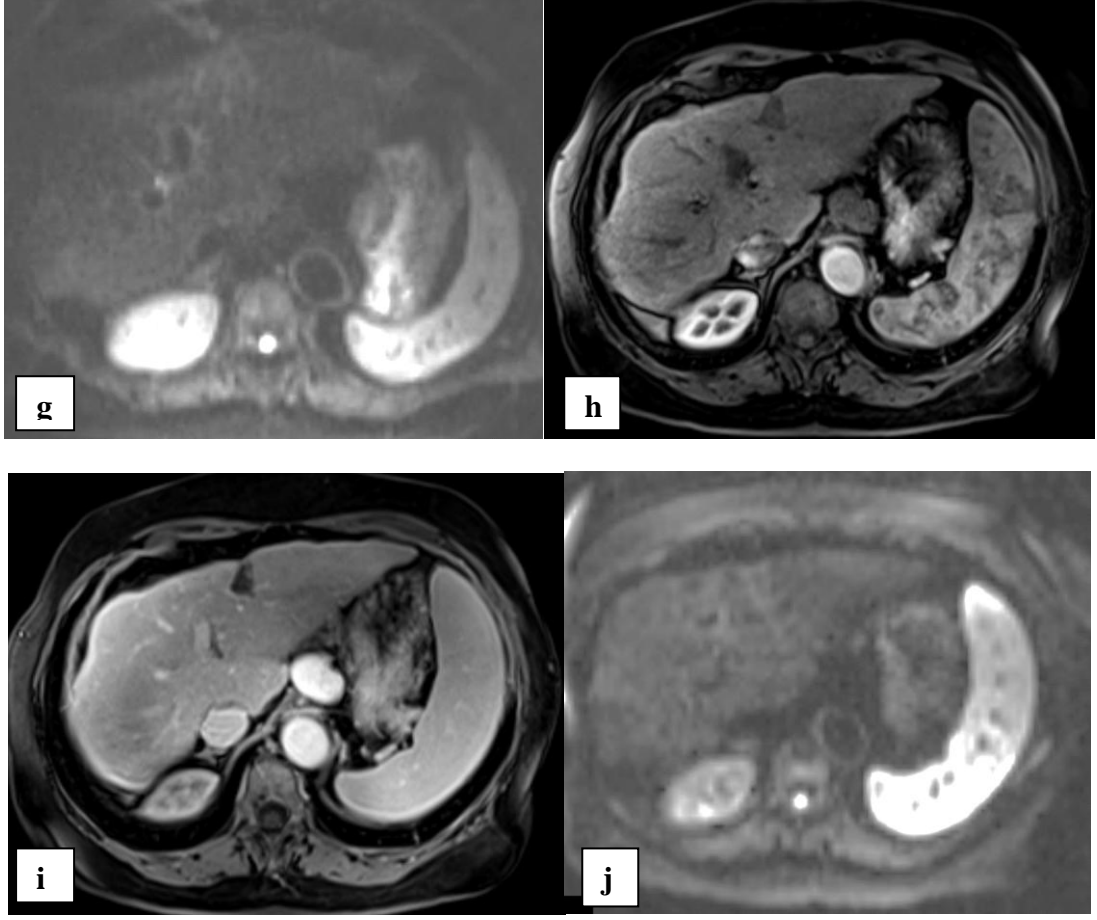


Şekil 27. MW ve RF arasında Lokal Progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark yoktu. ($X^2 = 0,046$, $p=0,829$). (Tablo 14)

4.6. Diğer Olgu Örnekleri

OLGU 1:



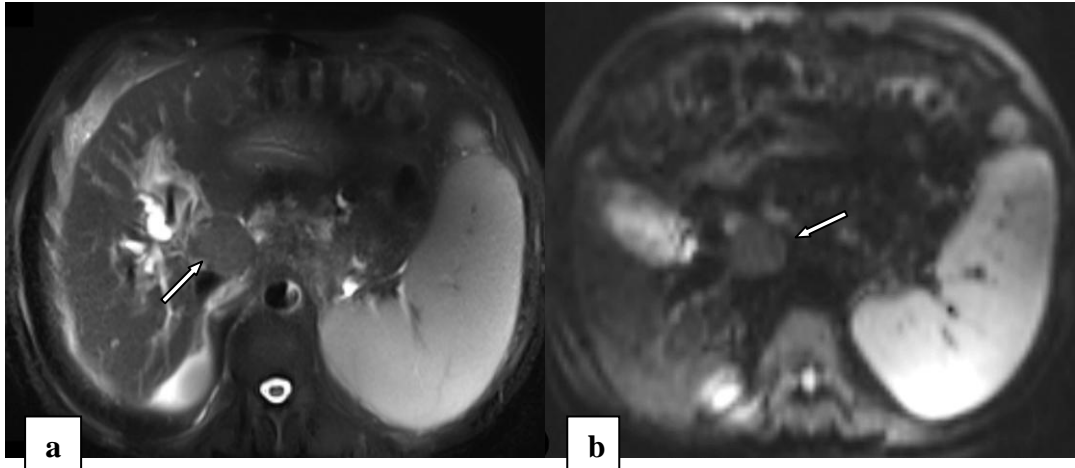


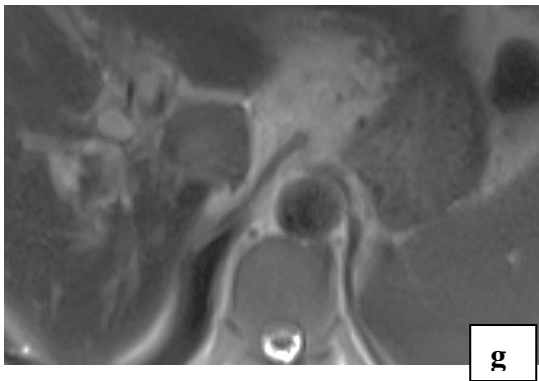
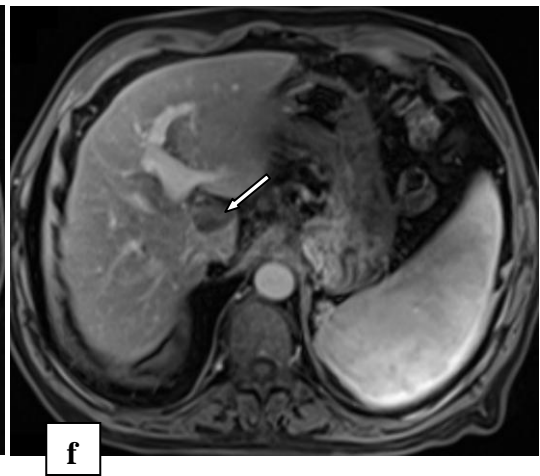
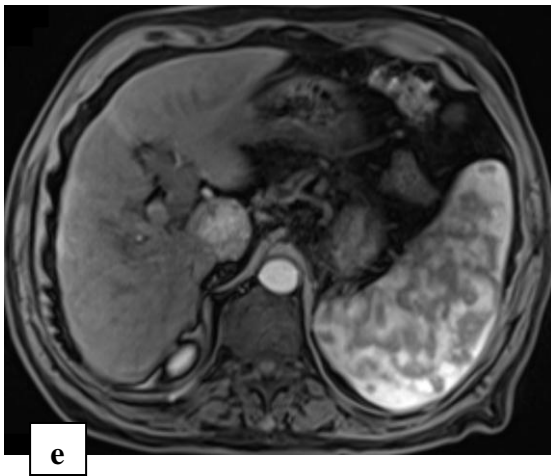
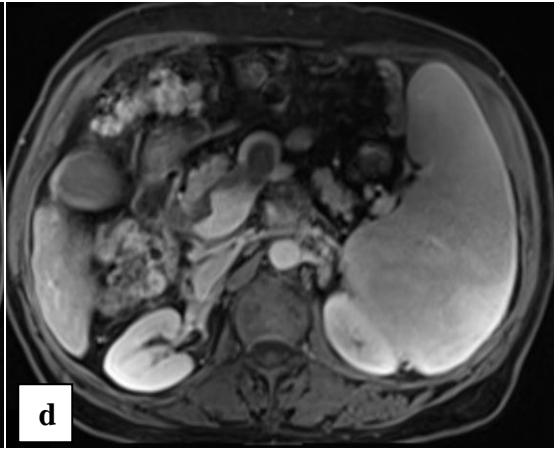
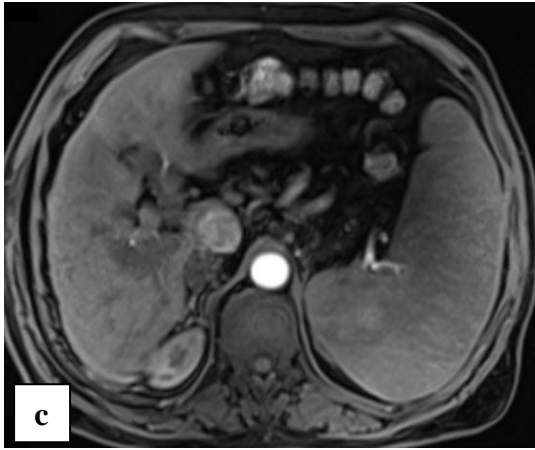
68 yaş kadın hasta. HBV'ye sekonder siroz ile takip edilen hastada;

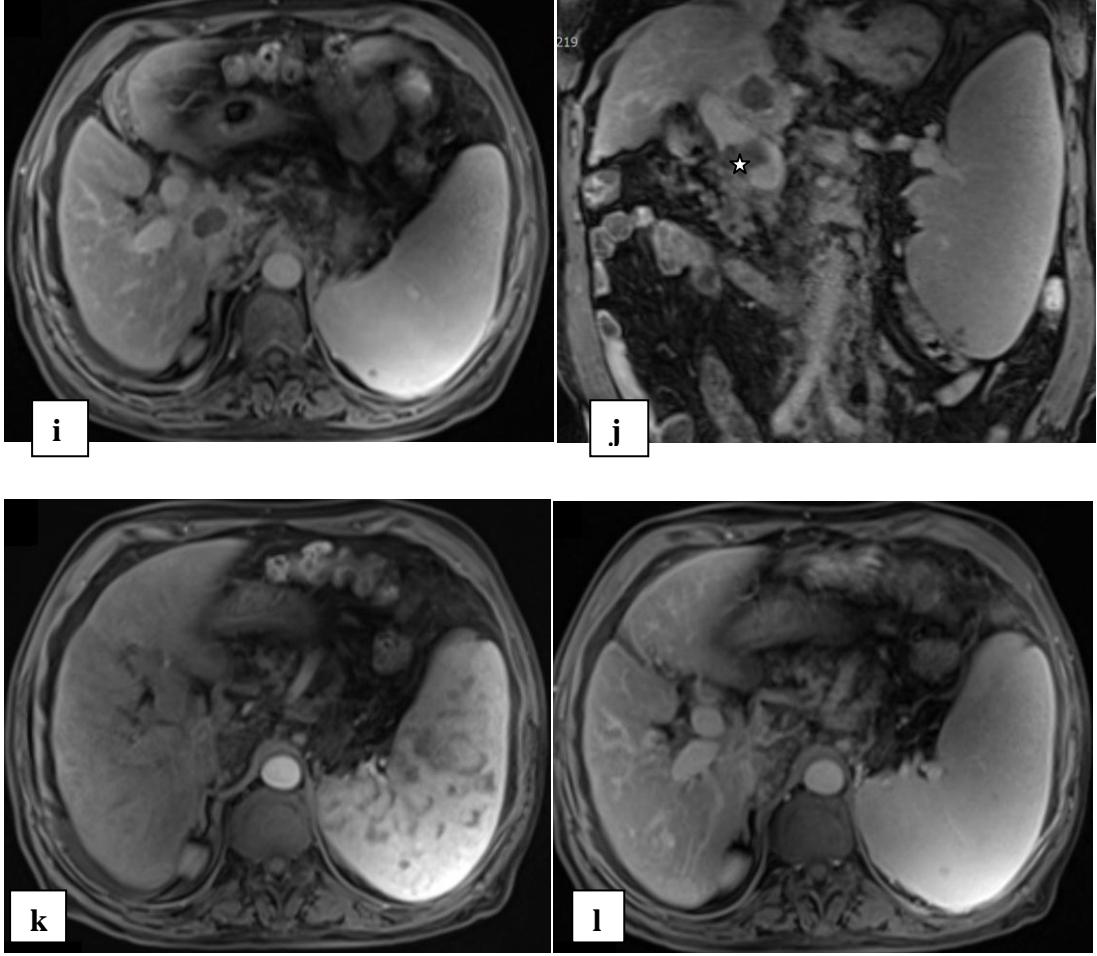
- (a) Aksiyel T1A yağ baskılı kontrast öncesi görüntüde karaciğer parankiminde fokal lezyon izlenmemekte.
- (b) Yapılan kontrol incelemede arteriyel faz aksiyel MRG'de segment 2 lokalizasyonunda 11 mm çaplı, homojen yoğun kontrastlanan lezyon dikkati çekmekte.
- (c) Aksiyel portal venöz faz MRG'de lezyonun *washout* gösterdiği izlenmekte.
- (d) Aksiyel T2A görüntüde bu düzeyde ayırt edilebilen HSK lezyonu yok.
- (e) Oysa ki difüzyon ağırlıklı görüntüde lezyon lokalizasyonunda difüzyonda kısıtlılık lehine intensite artışı mevcut.

- (f) RF Ablasyon sonrası 1. ay kontrol incelemesi; aksiyel geç arteriyel faz MRG'de lezyon lokalizasyonunda lezyon sınırlarının aşan ablasyon alanı izlenmekte. Bu düzeyde tümöral doku lehine kontrastlanma gösteren lezyon saptanmadı.
- (g) Ablasyon sonrası 1. ay kontrol incelemesi; işlem öncesi incelemede kısıtlanma gösteren alan güncel difüzyon ağırlıklı görüntüde izlenmiyor.
- (h) Ablasyon sonrası 30. ay kontrol incelemesi; arteriyel faz aksiyel MRG'de ablasyon alanının belirgin küçüldüğü izlenmekte ve bu düzeyde tümöral doku lehine kontrastlanma gösteren lezyon saptanmamakta.
- (i) Ablasyon sonrası 30. ay kontrol incelemesi; portal faz aksiyel MRG'de ablasyon alanının belirgin küçüldüğü izlenmekte ve sınırları keskin olarak gözlenmekte.
- (j) Ablasyon sonrası 30. ay kontrol incelemesi; difüzyon ağırlıklı görüntüde difüzyonda kısıtlılık oluşturan lezyon saptanmadı.

OLGU 2:





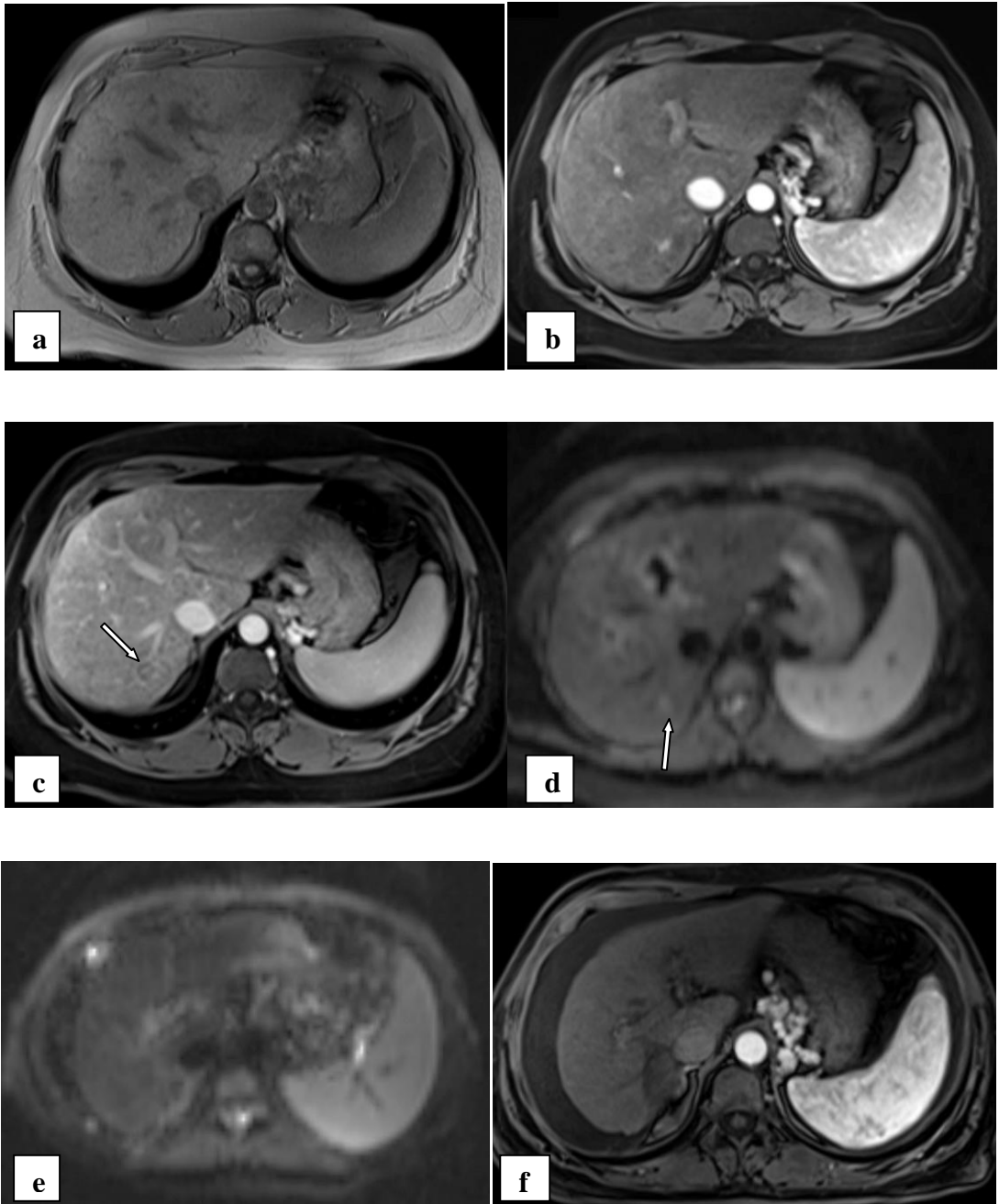


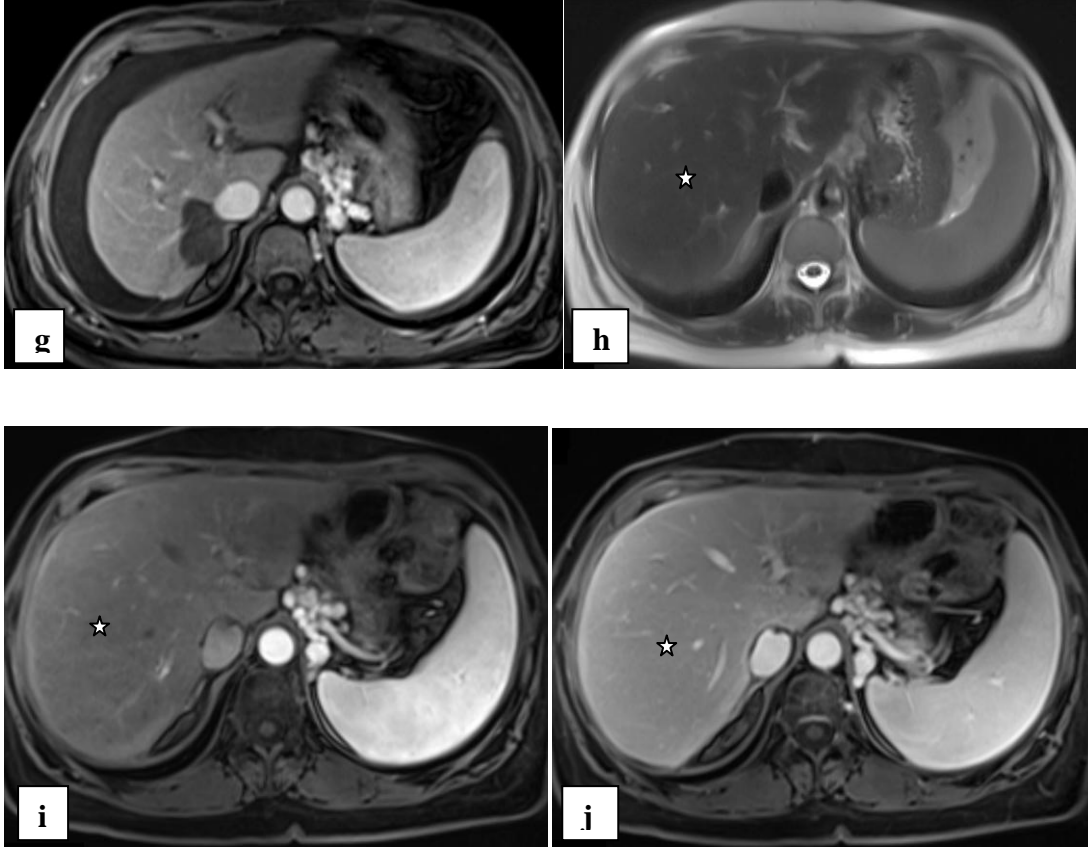
62 yaş erkek hasta. HBV'ye sekonder siroz ile takip edilmekte.

- (a) Aksiyel T2A MRG'de kaudat lob yerleşimli, 39 mm çaplı, minimal hiperintens lezyon dikkati çekmekte.
- (b) Difüzyon ağırlıklı görüntüde lezyon düzeyinde minimal parlama izlenmekte.
- (c) Aksiyel arteriyel faz MRG'de lezyon homojen yoğun kontrast tutmakta.
- (d) Aksiyel portal venöz faz görüntüde portal konfluens ve SMA lümeninde trombüs lehine dolun defekti saptandı.
- (e) Uygulanan ilk MW ablasyon sonrası 1. ay kontrol incelemede; arteriyel faz aksiyel MRG'de belirgin hiperintes görünüm ve lezyon boyutlarında artış izlenmekte.

- (f) Uygulanan ilk MW ablasyon sonrası 1. ay kontrol incelemede; portal venöz faz MRG'de lezyonun anteriorda kalan bir kısmında *washout* gözlenmekte. Bu haliyle bulgu rezidü lehine yorumlandı.
- (g) Uygulanan ilk MW ablasyon sonrası 1. ay kontrol incelemede; aksiyel T2A MRG'de *washout* gösteren alanda minimal hiperintens görünüm dikkati çekmekte.
- (h) Rezidü sonrası tekrarlanan MW ablasyon sonrası 1 . ay kontrol incelemede; aksiyel T2A MRG'de önceki minimal hiperintens alanın kaybolduğu gözlenmekte.
- (i) Rezidü sonrası tekrarlanan MW ablasyon sonrası 1 . ay kontrol incelemede; aksiyel portal venöz faz MRG'de rezidü tümör dokusu düzeyinde keskin sınırlı ablasyon alanı izlenmekte.
- (j) Rezidü sonrası tekrarlanan MW ablasyon sonrası 1 . ay kontrol incelemede; koronal portal venöz faz MRG'de rezidü tümör dokusu düzeyinde keskin sınırlı ablasyon alanı izlenmekte. Aynı zamanda portal vende trombüs görülmekte.
- (k) 2. ablasyon sonrası 6. ay kontrol incelemede; aksiyel arteriyel faz MRG'de ablasyon alanının belirgin regrese olduğu izlenmekte. Bu düzeyde tümör lehine kontrastlanma gösteren lezyon saptanmadı.
- (l) 2. ablasyon sonrası 6. ay kontrol incelemede; aksiyel portal faz MRG'de ablasyon alanının belirgin regrese olduğu izlenmekte. Bu düzeyde tümör lehine kontrastlanma gösteren lezyon saptanmadı.

OLGU 3:





59 yaş kadın hasta. Kriptojenik siroz nedeniyle takip edilmekte.

- (a) Aksiyel T1A MRG’de karaciğer konturlarında minimal ondulasyon mevcut.
- (b) Aksiyel arteriyel faz MRG’de segment 7 lokalizasyonunda 14 mm çaplı homojen kontrastlanan lezyon izlendi.
- (c) Aksiyel portal venöz faz MRG’de segment 7 lokalizasyonunda izlenen lezyonda *washout* gözlenmekte.
- (d) Difüzyon ağırlıklı görüntüde bu düzeyde fokal parlama dikkati çekmekte.
- (e) MW ablasyon sonrası 1. ay kontrol incelemede; difüzyon ağırlıklı görüntüde önceki parlamanın kaybolduğu gözlenmekte.
- (f) MW ablasyon sonrası 1. ay kontrol incelemede; arteriyel faz aksiyel MRG’de lezyon lokalizasyonunda lezyon sınırlarının aşan ablasyon alanı izlenmekte. Bu düzeyde tümöral doku lehine kontrastlanma gösteren lezyon saptanmadı.

- (g) MW ablasyon sonrası 1. ay kontrol incelemede; portal venöz faz aksiyel MRG'de lezyon lokalizasyonunda ablasyon alanının sınırlarının keskin olduğu gözlenmekte.
- (h) Ablasyon işleminden 11 ay sonra hastaya karaciğer transplantasyonu yapıldı. Transplant sonrası 1. gün incelemede; aksiyel T2A MRG'de trasplante karaciğer izlenmekte.
- (i) Transplant sonrası 1. gün incelemede; aksiyel arteriyel faz MRG'de trasplante karaciğer izlenmekte.
- (j) Transplant sonrası 1. gün incelemede; aksiyel portal venöz faz MRG'de trasplante karaciğer izlenmekte.

5. TARTIŞMA

HSK tüm dünyada kanser ölümlerinin en sık üçüncü nedeni ve en yaygın beşinci kanserdir. (2) 5 yıllık genel sağkalım oranlarının % 12'nin altında olması HSK'yı Amerika'da kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biri yapmıştır. HSK genelde siroz zemininde gelişir ve etyolojide en sık viral hepatitler sorumlu tutulmuştur. Türkiye HBV açısından endemik ülkelerden biri olup HBV taşıyıcılarının oranı %5-10'dur. HCV insidansı ise %1.5'tir. (24)

Ülkemizde yapılan bir çalışmada HSK için etyolojik faktörler hepatit B (%44.4), hepatit C (% 21.3), hepatit B + D (% 5), alkol (% 5.9) ve kriptojenik siroz (% 19.5) olarak belirlenmiştir. (101) Bizim çalışmamızdaki hasta dağılımı da bu verilere benzer özellikte olup; hepatit B (% 50), hepatit C (% 27.5), hepatit B + D (% 5), alkol (% 7.5) ve kriptojenik siroz (% 10) düzeyindedir.

Tedavisiz HSK olgularında sağkalım ortalama 6-20 ay düzeyindedir. HSK tedavisinde primer yöntem cerrahi olarak kabul edilir. Cerrahi rezeksiyon ile özenli seçilmiş hasta popülasyonunda 5 yıllık sağkalım oranları %50-70 düzeyine ulaşmıştır. Ancak Milan kriterlerinin belirlenmesinden sonra bu kriterlere uyan hastalarda standart tedavi karaciğer transplantasyonu olarak belirlenmiştir. (13) Bir çalışmada tümöral ve tümör dışı nedenler ile transplantasyon yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları benzer bulunmuş olup %70'in üzerindedir. (13) Bununla birlikte ileri tümör safhası, altta yatan karaciğer sirozu ve donör kısıtlılığı nedeniyle hastaların %30'dan azında cerrahi tedavi mümkün olabilmektedir.

Cerrahiye engel teşkil edecek hastalarda tedavide perkütan ablasyon yöntemleri son yıllarda öne çıkmıştır. Hatta bir çalışmada perkütan ablasyon yöntemlerinin cerrahi yaklaşıma oranla maliyet-etki oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. (102) 1990'lı yıllarda perkütan etanol enjeksiyonu bu amaçla en sık kullanılan yöntem iken; alkolün tümör içi septalar ve kapsülden geçememesine sekonder dağılımının homojen olmaması, minimal invaziv farklı yöntem arayışlarına sebep olmuştur. Son yıllarda geliştirilen termal ablasyon yöntemleri birçok merkezde etanol ablasyonun yerini almıştır. Yapılan çalışmalarda RF ablasyonun etanol

enjeksiyonuna göre az seansta daha üstün tümör kontrolü sağladığı saptanmıştır. (103-105) Aynı şekilde MW ablasyonun perkütan etanol enjeksiyonuna oranla daha yüksek lokal tümör kontrolü sağladığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. (106,107) Ayrıca RF ve MW ablasyon işlemlerinin sadece perkütan olarak değil, laparoskopik ya da açık cerrahi yaklaşımla da gerçekleştirilebilmesi termal ablasyon yöntemlerini lokal tedavi yöntemleri arasında öne çıkarmıştır.

Günümüzde gelişen teknoloji ile RF ve MW ablasyon işlemi etkinliği artmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda küçük HSK lezyonlarında cerrahi rezeksiyona eşdeğer tümör kontrolü ve etkinlik sağladığı bildirilmiştir. (108-111) Bununla birlikte Peng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 3 cm'nin altındaki HSK lezyonlarında RF ablasyon ile cerrahi rezeksiyon tedavileri karşılaştırılmış olup; genel-hastaliksız sağkalım oranlarında RF ablasyon, cerrahi rezeksiyona üstün bulunmuş ve küçük HSK lezyonlarında RF ablasyonun tedavide ilk tercih olması gerektiği savunulmuştur. (112) Zerbini ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile birlikte farklı birkaç çalışmada; termal ablasyon tedavisi sonrasında tedavi edilen dokunun çıkarılması yerine o bölgede bırakılmasının immun yanıtı tetikleyerek tedavi etkinliğinin artmasında rol oynadığından ve bunun perkütan tedavilere cerrahi tedavilere oranla avantaj sağlayabileceğinden bahsedilmiştir. (113-117)

Termal ablasyon yöntemlerini bu denli öne çıkaran bir diğer etkinin efektif tümör harabiyeti oranının yüksek olmasına karşılık, cerrahi tedaviye kıyasla komplikasyon oranlarının daha az olması gösterilmiştir. (118-121) 2320 hastayı kapsayan bir çok merkezli çalışmada karaciğer malign tümörlerine RF ablasyon işlemi uygulanmış ve major komplikasyon oranı % 2.2 saptanmıştır. (122) Yapılan bir başka çalışmada 1136 hastada karaciğer tümörü tedavisinde MW ablasyon yöntemi uygulanmış ve major komplikasyon oranları % 2.6 saptanmıştır. (123) Bizim çalışmamızda major komplikasyon oranı RF ve MW için % 5 olarak saptanmış olup literatürdeki oranların bir miktar üzerindedir. Bu farkı yaratan en önemli nedenin, literatürdeki çalışmalara kıyasla çalışmamızdaki hasta sayısının daha az olması olarak düşünüldü. Nitekim major komplikasyon sayılan 1 (%2.5) ex vakası direkt ablasyon işlemine bağlı gelişmemiş olup anestezi komplikasyonu olarak ortaya çıktı. Anestezi içeren herhangi bir işlemde benzer komplikasyonun ortaya

çıkabileceğini düşünürsek, bizim çalışmamızdaki major komplikasyon oranının literatürdeki oranlar düzeyine yakın olduğunu varsaymaktayız. Bununla birlikte çalışmamızda, anestezi ablasyon işleminin bir parçası kabul edilerek bu vaka major komplikasyon olarak sınıflandırıldı ve bildirildi.

Çalışmamızda komplikasyon olarak literatürde % 0.2-0.9 arasında belirtilmiş olan ablasyon traktına tümör ekimi izlenmedi. Bunun sebebi; işlem sonrasında trakt ablasyonunun titizlikle gerçekleştirilmesi olarak yorumlandı.

İşlem sırasında gerçekleşebilecek major komplikasyonlardan biri olan gastrointestinal sistem perforasyonu literatürde % 0.3 olarak bildirilmiştir. (124) Bizim çalışmamızda perforasyon saptanmadı, bununla birlikte 2 hastada (% 5) lezyon komşuluğunda mide duvarında kalınlaşma izlendi. Perforasyon gelişmeyen bu 2 olguda işlem öncesi yapılan hidrodiseksiyon işleminin yararlı olduğunu ve özellikle çevre organlara komşuluk gösteren lezyonlarda bu işlemin kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Literatürde de intraperitoneal alana % 5 Dekstroz verilmesi ile yapılan hidrodiseksiyon işleminde komplikasyon oranlarında azalma izlenen çalışmalar mevcuttur. (125)

Plevral efüzyon özellikle sağ hemitoraksta olmak üzere, perkütan ablasyon işlemine sekonder sıklıkla karşılaşılmaktadır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada asemptomatik plevral efüzyon RFA uygulanan hastalarda % 11.5, MWA uygulanan hastalarda % 14.3 olarak saptanmıştır. (126) Çalışmamızda minör komplikasyonların yarısını oluşturan plevral efüzyon, 4 (% 10) hastada gelişmiş olup tamamı asemptomatik idi. Bu oran literatürdeki oranlara benzerlik göstermektedir.

RF ve MW ablasyonda komplikasyon oranlarının karşılaştırıldığı birtakım yayınlar literatürde mevcuttur. Shibata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RF ve MW ablasyon işlemlerinin major komplikasyon oranları karşılaştırılmış olup $p=0.36$ değeri ile iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (127) Yine Zhang ve arkadaşlarının yaptığı 155 hasta (78 RFA, 77 MWA) içeren diğer bir çalışmada; ağrı, ateş, asemptomatik plevral efüzyon ve major komplikasyon oranları her iki grup için karşılaştırılmış olup anlamlı farklılık izlenmemiştir. (126) Nitekim

bizim çalışmamızda da minör komplikasyon gelişimi açısından ($X^2=1,580$; $p=0,209>0,05$) ve major komplikasyon gelişimi açısından ($X^2=0,017$; $p=0,895>0,05$), ayrı ayrı yapılan karşılaştırmada, anlamlı fark saptanmamış olup genel olarak literatürdeki çalışmaları desteklemektedir. (Tablo 10)

Günümüze kadar perkütan termal ablasyon tedavileri ile ilgili sağkalım araştırmaları çeşitli merkezlerde çok sayıda çalışılmıştır. Küçük HSK lezyonlarında 1-,3-,5- yıllık sağkalım oranları MW ablasyon için sırasıyla; %83-96, %43-73, %33-70 aralığında iken RF ablasyon için sırasıyla; %89-94, %62-68, %33-40 düzeylerinde saptanmıştır. (127-132) Takayama ve arkadaşları 2cm'den küçük tek tümörü olan 1315 hasta için yapılan RFA işlemleri sonrası 1 ve 2 yıllık sağkalım oranlarını %99 ve %95 olarak bildirmişlerdir (133). Yan ve arkadaşlarının yaptıkları 266 hasta içeren bir çalışmada ise RFA sonrası 1 ve 3 yıl için sağkalım oranları %82.9, %57.9 olarak belirlenmiştir. (134) Dong ve arkadaşları MW ablasyon tedavisi sonrası 1 ve 2 yıllık sağkalım oranlarını %92.70 ve %81.60 olarak bildirmişlerdir. (129) Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise termal ablasyon yöntemi başlığı altında RF ve MW ablasyon tedavileri uygulanmış, sırasıyla 1 ve 3 yıllık genel sağkalım oranları %73.9 ve %42.8 olarak bulunmuştur. (135) Bizim çalışmamızda perkütan termal ablasyon yöntemleri sonrasında tahmini genel sağkalım oranları 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl için sırasıyla; % 84.6, % 78.7; % 65 olarak bulundu. Hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla; %76.3, %55.2, %33 ve lokal progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %78.9, %76.2, %37.3 olarak saptandı. Çalışmamızdaki oranlar literatürdeki oranlara çok yakın olmakla birlikte küçük bir miktar daha az idi. Bu sonuçlarda hasta sayısı ve hasta seçim kriterlerinin etkili olduğu düşünüldü. Literatürdeki çalışmaların tama yakınında Child-Pugh C sınıfı hastalar çalışma dışı bırakılmış iken bizim çalışmamızda Child-Pugh C sınıfı 7 hasta bulunmaktaydı ve toplam hastaların % 17.5'lik bir kesimini oluşturmaktadır. Genel sağkalım için ortalama sağkalım süresi; Child A sınıfı için 32.710, Child B için 21.000, Child C için ise yalnızca 15.333 ay idi. (Tablo 11) Hastaliksız ve lokal progresyonsuz sağkalımlar için ise genel sağkalımdaki kadar belirgin olmamakla birlikte Child C sınıfı hastalarda ortalama sağkalım Child A ve B'ye oranla daha düşük idi. (Tablo 12,13)

Bu çalışmada hastaliksız sağkalım'a ek olarak lokal progresyonsuz sağkalım adı altında farklı bir oran hesaplanmıştır. Bildiğimiz üzere HSK doğası gereği rekürens lezyon gelişimi riski yüksek bir tümördür. HSK, sıklıkla vasküler invazyon gösterme eğilimindedir ve rekürens gelişmesi için belirlenen en önemli risk faktörlerinden biri mikroskopik venöz invazyondur (136). Ayrıca kronik hepatit enfeksiyonu zemininde gelişen sirozun kendisinin de prekanseröz bir durum olduğu gösterilmiştir ki bu da hastalığın multisentrik olmasına neden olmaktadır. Bir lokal tedavi şekli olması nedeniyle perkütan termal ablasyon, karaciğerin işlem yapılmamış bölgelerinde kronik viral enfeksiyona bağlı gelişen karsinogenezisi engellememektedir. Bu nedenle hastaliksız sağkalımdan farklı olarak rekürren HSK lezyonların dahil edilmediği bir sağkalım analizinin termal ablasyon yöntemlerinin etkinliğini daha iyi göstereceğine inanmaktayız. Bununla birlikte çalışmamızda hastaliksız sağkalım oranları daha etkin olduğunu düşündüğümüz lokal progresyonsuz sağkalım oranlarına benzer düzeylerde saptandı. Bu sonucun ortaya çıkmasında perkütan ablasyon yöntemlerinin tekrarlanabilirliğinin ve tedaviye uygun olan rekürren lezyonlara tespit edildiği andan itibaren en kısa sürede yeni işlem uygulanmasının etkili olduğu düşünüldü.

RF ablasyon HSK lezyonlarının tedavisinde etkin bir yöntem olarak kabul edilmekle birlikte son yıllarda geliştirilen MW ablasyon teknolojisi ile de tatmin edici ablasyon oranlarına ulaşılmıştır. Bu iki yöntemi karşılaştıran birtakım çalışmalar literatürde mevcuttur. Shibata ve arkadaşlarının yaptığı 72 hasta (36 RF, 36 MW) içeren çalışmada iki yöntem; nodül başına düşen tedavi seansı, total ablasyon süresi ve tedavi etkinliği bakımından kıyaslanmıştır. Nodül başına düşen tedavi seansı RF ablasyonda MW ablasyona oranla daha az, seans başına düşen ablasyon süresi ise MW ablasyonda RF ablasyona oranla daha az izlenmiştir. Bu iki yöntem arasında tedavi edici etkinlik olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (RF için %96, MW için %89 total ablasyon oranı) (19) Xu ve arkadaşlarının yaptığı 97 hasta içeren çalışmada; tedavi etkinliği, nüks-rekürens oranları ve sağkalım oranları karşılaştırılmış olup iki yöntem arasında anlamlı fark izlenmemiştir. (137) Yakın zamanda Zhang ve arkadaşlarının yaptığı 155 hastadan (78 RF, 77 MW) oluşan bir diğer çalışmada ise; total ablasyon oranları, nüks-rekürren oranları ve 1-,3-,5- yıllık sağkalım oranları kıyaslanmıştır. Hastaliksız sağkalım oranları RF ablasyonda 1-,3-

,5- yıl için sırasıyla %70.5, %42.3, %34.2; MW ablasyonda sırasıyla %62.3, %33.8, %20.8 olarak saptanmış olup, RF ablasyonda MW ablasyona oranla anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Diğer bileşenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (126)

Çalışmamızda; hastaların özellikleri arasında sağkalımda etkili olabileceği düşünülen parametrelerden; yaş, cinsiyet, lezyon boyutu, AFP değerleri, siroz etyolojisi, lezyon sayısı ve Child-Pugh sınıfı gibi risk faktörleri her iki grup için karşılaştırılmış olup anlamlı fark saptanmadı ve iki grup özellikleri eşdeğer varsayıldı. Benzer özellikte hastalardan oluşan bu iki grupta yapılan kontrol incelemelerde RF ablasyon sonrası total ablasyon oranı %92 , MW ablasyon için ise %90 olarak saptanmış olup, tekniğin efikasitesi açısından iki yöntem arasında anlamlı farklılık göstermemekte idi. ($p=0,588$) Ayrıca literatürdeki yayınlar ile paralel şekilde RF ablasyon ve MW ablasyon için ayrı ayrı, 6 ay ve 1 yıllık genel-hastaliksız-lokal progresyonsuz sağkalım oranları kıyaslanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.005$)

Termal ablasyon yöntemleri ile tedavi edilmiş HSK hastalarında, prognoz ve sağkalımda etkili olduğu düşünülen risk faktörleri ile ilgili çeşitli merkezlerde farklı sonuçlar elde edilen birçok çalışma mevcuttur. Woo ve arkadaşlarının yaptığı RF ablasyon uygulanmış 166 hastadan oluşan bir çalışmada 10 risk faktörü değerlendirilmiş; Child-Pugh sınıfı, AFP değeri ve serum albumin değeri sağkalımı etkileyen faktörler olarak anlamlı bulunmuştur. (138) Xu ve arkadaşlarının yaptığı RF ve MW ablasyon uygulanan 137 hasta içeren çalışmada Child-Pugh sınıfı ve AFP değeri prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. (135) Wang ve arkadaşlarının yaptığı MW ablasyon ile hepatik rezeksiyonun karşılaştırıldığı 194 hasta dahil edilmiş bir diğer çalışmada prognostik faktörler araştırılmış; Child-Pugh sınıfı, tümör diferansiasyonu, VEGF ve c-Met ekspresyonunun sağkalımı anlamlı olarak etkilediği saptanmıştır. (111) İzumi ve arkadaşları HSK'lar için RFA ya da mikrodalga ablasyon tedavisi sonrası 84 hastada karaciğerde uzak rekürens için bildirilen risk faktörlerini yüksek serum AFP düzeyi, hepatit C enfeksiyonu ve tedavi başında multifokal HSK varlığı olarak izlemişlerdir. (139)

Korimozono ve arkadaşları ile Hori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda risk faktörleri benzer olarak tümör boyutu ve tümör yerleşim yeri olarak saptanmıştır. (140,141) Yine Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lokal tümör rekürrensi için risk faktörleri; tümör boyutu, lezyonun vasküler yapılarla ilişkisi ve yetersiz güvenlik sınırı olarak bulunmuştur. (142) Zytoon ve arkadaşları, lokal tümör rekürrensi için risk faktörleri olarak; tümör boyutu ve sayısı, yetersiz güvenlik sınırı, yerleşim yeri ve hasta yaşını göstermiştir. (143) Mevcut çalışmalarda lokal rekürrensi etkileyen temel faktörün tümör büyüklüğü olduğu dikkati çekmektedir. (140-143) Bunun temel nedeni olarak, boyutu 2.5cm'i geçen lezyonlar çevresinde USG, BT ya da MRG gibi görüntüleme yöntemleriyle belirlenemeyecek kadar küçük satelit nodüllerin olması gösterilmiştir. (141)

Literatürdeki pek çok yayında olduğu gibi, yaptığımız tek değişkenli analizde sağkalım üzerinde etkili olduğu öngörülen ; yaş (sınır 60 olarak belirlendi), cinsiyet, siroz etyolojisi, AFP değeri (eşik değeri 15 ng/ml olarak alındı), lezyon sayısı, Child-Pugh skoru ve lezyon boyutu gibi bazı risk faktörleri, genel-hastaliksız-lokal progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri açısından araştırıldı. Bunlar içinde literatürdeki sonuçlar ile paralel bir şekilde, lezyon boyutu ve lezyon sayısının her üç sağkalım oranı üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ek olarak Child-Pugh sınıfı genel sağkalım oranı üzerinde, AFP değeri hastaliksız sağkalım üzerinde ve cinsiyet lokal progresyonsuz sağkalım oranı üzerinde anlamlı etkili olarak bulundu.

Çalışmamızda hasta seçiminde hem lezyon sayısı, hem de boyut olarak sınırlandırmalar mevcut olduğundan ve lezyon boyutu ile sayısının her üç sağkalım oranı üzerine etkilerini istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuzdan; oranların 5 cm'den büyük HSK lezyonlarına genellenemeyeceği öngörülebilir. Önceleri bu sebeplerden dolayı termal ablasyon yöntemlerinde hasta seçiminde boyut ve sayı açısından kısıtlamalar getirilmiş, ancak günümüz teknolojisi ile artık lezyon sayısı ve boyutu ile ilgili bir sınır konulmamakla birlikte büyük ve çok sayıda lezyonu olan olgularda lokal rekürrens oranlarının daha fazla olacağı belirtilmiştir. (144)

Termal ablasyon yöntemleri küratif tedavi seçeneği amaçlı kullanılacağı gibi, transplantasyon sırası bekleyen hastalarda köprü tedavisi olarak da kullanılabilir. Transplantasyon süresi tahmini olarak 3 ayın üzerinde olgularda hastalığın kontrol edilmesine yardım ederek, progresyona sekonder transplantasyon listesinden çıkışlarda azalmayı sağladığı saptanmıştır. (145-148) Bizim çalışmamızda da 2'si RF ablasyon sonrası, 2'si de MW ablasyon sonrası olmak üzere 4 hastada takiplerde karaciğer transplantasyonu gerçekleştirilmiş olup lokal ablatif tedavilerin köprü tedavi özelliğinden yararlanmışlardır. (Olgu 3)

Ablasyon sonrası takip aşamasında ilk kontrolün ne zaman yapılacağı konusu net olmamakla birlikte RFA sonrası görüntüleme zamanı 1-6 hafta arasında değişmektedir. İlk kontrolü takip eden incelemelerin ise 3-6 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir (149). Çalışmamızda olguların ilk kontrolleri 1, 3 ve 6. ayda yapılmış olup sonraki kontrolleri 6 ay arayla olacak şekilde planlandı. Takiplerde; iyonizan radyasyon içermemesi, difüzyon ağırlıklı görüntülerinden yararlanmak amaçlı ve karaciğer spesifik kontrast maddelerin kullanılmasına olanak vermesi nedeniyle öncelikle dinamik üst abdomen MRG tercih edildi. MRG işlemine engel teşkil edecek durum varlığında takipler dinamik trifazik üst abdomen BT ile yapıldı.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Hasta sayısının literatürdeki çalışmalara kıyasla daha az olması ve takip süresinin nispeten az olması en önemli kısıtlılıklar olarak belirlendi. Ayrıca RFA ve MWA için seans başına total ablasyonu sağlamak için yapılan ek manipulasyonlar ile seans başına harcanan total süre karşılaştırılmadı. Son olarak ise literatürdeki çalışmalardakine benzer şekilde çalışmamızda tek bir RF ablasyon elektrod tipi ile MW ablasyon anteni karşılaştırıldı. Bunun da 2 yöntemin teknik ve teknolojik özelliklerinin karşılaştırılmasında eksik bilgilere neden olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ

Perkütan termal ablasyon yöntemleri HSK hastalarında küratif ya da köprü tedavisi seçenekleri ile etkin ve güvenilir bulunmuştur. Günümüzde HSK lezyonlarının tedavisinde cerrahi primer seçenek olarak kabul edilmekle birlikte; cerrahiye oranla daha düşük komplikasyon oranları, kolaylıkla tekrarlanabilme özelliği ve teknolojik gelişmelere sekonder özellikle 3 cm altındaki lezyonlarda cerrahiye eşdeğer sağkalım oranlarının elde edilmeye başlanması, perkütan termal ablasyon yöntemlerinin HSK tedavisindeki rolünü artırmaktadır.

Perkütan RF ve MW ablasyon yöntemleri arasında benzer komplikasyon oranları, tümöral ablatif etkinliği ve sağkalım oranları izlenmiş olup iki yöntem arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki yöntem için de birer elektrod ve anten kullanımı nedeniyle bu sonuçların RF ve MW ablasyon teknolojisi için genellenmesi şart koşulamaz; ancak bulduğumuz sonuçların doğru yöntemin kullanımı konusunda fikir sahibi olunması açısından yararlı ve gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmadaki veriler bugüne kadar yapılmış çalışmalardaki verileri desteklemekte ve özellikle Child C sınıfı hastalarını da içermesi ile ek bilgi sağlamaktadır. Uzun takip süreleri ve daha fazla hasta sayısını içeren çok merkezli yeni çalışmalar ile mevcut sonuçlar geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533–543.
2. World Health Organization. Mortality Database. WHO Statistical Information System. 2008 Available at: <http://www.who.int/whosis>.
3. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, et al. Epidemiology, Risk Factors, And Natural History of Hepatocellular Carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 963: 13-20.
4. Clark HP, Carson WF, Kavangh PV, et al. Staging and Current Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Radiographics*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S3-23.
5. Young AL, Adair R, Prasad KR, et al: Hepatocellular carcinoma within a noncirrhotic, nonfibrotic, seronegative liver: surgical approaches and outcomes. *J Am Coll Surg* 2012;214:174–183.
6. Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, et al: Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91:1479–1486.
7. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al: Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373–382.
8. Lee KK, Kim DG, Moon IS, et al: Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;101:47–53.
9. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al: Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. *Ann Surg* 2007;245:51–58.

10. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35–43.
11. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J (2003) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362: 1907–1917.
12. Llovet JM, Bruix J (2008) Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 48 Suppl 1: S20–37.
13. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients With Cirrhosis. *N Eng J Med.* 1996;334:693-699.
14. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-To- Treat Analysis of Surgical Treatment for Early Hepatocellular Carcinoma: Resection Versus Transplantation. *Hepatology.* 1999;30:1434-1440.
15. Bruix J, Sherman M (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42: 1208–1236.
16. Goldberg SN, Ahmed M (2002) Minimally invasive image-guided therapies for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 35: S115–129.
17. Qian GJ, Wang N, Shen Q, Sheng YH, Zhao JQ, et al. (2012) Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies. *Eur Radiol* 22: 1983–1990.
18. Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Microwave hepatic ablation: initial experience of safety and efficacy. *Journal of Surgical Oncology* 2007; 96 (6): 481–486.
19. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Konishi J, et al. Small Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Radio-frequency Ablation and Percutaneous Microwave Coagulation Therapy. *Radiology* 2002; 223:331–337.
20. GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2002 Available at: <http://www-dep.iarc.fr>.

21. Sahil Mittal, MD, MS and Hashem B. El-Serag, MD, MPH. Epidemiology of HCC: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol*. 2013 July ; 47(0): S2–S6. doi:10.1097/MCG.0b013e3182872f29.
22. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529.
23. Parikh S, Hyman D. Hepatocellular Cancer: A Guide for the Internist. *Am J Med* 2007; 120: 194-202.
24. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001 May; 46(5):1022-8.
25. Shi J, Zhu L, Liu S, Xie WF. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *Br J Cancer*. 2005; 92:607–612. [PubMed: 15685242].
26. 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; 75:347–354. [PubMed: 9455792].
27. Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9:64–70. [PubMed: 20831903].
28. Overall evaluations of carcinogenicity an updating of IARC monographs. *IARC Monographs* 1987; 83-87.
29. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People’s Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994; 3:3–10. [PubMed: 8118382].
30. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3:1150–1159. [PubMed: 16271348].

31. J.-N. Vauthey and A. Brouquet (eds.), *Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma, Recent Results in Cancer Research 190*, DOI:10.1007/978-3-642-16037-0_2, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
32. Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early Stages Of Multistep Hepato Carcinogenesis: Adenomatous Hyperplasia and Early Hepatocellular Carcinoma. *Hum Pathol* 1991;22:172-178.
33. Yoon, KT, Kim, JK, Kim do, Y, et al. Role of 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:104.
34. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., et al: Transection of the Oesophagus for Bleeding Oesophageal Varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-649.
35. Krishnan S.,Das P.,Crane CH. The Liver and Biliary System In: Cox J, Ang KK. Eds. *Radiation Oncology Rationale, Technique, Results*. 9th Ed. Philedelphia:Mosby, 2010:534-559.
36. Kew, MC, Dos Santos, HA, Sherlock, S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971; 4:408.
37. Schwartz, JM, Larson, AM, Gold, PJ, et al. Hepatocellular carcinoma: A one year experience at a tertiary referral center in the United States (abstract). *Hepatology* 1999; 30:278A.
38. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130(7):417-422.
39. Chen JG, Parkin DM, Chen QG. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*. 2003; 10(4):204-209.
40. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2001; 5:123-144.
41. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen*. 1999; 6:108-110.

42. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, et al. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009 March 21; 15(11): 1301-1314.
43. Huang G, Sheu JC, Yang PM. Ultrasound guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma—a study based on 420 patients. *J Hepatol*. 1996; 25:334-338.
44. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2001; 35:254-258.
45. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology*. 1999; 30(4):889-893.
46. Yu JS, Kim KW, Kim EK. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1999; 173:597-604.
47. Lim JH, Kim CK, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients. *Am J Roentgenol*. 2000; 175:693-698.
48. Lau WY. *Hepatocellular Carcinoma*. World Scientific Pub Co Inc. (2008) ISBN:9812707999.
49. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. Imaging Diagnosis of Small Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 1994; 20: 82-87.
50. França AV, Elias Junior J, Lima BL, et al. Diagnosis, Staging and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1689-1705.
51. Cho CS. Prognostication systems as applied to primary and metastatic hepatic malignancies. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2015;24 (1): 41-56.
52. Davila JA, Duan Z, McGlynn KA, et al: Utilization and Outcomes of Palliative Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Population-based Study in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:71–77.

53. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al: 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.
54. Shibo Lin, Katrin Hoffmann, Peter Schemmer: Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Liver Cancer* 2012;1:144–158.
55. Ryder SD: Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003;52(Suppl 3):iii1–iii8.
56. Taura K, Ikai I, Hatano E, et al: Influence of coexisting cirrhosis on outcomes after partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria: an analysis of 293 patients. *Surgery* 2007;142:685–694.
57. Fukuda S, Okuda K, Imamura M, et al: Surgical resection combined with chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus: report of 19 cases. *Surgery* 2002;131:300–310.
58. Yang T, Lin C, Zhai J, et al: Surgical resection for advanced hepatocellular carcinoma according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:1121–1129.
59. Breitenstein S, Apestegui C, Petrowsky H, et al: “State of the art” in liver resection and living donor liver transplantation: a worldwide survey of 100 liver centers. *World J Surg* 2009;33:797–803.
60. Rampone B, Schiavone B, Martino A, et al. Current Management Strategy of Hepatocellular Carcinoma *World J Gastroenterol* 2009 July 14; 15(26): 3210-3216.
61. Sandhu L, Sandroussi C, Guba M, et al: Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparable survival and recurrence. *Liver Transpl* 2012;18:315–322.
62. Ruff P, Moodley SD, Rapoport BL, et al. Long term follow-up of pegylated liposomal doxorubicin: a well tolerated and effective agent in advanced hepatocellular carcinoma [abstract no. 667]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:168a.

63. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
64. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer*. 1990;66(9):1897–1903.
65. Yamane B. Weber S. Liver-directed treatment modalities for primary and secondary hepatic tumors *Surg Clin N Am* 89 (2009); 97-113.
66. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma With Drug Eluting Beads: Efficacy and Doxorubicin Pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-481.
67. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemo embolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1734–1739.
68. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164–1171.
69. Llovet JM, Bruix J. Systematic Review of Randomized Trials for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Improves Survival. *Hepatology*. 2003;37:429-442.
70. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (Thera Sphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(12):1627–1639.
71. Riaz A, Lewandowski R, Kulik L. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(9):1121–1130.
72. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138(1):52–64.

73. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(2):224–230.
74. Bloomston M, Binitie O, Fraiji E, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization With or Without Radiofrequency Ablation in the Management of Patients With Advanced Hepatic Malignancy. *Am Surg* 2002; 68: 827-831.
75. Olivier Seror, Gise`le N Kontchou, Nicolas Sellier, et al. Large (≥ 5.0 -cm) HCCs: Multipolar RF Ablation with Three Internally Cooled Bipolar Electrodes—Initial Experience in 26 Patients. *Radiology: Volume 248: Number 1—July 2008*.
76. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007;33(5):437–447.
77. Clark TW, Soulen MC. Chemical ablation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(9, Pt 2):S245–S252.
78. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer* 1991;68(7):1524–1530.
79. Ohnishi K, Ohyama N, Ito S, Fujiwara K. Small hepatocellular carcinoma: treatment with US-guided intratumoral injection of acetic acid. *Radiology* 1994;193(3):747–752.
80. Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng* 2005;33(2):223–231.
81. Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006;53(7):1409–1415.

82. Kingham TP, Karkar AM, D'Angelica MI, et al. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. *J Am Coll Surg* 2012;215(3):379–387.
83. Silk MT, Wimmer T, Lee KS, et al. Percutaneous ablation of peribiliary tumors with irreversible electroporation. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(1):112–118.
84. Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RC II. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol* 2013;107(5):544–549.
85. Sheen AJ, Siriwardena AK. The end of cryotherapy for the treatment of nonresectable hepatic tumors? *Ann Surg Oncol* 2005; 12(3):202–204.
86. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002;137(12):1332–1339, discussion 1340.
87. Masters A, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia in tumour therapy. *Ann Chir Gynaecol* 1990;79(4):244–251.
88. Thomsen S. Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser-tissue interactions. *Photochem Photobiol* 1991;53(6):825–835.
89. Arienti V, Pretolani S, Pacella CM, et al. Complications of laser ablation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Radiology* 2008;246(3):947–955.
90. Orlacchio A, Bolacchi F, Chegai F, et al. Comparative evaluation of percutaneous laser and radiofrequency ablation in patients with HCC smaller than 4 cm. *Radiol Med (Torino)* 2013.
91. Ng KK, Poon RT, Chan SC, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg* 2011;253(5):981–987.
92. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. *Ultrason Sonochem* 2004; 11(3-4):149–154.

93. Xu G, Luo G, He L, et al. Follow-up of high-intensity focused ultrasound treatment for patients with hepatocellular carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 2011;37(12):1993–1999.
94. Cheung TT, Fan ST, Chu FS, et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2013;15(8):567–573.
95. N. Bhardwaj, AD.Strickland, F. Ahmad, AR. Dennison, DM. Lloyd Liver Ablation Techniques: A review *Surg Endosc* (2010) 24:254-265.
96. Goldberg SN. Radiofrequency Tumor Ablation: Principles and techniques. *European Journal of Ultrasound* 13(2001):129-147.
97. Rhim H, Dodd GD 3rd, Chintapalli KN, Wood BJ, Dupuy DE, Hvizda JL, Sewell PE, Goldberg SN. Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: lessons learned from complications. *Radiographics*. 2004 Jan-Feb;24(1):41-52.
98. Curley SA, Marra P, Beaty K, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004; 239: 450–458.
99. Sindram D, Lau KN, Martinie JB, Iannitti DA. Hepatic Tumor Ablation. *Surg Clin N Am* 90(2010): 863-876.
100. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S69-83.
101. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, et al. Epidemiology and Survival of Hepatocellular Carcinoma in Turkey: Outcome of Multicenteric Study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(10)683–688.
102. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al: Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123–128.

103. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210:655–661.
104. Ikeda M, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Kuriyama H. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31:322–326.
105. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228:235–240.
106. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 1999; 85:1694–1702.
107. Horigome H, Nomura T, Saso K, et al. Standards for selecting percutaneous ethanol injection therapy or percutaneous microwave coagulation therapy for solitary small hepatocellular carcinoma: consideration of local recurrence. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1914–1917.
108. Curley SA. Radiofrequency ablation leads to excellent local tumor control and durable longterm survival in specific subsets of early stage HCC patients confirming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 913-914 [PMID: 21107101 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182034862].
109. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. *World J Radiol* 2010; 2: 417-424 [PMID: 21179308 DOI: 10.4329/wjr.v2.i11.417].
110. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328 [PMID: 16495695 DOI: 10.1097/01. sla.0000201480.65519.b8].
111. Zhi Li Wang, Ping Liang, Bao Wei Dong, Xiao Ling Yu, De Jiang Yu. Prognostic Factors and Recurrence of Small Hepatocellular Carcinoma after

- Hepatic Resection or Microwave Ablation: A Retrospective Study. *J Gastrointest Surg* (2008) 12:327–337 DOI 10.1007/s11605-007-0310-0.
112. Peng ZW, Liu FR, Ye S, Xu L, Zhang YJ, Liang HH, Lin XJ, Lau WY, Chen MS. Radiofrequency ablation versus open hepatic resection for elderly patients (> 65 years) with very early or early hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2013; 119: 3812-3820 [PMID: 23922119 DOI: 10.1002/cncr.28293].
 113. Waitz R, Solomon SB. Can local radiofrequency ablation of tumors generate systemic immunity against metastatic disease? *Radiology* 2009; 251: 1-2 [PMID: 19332838 DOI: 10.1148/ radiol.2511082215].
 114. Haen SP, Pereira PL, Salih HR, Rammensee HG, Gouttefangeas C. More than just tumor destruction: immunomodulation by thermal ablation of cancer. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 160250 [PMID: 22242035 DOI: 10.1155/2011/160250].
 115. Greten TF, Korangy F. Radiofrequency ablation for the treatment of HCC-- maybe much more than simple tumor destruction? *J Hepatol* 2010; 53: 775-776 [PMID: 20619917 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.008].
 116. Zerbini A, Pilli M, Penna A, Pelosi G, Schianchi C, Molinari A, Schivazappa S, Zibera C, Fagnoni FF, Ferrari C, Missale G. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res* 2006; 66: 1139-1146 [PMID: 16424051 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2244].
 117. Zerbini A, Pilli M, Laccabue D, Pelosi G, Molinari A, Negri E, Cerioni S, Fagnoni F, Soliani P, Ferrari C, Missale G. Radiofrequency thermal ablation for hepatocellular carcinoma stimulates autologous NK-cell response. *Gastroenterology* 2010; 138: 1931-1942 [PMID: 20060829 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.051].
 118. Guglielmi A, Ruzzenente A, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 192-198 [PMID: 17999123 DOI: 10.1007/ s11605-007-0392-8].

119. Hiraoka A, Horiike N, et al. Efficacy of radiofrequency ablation therapy compared to surgical resection in 164 patients in Japan with single hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm, along with report of complications. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 2171-2174 [PMID: 19260499].
120. Guo WX, Sun JX, Cheng YQ, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for small centrally located hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 602-607 [PMID: 23212793 DOI: 10.1007/s00268-012-1870-z] .
121. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903-912 [PMID: 21107100 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181efc656].
122. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, et al. (2003) Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 226: 441–451.
123. Ping Liang, Yang Wang, XiaoLing Yu, Baowei Dong. Malignant Liver Tumors: Treatment with Percutaneous Microwave Ablation—Complications among Cohort of 1136 Patients. *Radiology*: Volume 251: Number 3—June 2009.
124. De Baere T, Risse O, Kuoch V, et al. Adverse Events During Radiofrequency Treatment Of 582 Hepatic Tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 200;181:695-700.
125. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation For Hepatocellular Carcinoma. An Analysis of 1000 Cases. *Cancer* 2005;103:1201-1209.
126. Zhang L, Wang N, Shen Q, Cheng W, Qian G-J (2013) Therapeutic Efficacy of Percutaneous Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *PLoS ONE* 8(10): e76119. doi:10.1371/journal.pone.0076119.

127. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 cirrhotic patients. *Ann Surg* 2000;232:381—91.
128. Lu MD, Chen JW, Xie XY, et al. Hepatocellular carcinoma: US-guided percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2001;221:167—72.
129. Dong B, Liang P, Yu X, et al. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1547—55.
130. Beppu T, Ogawa M, Matsuda T, et al. Efficacy of microwave coagulation therapy (MCT) in patients with liver tumors. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998;25:1358—61 [in Japanese].
131. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol* 2001;11:914—21.
132. Poon RT, Fan ST, Tsang FH, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 2002;235:466—86.
133. Takayama T, Makuuchi M, Hasegawa K. Single HCC Smaller Than 2cm: Surgery or Ablation?: Surgeon's Perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2010;17(4):422-4.
134. Yan K, Chen MH, Yang W, et al. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Long-Term Outcome And Prognostic Factors. *Eur J Radiol.* 2008;67(2):336-47.
135. H.-X. Xu, M.-D. Lu, et al. Prognostic factors for long-term outcome after percutaneous thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 137 consecutive patients. *Clinical Radiology* (2005) 60, 1018–1025.
136. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Surgery. *Br J Surg* 1996;83:1219-1222.

137. H.-X. Xu, X.-Y. Xie, M.-D. Lu, et al. Ultrasound-guided percutaneous thermal ablation of hepatocellular carcinoma using microwave and radiofrequency ablation. *Clinical Radiology* (2004) 59, 53–61.
138. Sungmin Woo, Jeong Min Lee, Byung Ihn Choi, et al. Small- and Medium-sized Hepatocellular Carcinomas: Monopolar Radiofrequency Ablation with a Multiple-Electrode Switching System—Mid-term Results. *Radiology: Volume 268: Number 2—August 2013*.
139. Izumi N, Asahina Y, Noguchi O, et al. Risk Factors for Distal Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in the Liver After Complete Coagulation by Microwave Or Radiofrequency Ablation. *Cancer* 2001;91:949-956.
140. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, et al. Risk Factors for Local Recurrence of Small Hepatocellular Carcinoma Tumors After a Single Session, Single Application of Percutaneous Radiofrequency Ablation. *Cancer* 2003;97:1253-1262.
141. Hori T, Nagata K, Hasuike S, et al. Risk Factors For the Local Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After a Single Session of Percutaneous Radiofrequency Ablation. *J Gastroenterol* 2003; 38:977-981.
142. Kim YS, Rhim H, Cho OK, et al. Intrahepatic Recurrence After Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Analysis of the Pattern and Risk Factors. *Eur J Radiol* 2006;59: 432–41.
143. Zytoon AA, Ishii H, Murakami K, et al. Recurrence free Survival after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma. A Registry Report of the Impact of Risk Factors on Outcome. *JPN J Clin Oncol*.2007;37(9):658-72.
144. McKay A, Dixon E, Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2006 Oct;93(10):1192-201.
145. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2003;9(7):684–692.

146. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16(3): 262–278.
147. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240(5):900–909.
148. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004;10 (3):449–455.
149. Paulet E, Aubé C, Pessaux P, et al. Factors limiting complete tumor ablation by radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 Jan-Feb;31(1):107-15. Epub 2007 Oct 30.