

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

NON – KOLOREKTAL TÜMÖRLERİN KARACİĞER
METASTAZLARINDA RADYOFREKANS ABLASYON YÖNTEMİNİN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. DOĞA ÖZDEMİR KALKAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CEM YÜCEL

ANKARA
EYLÜL 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

NON – KOLOREKTAL TÜMÖRLERİN KARACİĞER
METASTAZLARINDA RADYOFREKANS ABLASYON YÖNTEMİNİN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. DOĞA ÖZDEMİR KALKAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CEM YÜCEL

ANKARA
EYLÜL 2013

TEŞEKKÜRLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunduğum yıllar içerisinde daha iyi bir donanıma ulaşmam, iyi bir hekim ve insan olmam adına sahip oldukları tüm bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan saygı değer hocalarım Prof. Dr. Sedat Işık, Prof. Dr. Erhan T. Ilgıt, Prof. Dr. E. Turgut Talı, Prof. Dr. Hakan Özdemir, Prof. Dr. Mehmet Araç, Prof. Dr. Öznur L. Boyunağa, Prof. Dr. Ayşegül Özdemir, Prof. Dr. Baran Önal, Prof. Dr. Suna Özhan Oktar, Prof. Dr. Nil Tokgöz, Doç. Dr. Yusuf Öner, Doç. Dr. Serap Gültekin, Doç. Dr. Gonca Erbaş, Uzm. Dr. Hatice Tuna, Yrd. Doç. Dr. Koray Akkan, Yrd. Doç. Dr. Murat Uçar, Yrd. Doç. Dr. Koray Kılıç'a; birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimleri, bilgi birikimi ve hayat görüşü ile her alanda yardımlarını benden esirgemeyen, tezimin hazırlanması sürecinde eşsiz desteği ve sabrı ile her zaman bana yol gösteren tez danışmanım sayın Prof. Dr. Cem Yücel'e içtenlikle teşekkür eder, sonsuz saygılar sunarım.

Varolduğum günden bu yana sevgi, şevkat ve özenleri ile beni sarıp sarmalayarak bir an yalnız bırakmayan biricik annem Ayten Özdemir, babam Ali Rıza Özdemir' e ablalarım Dr. Pınar Özdemir Akdur ile Dr. Doğu Özdemir Kara' ya, asistanlığım süresince omuz omuza çalıştığım aynı zamanda en iyi dostum olan, yol arkadaşım, sevgili eşim Dr. Gökalep Kalkan'a çok teşekkür ederim.

Dr. Doğa Özdemir Kalkan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ŞEKİLLER.....	IV
GRAFİKLER.....	V
GRAFİKLER.....	V
TABLolar.....	VI
TABLolar.....	VI
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.2. Non - Kolorektal Tümörlerin Karaciğer Metastazlarında Uygulanabilecek Tedavi Yöntemleri.....	13
2.2.1. Cerrahi Rezeksiyon.....	14
2.2.2. Ablatif Tedavi Yöntemleri.....	19
2.2.2.1. Radyofrekans Ablasyon.....	19
2.2.2.1.1. Tarihçe.....	19
2.2.2.1.2. Mekanizma.....	20
2.2.2.1.3. Preoperatif değerlendirme ve hasta seçimi.....	29
2.2.2.1.4. Yaklaşım seçimi ve uygulama.....	30
2.2.2.1.5. Anestezi ve medikasyon.....	32
2.2.2.1.6. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve hasta takibi.....	32

2.2.2.1.7. Komplasyonlar	35
2.2.2.2. Mikrodalga Ablasyon	42
2.2.2.3. Kriyoablasyon	44
2.2.2.4. Perkutan Etanol Enjeksiyonu	47
2.2.2.5. Lazer Ablasyon.....	48
2.2.3. Vasküler tedaviler.....	49
2.2.3.1. Portal ven embolizasyonu	49
2.2.3.2. Hepatik Arteriyel İnfüzyon	51
2.2.3.3. Transarteriyel Kemoembolizasyon.....	53
2.2.3.4. Radyoembolizasyon	55
2.2.4. Diğer Tedavi Yöntemleri.....	56
2.2.4.1. Sistemik Kemoterapi	56
2.2.4.2. Transplantasyon.....	57
3.GEREÇ VE YÖNTEM	58
4. BULGULAR	69
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇ	104
7. KAYNAKLAR.....	105
8. ÖZET	115
9. SUMMARY.....	117
10. ÖZGEÇMİŞ	119

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Hepatik tümör ablasyonunda kullanılan tek iğneli ablasyon elektrodu şematizasyonu.....	21
Şekil 2.	RFA prosedürüne genel bakış.....	21
Şekil 3.	RF akımına bağlı olarak dokuda meydana gelen iyon hareketi.....	22
Şekil 4.	İntraoperatif RFA uygulaması hemen sonrasında dokuda oluşan erken dönem değişiklikler.....	23
Şekil 5.	Farklı üreticilere ait çoklu uzantılı genişleyebilir uçlu elektrot çeşitleri.....	25
Şekil 6.	Perfüzyon soğutmalı elektrot.....	26
Şekil 7.	Çeşitli üretici firmalara ait RF elektrodu tasarımları.....	27
Şekil 8.	Bipolar elektrot.....	27
Şekil 9.	Topraklama paletine bağlı cilt yanığı.....	38
Şekil 10.	Mikrodalga ablasyon yöntemi.....	43
Şekil 11.	Kriyoprobun uç kısmı ve onu çevreleyen “buz topu” görünümünün şematizasyonu.....	46
Şekil 12.	Perkutan etanol enjeksiyon ekipmanı.....	48
Şekil 13.	RFA jeneratörü ve StarBurst Talon RFA elektrodu.....	63

GRAFİKLER

Grafik 1. Tüm Olgular İçerisinde Rekürressiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi	72
Grafik 2. Tanılara Göre Rekürressiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri	76
Grafik 3. Lezyon Sayısına Göre Rekürressiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri.....	76
Grafik 4. Tüm Olgular İçerisinde Genel Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi.....	81

TABLÖLAR

Tablo 1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	59
Tablo 2. Olguların Klinik Özellikleri – Lezyon Özellikleri.....	61
Tablo 3. Takip Sonuçları.....	70
Tablo 4. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Rekürrenssiz Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi.....	73
Tablo 5. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Rekürrenssiz Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi– devamı.....	74
Tablo 6. Rekürrenssiz Sağkalım Üzerine Etkisi Görülen veya Etkili Olabileceği Düşünülen Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Cox’un Oransal Hazard Regresyon Yöntemiyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi.....	75
Tablo 7. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Genel Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi.....	78
Tablo 8. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Genel Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi – devamı.....	79
Tablo 9. Kesikli Sayısal Değişkenlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisinin Tek Değişkenli Cox’un Oransal Hazard Regresyon Yöntemiyle İncelenmesi.....	80

SİMGE VE KISALTMALAR

- ADC** : Apparent Diffusion Coefficient- Görünürdeki Diffüzyon Katsayısı
- BRCA** : Breast Risk Cancer Antigen
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- FDA** : Food and Drug Administration- ABD Gıda ve İlaç Dairesi
- FDG** : Florodeoksiglukoz
- GHz** : Gigahertz
- GIS** : Gastrointestinal Sistem
- GIST** : Gastrointestinal Stromal Tümör
- HAI** : Hepatik Arteriyel İnfüzyon
- HCC** : Hepatoselüler Karsinom
- HT** : Hormonoterapi
- Hz** : Hertz
- INR** : International Normalised Ratio
- IOUS** : İntraoperatif Ultrasonografi
- kHz** : Kilohertz
- KT** : Kemoterapi
- MAA** : Makroagrega Albumin
- MHz** : Megahertz
- MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme
- NET** : Nöroendokrin Tümör
- PEE** : Perkütan Etanol Enjeksiyonu
- PT** : Prothrombin Time

- PTT** : Partial Thromboplastin Time
- PVE** : Portal Ven Embolizasyonu
- RDUS** : Renkli Doppler Ultrasonografi
- RF** : Radyofrekans
- RFA** : Radyofrekans ablasyon
- RT** : Radyoterapi
- SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences
- TAKE** : Transarteriyel kemoembolizasyon
- US** : Ultrasonografi
- W** : Watt

1. GİRİŞ

Karaciğer tümörlerinin büyük çoğunluğunu metastatik kanserler oluşturur. Lenf nodlarından sonra metastazların en sık görüldüğü organ karaciğerdir (1). Kanserli hastalardaki en sık ölüm nedeni ise primer hastalığın karaciğer tutulumudur (2).

Hepatik primer kanserlerin sekonder kanserlere oranı 1/20' dir (2). Karaciğerin en sık görülen primer malign tümörü hepatoselüler karsinomdur (HCC). En sık karşılaşılan hepatik metastazlar kolorektal kanserlerden olmaktadır(3). Karaciğere sıklıkla metastaz yapan non-kolorektal kanserler ise; bronş kanserleri, pankreas kanserleri, mide kanserleri, meme kanserleri ve primeri belirsiz tümörlerdir.

Güncel anlamda, cerrahi rezeksiyon karaciğerin primer ve sekonder malign hastalıklarının yegane potansiyel küratif tedavisidir. Ancak, hastalığın mikrometastatik ve multifokal doğası ve HCC' li hastaların bozulmuş karaciğer fonksiyonları nedeniyle cerrahi tedavi her hastada mümkün olmamaktadır (4).

Kolorektal tümörlere bağlı karaciğer metastazları bulunan seçilmiş bazı olgularda metastazektominin sağkalımı uzattığı bilinmektedir. Ancak non-kolorektal tümörlerden olan karaciğer metastazlarında rezeksiyonun çok fazla faydası gösterilememiştir (1).

Tedavi edilmeyen hepatik metastazlar, 5 yıllık sağkalım oranlarının %2' den az ve ortalama sağkalımın 12 aydan kısa olduğu, ileri derecede kötü prognoza sahiptirler (5).

Günümüzde cerrahi tedavi uygulanamayan karaciğerin sekonder malignitelerini tedavi etmek için çok çeşitli girişimsel teknikler geliştirilmiştir. Bu uygulamaların amacı tümör yükünü azaltarak hastaları cerrahi rezeksiyon için uygun birer aday haline getirmek, inoperabl olgularda sağkalımı uzatmaktır. Bu uygulamalar içerisinde portal ven embolizasyonu (PVE), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) gibi transkateter terapiler, radyoembolizasyon gibi intersitisyel terapiler ve radyofrekans ablasyon (RFA) gibi oldukça sık kullanılan termal terapiler yer almaktadır. Genellikle RFA kolorektal kanserlerin izole hepatic metastazlarında cerrahi rezeksiyon şansı olmayan hastalar için önerilmektedir. Ancak günümüzde non-kolorektal tümörlerin karaciğer metastazlarının tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır (1). Özellikle meme kanseri ve nöroendokrin malignitelerin karaciğer metastazlarında umut verici klinik sonuçlar alınmaktadır (2).

RFA pek çok merkezde uygulanan, uzun dönem klinik sonuçları itibariyle uygun hasta gruplarında etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, elektromanyetik spektrumun bir parçası olan radyo dalgalarının canlı dokulara uygulanması sırasında açığa çıkan termal enerjinin kullanılması prensibine dayanan primer termal ablasyon metodudur.

Farklı doku ve organlardan kaynaklanan non-kolorektal tümörlerin, karaciğer metastazlarının tedavisinde termal ablasyonun etkinliğine yönelik literatürde yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Ancak tüm bu tümörlerin farklı davranış paternleri göstermeleri nedeniyle çalışmalardan elde edilen sonuçlar sınırlıdır. Literatürde bu konuda yapılmış çok geniş vaka serileri

bulunmamakla birlikte; meme, over, mide, nöroendokrin ve primeri bilinmeyen tümörlere bağlı hepatik metastazlarda RFA etkinliğini araştıran çalışmalara rastlanmaktadır. Bu seriler genellikle düşük katılımlı hasta gruplarından oluşan serilerdir ve çalışmalardan elde edilen veriler göstermektedir ki; herhangi bir nedenden ötürü tedavi seçeneği olarak cerrahi rezeksiyonun uygulanamadığı olgularda, girişimsel tedavi yöntemleri tercih edilebilecek önemli alternatif tedavi seçenekleridir (2).

Bu çalışmanın amacı Eylül 2007- Haziran 2013 tarihleri arasındanon-kolorektal tümörlere bağlı hepatik metastazı bulunan ve RFA tedavisi uygulanmış olgularda, yöntemin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Primer ve Metastatik Karaciğer Tümörleri

Karaciğer tümörleri primer benign, primer malign ve sekonder (metastatik) tümörler olarak üç başlık altında incelenmektedir. Primer benign tümörler nadir olup, bütün karaciğer tümörlerinin %5' inden azını oluşturur. Bunların en önemlileri arasında karaciğer hemanjiomu, hepatosellüler adenom, fokal nodüler hiperplazi ve safra kanalı adenomu yer alır. Primer malign tümörlerin %70 ten fazlasını hepatosellüler karsinom, %14 ünü kolanjiokarsinom ve geri kalanını mezenşimal tümörler oluşturur. Hepatoblastoma ise çocukluk çağı karaciğer tümörlerinin %2' sini oluşturmaktadır. Metastatik tümörler içerisinde en önemli yeri kolorektal karaciğer metastazları teşkil eder (1). Diğer görülen non-kolorektal metastatik karaciğer tümörleri şunlardır:

Meme Kanseri

Yaşamları boyunca her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişeceği kabul edilir. Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artar. Risk faktörleri şunlardır:

1 – Kendisinde anne ve / veya kız kardeşinde meme kanseri hikayesi,

2 – BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonu taşıma. Bu kadınların %80' inde 70 yaşına kadar kanser geliştiği gösterilmiştir.

3 – Erken adet görme, geç menapoz, geç ilk gebelik (30 yaş üstü), hiç doğum yapmamış olmak.

4 – İnsitu lobuler karsinomun kendisi malign kabul edilmez, ancak %30' unda kanser gelişme riski vardır. İnsitu veya invaziv duktal kanser varlığı ikinci bir kanser gelişme olasılığını her yıl %1 oranında arttırır (6).

Meme kanseri vücudun herhangi bir yerine yayılabilmekle birlikte kemik, akciğer ve karaciğer metastazların en sık görüldüğü bölgelerdir. Metastatik meme karsinomlu olguların büyük çoğunluğunda karaciğer metastazı bulunur. Ancak % 5 - %18' inde tanı anında hepatik tutulum mevcuttur. Meme kanserli olgularda hepatik metastaz varlığı sistemik hastalık olarak kabul edilir ve prognozu oldukça kötü etkiler. Tedavi edilmediği takdirde hepatik metastazı bulunan meme kanserli olgularda ortalama yaşam beklentisi 4 – 8 aydır (7). Sistemik kemoterapi (KT), hormonal tedavi ya da her ikisinin kombinasyonu kullanıldığında dahi literatürde belirtilen ortalama yaşam süresi 5 - 31 aydır.

Meme kanserli olgularda hepatik metastazlara rezeksiyon uygulanması tartışmalı bir konudur. Stabil ekstrahepatik hastalığı olan, izole hepatik metastazı bulunan seçilmiş birtakım hastalarda cerrahi rezeksiyon sağkalımı uzatmaktadır.

Meme kanserli olgularda hepatik metastaz varlığı sistemik hastalık olarak kabul edilmesine karşın lokal tedavi uygulamaları sağkalımı cerrahi tedaviden daha etkin olarak uzatmaktadır. Cerrahi rezeksiyon oranlarının gittikçe artması RF (radyofrekans) ablasyon benzeri termal tedavilerin kullanımının da artmasını beraberinde getirmiştir (7).

Mide Kanseri

Mide karsinomu 5 yıllık sağkalım oranı %20' den daha düşük olan oldukça mortal bir hastalıktır (8). Sindirim sisteminde görülme sıklığı kolon ve pankreas kanserlerinden sonra gelmektedir. Pernisiyöz anemi, adenomatöz polipler, kronik atrofik gastrit, Billroth II ve daha az sıklıkla Billroth I operasyonları risk faktörleridir.

Mide karsinomlarının çoğunluğu iyi differansiye adenokarsinomlardır. En sık kardiya civarında, antrumda ve küçük kurvaturda yerleşimli olup pilor obstrüksiyonu yapabilirler. Antral kanserler genellikle infiltratif tiptedir. Pilor infiltrasyonu sonucu, çabuk boşalma görülebilir. İyi differansiye olmayan veya indifferansiye skirro kanserlerde submukozal infiltrasyon midenin büyük bir bölümünü tutarsa midenin kapasitesi ileri derecede azalır ve “linitis plastica” adı verilen özel bir görünüm ortaya çıkar. Tümörün yayılımı duvarı geçerek doğrudan çevre organ ve yapılara, peritona olabileceği gibi bölgesel lenf nodlarına (epigastrik, çöliak aks, hepatoduodenal, retropankreatik, mezenterik ve paraaortik) da olabilir.

Hematojen metastazlar sıklıkla karaciğer, adrenal gland daha az sıklıkla akciğer ve kemikleredir (6).

Gastrik karsinoma bağlı hematojen metastazlar midenin venöz drenajının portal vene olması nedeni ile çoğunlukla karaciğere olmaktadır (8). Tanı anında %4 –%14 oranında karaciğer metastazı bulunmaktadır. Gastrik karsinoma bağlı hepatik rezeksiyon oldukça nadir olmakla birlikte önemi halen tartışmalıdır. Olguların çoğu eş zamanlı olarak sahip oldukları peritoneal metastazlar ya da lenf nodu metastazları nedeni ile uygun birer cerrahi aday olamamaktadırlar.

Tedavi edilmediği takdirde hepatik metastazı bulunan gastrik karsinomlu olgularda ortalama sağkalım 6 aydır. Sistemik kemoterapi ile bu süre 7 – 15 aya kadar uzamaktadır. RFA yöntemi hepatik metastazı bulunan gastrik karsinomlu

olgularda uygulanabilecek önemli bir tedavi stratejisi olup metastazektomiye alternatif ya da ek bir yöntem olarak uygulanabilir (9).

Prostat Kanseri

Prostat kanseri erkeklerde kanserden ölüm nedenlerinde 3. sırada gelmektedir.

50 yaşından sonra erkeklerin %10' unda hayatlarının bir döneminde prostat kanseri gelişeceği varsayılır. Prostat kanserlerinin %70' i periferel zondan, %25' i santral zondan gelişir. Santral zondaki tümörler cerrahi kapsülle çevrelenmiş olmaları ve nörovasküler demete komşu olmaması nedeni ile daha az invaziv tümörlerdir. %95' i adenokarsinomdur. Kapsül ya da seminal vezikül invazyonu kötü prognostik faktörlerdir. Kemik metastazı oldukça sıktır. Hastalığın terminal döneminde karaciğer, akciğer ve böbrek metastazı görülür (6). Bilinenin aksine prostat karsinomlu olgularda karaciğer metastazı hiç de az değildir. Hepatik metastazların daha sıklıkla prostat karsinomlu olgulara ait otopsi serilerinde görülmesinin nedeni bilgisayarlı tomografi (BT) ya da ultrasonografinin (US) mikroskobik metastazları saptamadaki yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Prostat karsinomlu olgularda hepatik metastaz tanısı konduktan sonra ortalama sağkalım süresi 6 (1 – 27) aydır. Sistemik kemoterapi hormon reseptörü (+) hastalarda ortalama sağkalım süresini uzatmaktadır.

Ortalama sağkalım süresinin kısalığı karaciğer tutulumunun prognozu kötü etkilemesinden çok karaciğer tutulum tanısının geç konmasına bağlıdır. Prostat karsinomunda karaciğer metastazları nöroendokrin özellikler taşımaktadır.

Sistemik kemoterapi hepatik metastazları olan prostatik karsinomlu olgularda hastalığın prognozunu değiştirmemektedir (10).

Gastrointestinal stromal tümörler

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) sindirim sisteminin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. Eskiden leiomyom, leiomyosarkom, leiomyoblastom olarak isimlendirilen lezyonlar sonradan bu başlık altında toplanmıştır. GİST'lerin %60–70'i mideden kaynaklanır ve %10–30'u maligndir. Tümör uzun süre sessiz kaldığı için tanıda büyük boyutlu kitle karakteristiktir. Histolojik olarak benign – malign ayrımı yapmak zordur ve tümör boyutu bu ayırmadaki en önemli kriterdir. 4–5 cm ve altı boyut benignite lehine yorumlanır (6). Karaciğer metastazı ve/veya peritoneal yayılım malignite göstergesidir. Lenf nodu metastazı, akciğer metastazı ve abdomen dışı yayılım çok nadirdir. Karaciğer metastazı olan kişilerde teknik olarak mümkün ise rezeksiyon yapılabilir. Ancak bu hastalarda karaciğerdeki çok sayıda metastaz nedeniyle veya peritonda ki yaygın tutulumlar nedeniyle cerrahi çoğu zaman uygulanamaz. Bu tümörler vasküler yönden zengin oldukları için hepatik arter embolizasyonu veya kemoembolizasyon düşünülebilir. Yine RFA rezeke edilemeyen tümörlerde kullanılabilir. Gastrointestinal stromal tümörlerin hepatik metastazlarının tedavisinde RFA tekniği hızlı, kolay uygulanabilir ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir (11, 12, 13).

Akciğer kanseri

Akciğer kanseri tüm dünyada malign tümörler arasında en sık görülenidir (14). Akciğer kanserlerinin %90–95' ini skuamoz hücreli karsinom,

adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom oluşturur. Skuamoz ve küçük hücreli karsinomlar daha çok santralde, diğerleri ise periferde yerleşiktir.

Adenokarsinomlar genellikle 4 cm' den küçük küresel veya oval şekilli periferik nodüllerdir. En sık görülen akciğer tümörleridir. Sigara ile ilişkisi çok belirgindir. Asbest ya da radon maruziyeti, geçirilmiş Hodgkin lenfoma tedavisi, viral enfeksiyon ve lokal yada diffüz fibrozis risk faktörleridir. 5 yıllık sağkalım oranı %10-15'tir (6). Uzak metastaz varlığı önemli bir kötü prognostik faktördür. Akciğer kanserleri her organa metastaz yapabilmesine karşın, klinikte en sık rastlanan metastaz yerleri; beyin, karaciğer, adrenal bezler, kemik, kemik iliği, karşı akciğer ve böbreklerdir (14).

Pankreas Adacık Hücreli Tümörleri

Pankreas adacık hücreli tümörleri yavaş büyürler. Semptomların başlamasından sonra ortalama sağkalım süresi 8 yıl olarak bildirilmiştir. Nöroendokrin tümörlerin (NET) en sık metastaz yaptığı organ karaciğerdir. Endokrin olarak aktiftirler ve insülin, gastrin, glukagon, vazoaaktif intestinal peptid salgılayabilirler.

Tümör kitlesi ve daha önemlisi salgılanan hormonlara bağlı bazı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Yavaş büyüyen nöroendokrin tümörlerde ortalama sağkalım süresi uzun olup, karaciğer metastazları ile birlikte bile uzunca yıllar yaşayabilirler (1, 6).

Bu tümörlerin karaciğer metastazlarında rezeksiyon deneyimi kısıtlı olmasına rağmen sonuçlar umut vericidir. Rezeksiyon sonrası ortalama sağkalım süresi 22-29 ay, 5 yıllık sağkalım %17 olarak bildirilmiştir (1).

Pankreatik Duktal Adenokarsinomlar

Pankreatik duktal adenokarsinomlar pankreas tümörlerinin %95' ini oluşturur.

Tanı konduğunda çoğu olguda tümör rezekte edilebilir evreyi aşmıştır. Büyük olduğunda pankreas kenarından dışarı doğru taşan bir kitle şeklindedir. Pankreas başı adenokarsinomu sıklıkla safra ve/veya pankreatik kanal obstrüksiyonu ile birlikte dir.

BT'de %95 olguda fokal büyüme, bezde şekil ve kenar değişikliği görülür. Tümör normal pankreas dokusuna göre daha az kontrast tutar. Geç evrede karaciğer metastazı siktir (6).

Malign Melanom

Malign melanom cilt kanserlerinin en agresif olanıdır. Gastrointestinal trakta en sık metastaz yapan tümörlerdendir. Uzak organ metastazı bulunan hastalarda ortalama sağkalım oranı ancak 6 ay civarındadır. Karaciğer hem arteriyel hem de venöz kanlanması olan, çok sayıda lokal ve sistemik tümörün kolaylıkla ulaşabildiği bir organdır. Metastatik melanomlu hastalarda sağkalımı belirleyen faktörler incelendiğinde hastanın performansı, birden fazla organa metastaz, karaciğer ve karaciğer dışı organ metastazının bağımsız kötü prognostik faktörler olduğu belirlenmiştir (15, 16).

Mesane Kanseri

Üriner sistemde tümörün en sık görüldüğü yer mesanedir. Tümörlerin çoğunluğu epitelyal orijinlidir ve tümü malign kabul edilmelidir (6). Mesane kanserinin en sık hematojen metastaz yaptığı organlar; %38 karaciğer, %36 akciğer, %27 kemik, %21 adrenal bez ve %13 barsaklardır (17).

Over Kanseri

Over kanserleri jinekolojik maligniteler içinde en sık görülenidir. Over kanserleri kadınlarda görülen kanserlerin %4' ünü, kadın genital kanserlerinin ise %25' ini oluşturur. Kadınlarda kanser ölümlerinde ise 4' üncü sırada yer alır. Over kanserlerinde ortalama tanı yaşı 63' tür. Hayat boyunca bir kadında over kanseri gelişme riski 1/70' tir (18). En sık görülenleri seröz veya müsinöz kistadenom ve kistadenokarsinomlardır. Seröz kistadenom ve kistadenokarsinom over neoplazmlarının %30' unu, musinöz kistadenom ve kistadenokarsinomlar ise over neoplazmlarının %20' sini oluşturur. Over tümörlerinin yaklaşık %4' ünü fibrotik neoplazmlar oluşturur. Over kitleleri benign ya da malign olabilir (6). Over kanserlerinde semptomlar sessiz seyrettiğinden tanı geç konur ve tanı anında genellikle uzak metastaz mevcuttur. En sık yayılım yolu intraperitoneal yayılım olup evreleme amaçlı yapılan laparotomi esnasında hastaların %70' inde mevcuttur.

Hematojen metastaz over kanserinde en az görülen metastaz şeklidir. Tanı anında hematojen metastaz sıklıkla bulunmamakla birlikte en sık yayılım bölgeleri karaciğer bunu takiben akciğer, beyin, kemik, adrenal bezler, böbrekler ve dalaktır (18, 19).

Adrenokortikal Karsinomlar

Adrenokortikal karsinomlar sıklıkla 5 cm'nin üzerinde heterojen ve kalsifiye lezyonlar olarak karşımıza çıkar. %50 oranında hiperfonksiyonederler (Cushing sendromuna yol açarlar). Inferior vena kava invazyonu gösterebilirler. Metastazlar sıklıkla bölgesel lenf nodları, böbrekler, renal ven, karaciğer, diafragma, akciğerler, kemik ve beyine olmaktadır (20).

Larinks Kanseri

Larinks skuamoz hücreli karsinomları tüm laringael tümörlerin % 98' ini oluşturmaktadır. Diğer %2' sini ise laringeal sarkomlar oluşturur. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, iritan gazlar en önemli risk faktörleridir. Baş boyun bölgesinin yassı hücreli karsinomlarının uzak metastazları sıklıkla akciğer, karaciğer ve kemiğe olmaktadır (20, 21).

Özofagus Kanseri

Özofagus kanserleri dünya genelinde tüm kanserler arasında 6. sırada yer almakta ve %1,5-2 oranında görülmektedirler. Primer özofagus malign tümörleri arasında yassı hücreli kanser, adenokanser ve özofagogastrik bileşke kanserleri yer almaktadır. Yassı hücreli kanser için risk faktörleri arasında genetik predispozisyon, beslenme alışkanlıkları, çevresel faktörler, alkol ve sigara kullanımı sayılabilir.

Adenokanser için ise en önemli risk faktörü Barrett özofagustur. Özofagus kanserinde hematojen metastazlar sıklıkla karaciğer, akciğerler ve kemiklere olmaktadır (22, 23).

2.2. Non-Kolorektal Tümörlerin Karaciğer Metastazlarında Uygulanabilecek Tedavi Yöntemleri

Karaciğerin en sık görülen malign tümörleri metastazlardır. Hepatik metastatik hastalıkta cerrahi rezeksiyon; adjuvan bölgesel KT veya sistemik KT ile kombine edilerek ya da tek başına kullanılabilen, en önemli potansiyel küratif seçenektir. Ancak çoğu olgu pek çok nedenden ötürü cerrahi adayı olamamaktadır (24).

Primer malignitesi olan olguların %50' sinde hastalığın bir aşamasında hepatic metastaz izlenmektedir. Drenajı öncelikli olarak portal ven aracılığı ile olan primer malignitelerin yanı sıra akciğer, meme gibi organların metastazları da öncelikle karaciğere olmaktadır. İzole hepatic metastazlar en sık kolorektal tümörlerden ve daha az sıklıkla nöroendokrin tümörler, gastrointestinal sarkomlar, oküler melanomadan olmaktadır. Ayrıca ince barsak karsinoidleri, glukagonoma, gastrinoma %40' a varan oranlarda karaciğere metastaz yapmaktadır (24). Mide ve pankreas gibi primer gastrointestinal sistem maligniteleri karaciğere sıklıkla metastaz yapar ve diseminasyon yayılım, peritoneal karsinomatozis oluşumu siktir. Bu hastaların yalnızca küçük bir kısmında karaciğere sınırlı rezektabl hastalık mevcuttur ve rezeksiyon yapıldığında dahi sağkalım düşüktür. Bu nedenle bu hastalara önerilen ilk tedavi seçeneği genellikle sistemik tedaviler olmaktadır.

Cerrahi rezeksiyonun uygun olmadığı durumlarda cerrahiye tamamlayıcı ya da cerrahiye alternatif olabilecek tedavi yöntemlerinin gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Bu tedavi yöntemleri; radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, lazer ablasyon, kriyoterapi, elektroporasyon, perkutan etanol enjeksiyonu (PEE) gibi lokal ablatif yöntemler, portal ven embolizasyonu, hepatik arteriyel infüzyon (HAİ), TAKE, radyoembolizasyon gibi vasküler yöntemler, kemoterapötiklerin sistemik olarak verilmesi ve son tercih olarak karaciğer transplantasyonudur (2,25).

Tümör ablasyonu, kimyasal ya da termal tedavilerin spesifik fokal bir tümöre, doğrudan uygulanması sonucu tümörün haraplanmasını ya da yok edilmesini sağlayan alternatif tedavi yöntemidir. Bu uygulamaların amacı tümör yükünü azaltarak hastaları cerrahi rezeksiyon için uygun birer aday haline getirmek veya inoperabl hastalarda sağkalımı uzatmaktır (1).

Ablasyon için pratikte kullanılan yöntemler kimyasal ve termal olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Karaciğer tümörlerinin tedavisinde termal ablasyon yöntemleri ucuz, güvenilir ve efektif metotlardır. Radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon ve kriyoterapi en sık kullanılan üç termal ablatif yöntemdir (26, 27). Termal ablatif yöntemler ilk olarak cerrahi adayı olamayan hastalarda palyatif bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen günümüzde cerrahiye alternatif olarak kullanılmaktadır. Minimal invaziv olması, morbidite oranının düşük olması, işlem sonrası hastanede kalış süresinin daha kısa olması cerrahiye olan üstünlükleridir (2).

2.2.1. Cerrahi Rezeksiyon

Hepatik metastatik hastalıkta cerrahi rezeksiyon en önemli potansiyel küratif seçenektir.

Cerrahi düşünölen olgularda operasyon öncesi görüntöleme yöntemleri ile öncelikle ekstrahepatik hastalık varlığı (özellikle de primer tümör sahasında), intrahepatik yaygınlık derecesi ve ekstrahepatik nodal tutulum belirlenmeli ve eş zamanlı olarak hastanın cerrahiye tolere edip edemeyeceğı de değerlendirilmelidir.

Hasta yaşı başı başına bir konrendikasyon oluşturmamakla birlikte, komorbidite varlığı özellikle kardiyak ve pulmoner problemler, peroperatif prognozu kötüleştiriceğinden, hastanın cerrahi rezeksiyon adayı olmasını engelleyebilir. Multipl bilobar hastalık, hiler yapıların invazyonu, periportal ve çölyak lenf nodu tutulumu olan hastalar cerrahiye genellikle aday olamamaktadırlar.

Ekstrahepatik tutulumun saptanmasında sıklıkla seçilen görüntöleme yöntemi BT' dir. Abdominal BT batin tutulumunun, Toraks BT ise boyutu 1 cm' nin üzerinde olan pulmoner metastazların %95' nin saptanmasına olanak sağlar. Abdominal ve pelvik ekstrahepatik hastalık tespitinde BT' nin sensitivitesi %22-41' dir. Ancak pelvik radyoterapi almış hastalarda yanlış pozitiflik oranı %45' i bulmaktadır.

Ekstrahepatik hastalık tespitinde kullanılabilir bir diğeri görüntöleme yöntemi ise 18-florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan, %92-100 oranında sensitivite oranları ile tüm vücut sintigrafisidir. Preoperatif değerlendirmede hepatic anjiografinin sınırlı rolü bulunmakla beraber BT ve US kombinasyonu sıkça kullanılmaktadır.

Manyetik rezonans görüntöleme (MRG) planlama için cerrahi öncesinde sıklıkla kullanılan, metastaz yaygınlığı yanı sıra vasküler anatomi hakkında da

bilgi veren bir modalitedir. MRG' nin en büyük avantajlarından biride BT ile kıyaslandığında, yanlış pozitiflik oranının daha düşük olmasıdır. Ayrıca lezyon karakterizasyonunda da MRG daha güvenilir bir yöntemdir. Kontrast madde kullanılmaksızın sensitivite oranı %85 olarak izlenirken, Gadolinium ya da superparamanyetik demir oksit gibi karaciğer spesifik kontrast ajanların kullanımının artması ile birlikte kısa bir süre sonra bu oran daha da yükselecektir.

Laparotomi öncesi laparoskopik değerlendirme yapılarak karaciğer ve abdominal kavitenin değerlendirilmesi gereksiz laparotomiden kaçınılmasına olanak sağlar (24).

Abdominal kavite ve karaciğerin intraoperatif olarak değerlendirilmesi hepatic rezeksiyona devam etmeden önce mutlaka uygulanması gereken bir basamaktır.

İntraabdominal primer tümör sahası eksplore ve palpe edilerek lokal rekürrensler araştırılmalıdır. Peritoneal yüzeyler, cul de sac, periportal lenf nodu bölgeleri, pelvis ve karaciğer bimanuel olarak kontrol edilmelidir. İntraoperatif ultrasonografi (İOUS) hepatic metastaz tespitinde %98-%100 sensitivite oranlarına sahiptir. Ayrıca İOUS metastaz komşuluklarının belirlenmesinde ve rezeksiyon sonrası rezidü tespitinde oldukça faydalıdır (24).

Non-kolorektal tümörlerin karaciğer metastazlarında uygulanabilecek rezeksiyon yöntemleri şunlardır:

I-Nonanatomik rezeksiyon: Wedge rezeksiyon veya lokal eksizyon şeklinde yapılır. Nonanatomik rezeksiyonlar hemostaz problemi nedeniyle pek

tercih edilmemesine rağmen, küçük periferik lezyonlar bu yöntemle kolaylıkla çıkarılır.

Anatomik rezeksiyona uygun olmayan sağ lob derinliklerindeki ve her iki lob santralindeki lezyonlar özellikle sirozlu hastalarda karaciğer fonksiyonunu korumak amacıyla lokal eksizyon şeklinde çıkarılır. Her iki lobu tutan multipl metastazlarda bazı cerrahlar wedge rezeksiyon ile lezyonları çıkarmayı tavsiye ederler.

II-Anatomik rezeksiyon: Hepatik vasküler anatomiye uygun olarak bir segment veya lob çıkarılırken, geride kalan karaciğer dokusunun damarlarına ve safra kanallarına zarar verilmez. Sirozsuz hastalarda tümör tedavisi için yapılan geniş lobektomiler bile iyi tolere edilir. Sağlam karaciğer dokusunun %20' si kalanlarda normal yaşam beklenir. Anatomik rezeksiyon yöntemleri şunlardır:

- Parsiyel sol lateral segmentektomi: Sol lob lateral segmentlerin kenarındaki lezyonlarda yapılır.
- Sol lateral segmentektomi: Sol lateral segmentlerin tutulduğu durumlarda yapılır.
- Sol medial segmentektomi: Ana interlober fissür ile sol segmental fissür arasında yer işgal eden lezyonlarda yapılır.
- Sol lobektomi: Sol lobun tutulduğu durumlarda yapılır.
- Genişletilmiş sol lobektomi: Sol lobun büyük bir kısmını tutan ve sağ lob medialine yayılmış tümörlerde yapılır. Ayrıca sağ ve sol lob arasında yerleşmiş orta hat tümörlerinde genişletilmiş sağ ya da sol lobektomi yapılır.

- Sol trisegmentektomi: Sol lobun büyük bir kısmını tutmuş ve sağ loba atlamış tümörlerde yapılır. Sol lobun tamamı ile sağ lobun anterior segmentini çıkaracak şekilde rezeksiyon yapılır.

- Sağ hepatic segmentektomi: Sağ lobtaki segmentlerden birinin tutulduğu durumlarda yapılır. Ayrıca iki ya da üç segmentin tutulduğu durumlarda segmenter anatomik yapıya uygun şekilde tutulan loblar birlikte çıkarılabilir. İki ya da üç lobun tutulduğu durumlarda lobektomi yapılması daha uygundur.

- Sağ lobektomi: Sağ lobun tutulduğu durumlarda yapılabilir.

- Genişletilmiş sağ lobektomi: Sağ lobun büyük bir kısmını tutan ve sol lob medialine yayılmış tümörlerde yapılır.

- Sağ trisegmentektomi: Genişletilmiş sağ lobektomi falsiform ligamana kadar ilerletilirse sağ trisegmentektomi adını alır (1).

Non-kolorektal tümörlerin karaciğer metasazlarında hepatic rezeksiyonun etkinliği, kolorektal tümörlerin hepatic metastazlarında rezeksiyonun etkinliği kadar iyi çalışılmamıştır. İlk olarak 1963' te Woodington ve Waugh 20 olguluk bir seride, karaciğere metastatik mide, pankreas, melanom, kolon ve safra kesesi tümörlerinde cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalımı %20 olarak bildirmişlerdir (28).

Günümüzde ise özellikle diğer tedavi yöntemlerinden fayda görmeyen hastaların tedavisinde cerrahi rezeksiyon yönünde bir eğilim mevcuttur (28).

Wolf ve ark.'nın yaptığı 151 olguluk non-kolorektal karsinomların hepatic metastazlarından oluşan bir çalışmada rezeksiyon sonrası, Willm's tümörü ve karsinoid tümörlerin 5 yıllık sağkalımını %40, diğer alanlardan olan non-

kolorektal metastazlarda rezeksiyon sonrası ise %15 olarak bulmuşlardır. NET' lere bağlı karaciğer metastazı olan seçilmiş bir takım olgular ise; tümör büyümesinin yavaş olması nedeni ile cerrahi rezeksiyon ve hatta sitoredüktif cerrahiden bile fayda görebilmektedir. NET dışı non-kolorektal tümör metastazlarında cerrahinin rolü net değildir. Harrison ve ark.' nın yaptığı bir çalışmaya göre; genitouriner ve jinekolojik malignitelere sahip hastaların cerrahi sonrası prognozu, yumuşak doku ve primer non-sarkomatöz gastrointestinal tümörü bulunan hastalara kıyasla daha iyidir. İzole hepatik metastazı bulunan leiomyosarkom, meme, sürrenal, böbrek tümörlerinde cerrahi rezeksiyon iyi bir tedavi seçeneği olabilir. Non-kolorektal tümörlerin rekürren hepatik metastazlarında cerrahi rezeksiyonun rolü ise net değildir (24, 29, 30, 31).

2.2.2. Ablatif Tedavi Yöntemleri

2.2.2.1. Radyofrekans Ablasyon

2.2.2.1.1. Tarihçe

Radyofrekans elektrokoterizasyon 70 yılı aşkın süredir cerrahi prosedürlerde kanama kontrolü ve hemoestazı sağlamak için kullanılmaktadır. Elektrokoterizasyon teknolojisinde meydana gelen gelişmeler özellikle malign tümörlerde kullanılmak üzere geliştirilen (daha geniş doku ablasyonunu sağlayan) unipolar ve monopolar ablasyon aygıtlarının tasarlanmasına yol açmıştır (32).

Radyofrekans ablasyonun tedavi yöntemi olarak ilk kullanımı 1980' lerde kardiak aritmilerde uygulanan kullanımıdır (27).

Radyofrekans ablasyon hepatik tümörlerde bir tedavi yöntemi olarak, ilk olarak 1990 yılında McGahan ve ark. ile Rossi ve ark. tarafından uygulanmıştır.

Sonrasında bu yöntem uluslararası bir ilgi kazanmış olup pek çok başka kullanım alanı ortaya çıkmıştır (25). 1997 yılında, bugünün teknolojisini kullanan Food and Drug Administration- ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı RFA yöntemi geliştirilmiştir (33, 34, 35).

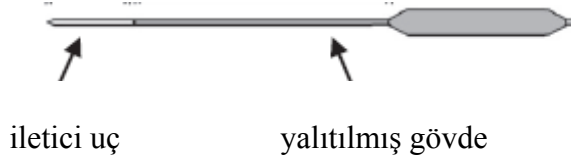
Günümüzde RFA primer ve sekonder hepatik tümörler dışında; akciğer ve böbreğin primer ve metastatik tümörlerinde, atrial fibrilasyon gibi kardiyak aritmilerde, osteoid osteoma gibi kemik tümörlerinde, Barret özefagusunda, tiroid nodüllerinde, obstrüktif uyku apnesi, horlama, tonsiller hipertrofi, dil kökü hipertrofisi gibi patolojilerde, uterin leiomyomlar ve endometrial kanamalarda, memenin malign lezyonlarında, venöz yetmezlikte ve transüretal olarak prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisinin tedavisinde kullanımı ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır (27, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45).

2.2.2.1.2. Mekanizma

Radyofrekans ablasyonun mekanizmasının bilinmesi başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için vazgeçilmez bir unsurdur. Yöntemin tümör hasarlayıcı etkisi esasen dokuda biriken elektromanyetik enerjinin oluşturduğu termal hasardan kaynaklanmaktadır (46).

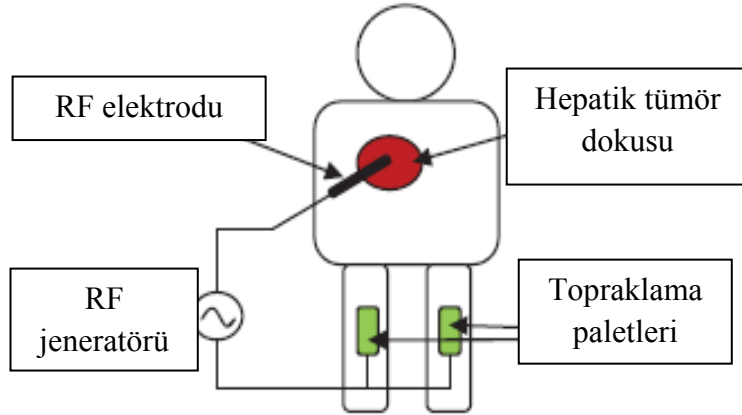
Frekans 3 Hertz(Hz) ile 300 Gigahertz (GHz) arasında olan elektromanyetik radyasyona 'radyofrekans dalgası' adı verilir. Elektromanyetik spektrumun bir parçası olan radyofrekans (RF) dalgaları, spektrumdaki diğer enerjilerle kıyaslandığında daha uzun dalga boyuna ve daha düşük enerjiye sahiptirler (47, 48).

RF ablasyon prosedürü esnasında elektrot (Şekil 1) görüntüleme eşliğinde perkütan yolla tümör dokusu içerisine yerleştirilir (27).



Şekil 1. Hepatik tümör ablasyonunda kullanılan tek iğneli ablasyon elektrodu şematizasyonu.

Ablasyon probunun distal kesimi (iletici uç) yalıtılmamış olup proksimal kesimi (yalıtılmış gövde) elektrik akımını geçirmeyen ince bir materyal ile kaplanmıştır. Topraklama paletleri hastanın baldır kesimi ön ya da arka yüzüne bağlanır. RF jeneratörü çalıştırıldığında akım RF elektrodundan topraklama paletlerine doğru akar. Elektrot, jeneratör, topraklama paletleri ve hasta hep beraber kapalı-devre bir elektrik halkası (Şekil 2) oluştururlar (27).

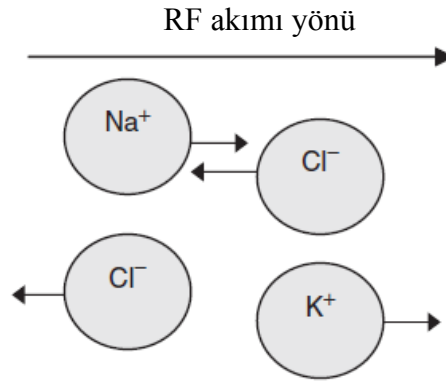


Şekil 2. RFA prosedürüne genel bakış.

İşlem esnasında RF akımı yönünde serbest iyonlarda (öncelikle sodyum, potasyum, klor) meydana gelen yer değiştirmeyi takiben, hedef dokuda, elektrot

çevresinde, iyonik ajitasyon meydana gelir. Elektrik enerjisinin ısıya dönüşümüne ek olarak; RF elektrodu çevresinde dokuda iyonik ajitasyona bağlı sürtünme ve ısı oluşumu gerçekleşir. Bir iletken üzerinden geçen akımın iyonlarda ajitasyona ve böylelikle ısı oluşumuna neden olması “Joule etkisi” olarak bilinir. RFA’ un ana ısı kaynağının bu iyonik ajitasyon ve sürtünmeye bağlı oluşan ısı olduğuna inanılmaktadır (27, 46).

Radyofrekans ısınma ile doku hasarı, elde edilen doku sıcaklığı ile ısınma süresine bağlı olup uzaklığın karesiyle ters orantılıdır. Enerji aktif elektrottan yayılırken elektrottan uzaklaştıkça akımın yoğunluğu giderek düşer ve iyon hareketi hızı azalır. Elektrottan uzaklaştıkça ısı artışı yavaşlar, böylece ablasyon zonu belirli bir mesafede sınırlı kalır (49-54). RF akımına bağlı olarak dokuda meydana gelen iyon hareketleri Şekil 3’ te gösterilmiştir (27).



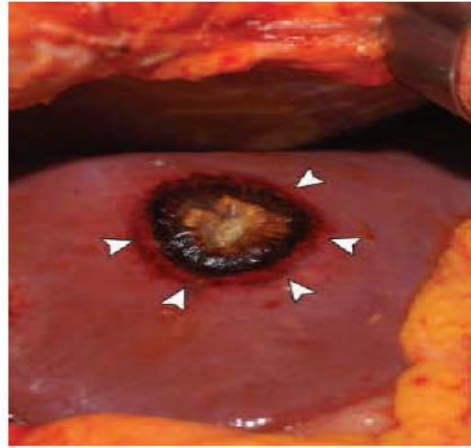
Şekil 3. RF akımına bağlı olarak dokuda meydana gelen iyon hareketi.

İğne elektrodunun yüzey alanı ile topraklama elektrodu yüzey alanı arasında bulunan uyumsuzluk nedeni ile üretilen ısı iğne elektrodunun çevresinde yoğunlaşır.

RF probu etrafındaki dokuda hemen ısı artışı meydana gelirken, daha periferdeki dokuya ısı iletim yolu ile görece biraz daha geç ulaşır. Isıya bağlı

termal hasar, dokunun ısısına ve ısıya maruz kaldığı süreye göre değişir. Doku sıcaklığı 50° üzerine çıktığında protein denatürasyonu ve irreversibl doku hasarı meydana gelir. Hepatik doku sıcaklığı 60° ve üzerinde 2-3 dakika kaldığında koagülasyon nekrozu meydana gelir. 100° üzerinde ise su buharlaşması ve dokuda karbonizasyon (kömürleşme) gerçekleşir (27, 46, 55).

Koagülasyon nekrozunun boyut ve şekli; elektrot seçimine, işlemin süresine ve hepatik perfüzyona bağlı olarak değişebilmekle birlikte genellikle oval ya da yuvarlak şekillidir. Makroskopik olarak koagülasyon nekrozu (Şekil 5) karaciğer parankimi içerisinde yer alan soluk, santralinde beyaz, periferinde kırmızı zonlar bulunan sert bir dokudur. Kronik dönemde ise RFA odağında hacim kaybı gerçekleşerek, kalın fibröz bir kapsülle çevrili sert bir doku haline gelir (56).



Şekil 4. Subkapsüler hepatik tümöre intraoperatif RFA uygulaması hemen sonrasında hepatik kapsülde retraksiyon ve karbonizasyon, RFA odağı etrafında hiperemi görünümü.

Dokuda karbonizasyon ve buharlaşma meydana gelmesi ısı difüzyonuna engel olacağından işlem esnasında istenen bir durum değildir. Ayrıca dokularda

kaynama ve buharlaşma sonucu gaz ortaya çıkar. Oluşan gaz hem bir yalıtkan görevi görüp ısının yayılmasını, hem de doku empedansını (direncini) arttırarak ısının depolanmasını engeller. RF ablasyon tedavisinde de diğer minimal invaziv termal terapilerde olduğu gibi amaç; tasarlanan hedef hacim içerisinde yer alan tüm canlı tümör hücrelerini eradike etmektir. Bu nedenle lezyon ve lezyonu çevreleyen 0,5-1 cm'lik sağlam parankimi içerecek şekilde ablasyon alanı sağlanmalıdır. Hedeflenen hacmin tamamını kapsamak için dokuda 50°–100°C sıcaklık, en az 4-6 dakika süresince korunmaya çalışılmalıdır. Her bir ablasyon ile 2-5 cm' lik sferik bir termal hasar alanı oluşturulabilir (25, 27, 46, 57).

RF akımının dokuda oluşturduğu hasar ısıya dönüşen elektrik enerjisi miktarına bağlıdır. Isı etkinliği üretilen ısı miktarı ile kaybedilen ısı miktarı arasındaki farktır. Tüm bu faktörler arasındaki ilişki “Pennes bio-ısı transfer denklemi” ile hesaplanır. Buna göre “koagülasyon nekrozu= biriken enerji x lokal doku etkileşimi – enerji kaybı” dır. Pennes eşitliğindeki en önemli unsur doku ile kapiller yatak arasında perfüzyona bağlı gelişen ısı transferidir. Lezyon yakınında çapı büyük bir damar yoksa ısı kaybı ihmal edilebilir düzeydedir. Lezyon yakınında çapı 3 mm'nin üstünde bir damar varsa ablasyon zonunda önemli bir soğutma-ısı kaybı (heat sink effect) etkisi yapar. Geniş damarlar komşuluğunda yer alan lezyonlarda “heat sink” etkisi nedeni ile inkomplet tümör nekrozu dolayısı ile lokal tümör rekürrensi sıktır (27, 46).

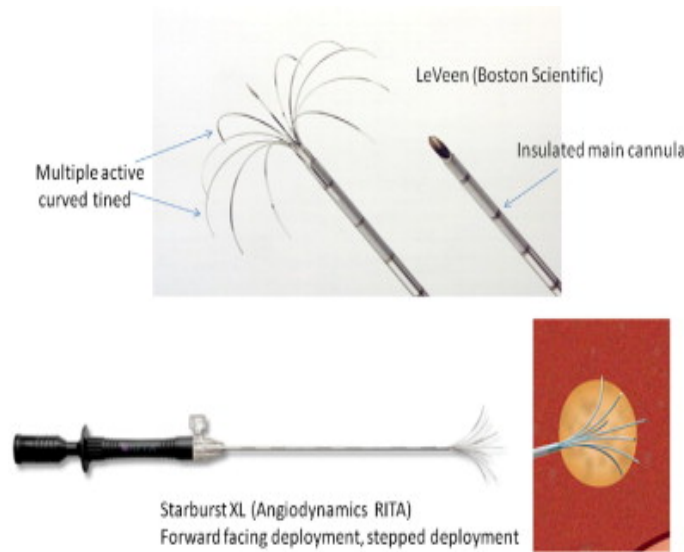
Radyofrekans ablasyon ekipmanı şu bileşenlerden oluşur: RF elektrodu, RF jeneratörü, topraklama paletleri (ayırıcı-dağıtıcı elektrodlar).

Elektrot çeşitleri şöyle sıralanabilir:

1) Monopolar Elektrot: RF jeneratörü, aktif elektrot ve topraklamaya yardımcı dönüş elektrodu (palet) içeren, alternatif akım oluşturan kapalı devre sistemidir. Şu an kullanılmakta olan sistemlerde daha çok bu tip elektrotlar kullanılmaktadır.

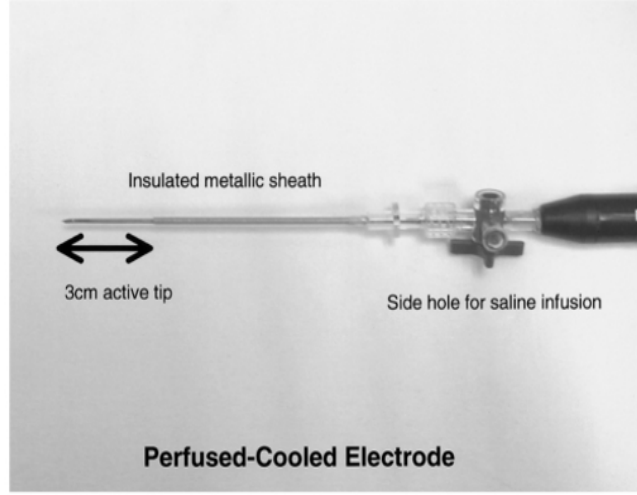
a. İçten Soğutmalı Elektrot: İki adet içi boş lümen içerisinde sürekli sıvı (salin) dolaşan, dokuya sıvı teması olmaksızın doku sıcaklığının azaltıldığı, ısınan sıvının toplama ünitesine gönderildiği bir sistemdir. Bu sayede elektroda yakın kısımdan ısıyı uzaklaştıran ısı kaybı etkisi (heat-sink effect) ve direnç artışı ya da kömürleşme olmaksızın daha yüksek akım birikimi sağlanır. Böylelikle daha geniş koagülasyon nekrozu oluşur.

b. Çoklu Uzantılı Genişleyebilir Uçlu Elektrot: Daha büyük bir iğne kanülünden çıkan çok sayıda elektrot iğneleri içermekte olup (Şekil 6), bu sayede toplam yüzey alanı genişletilmiş, ısı artışı gösterecek olan alanın çapı ve işlemin etkinliği arttırılmış olur (47).



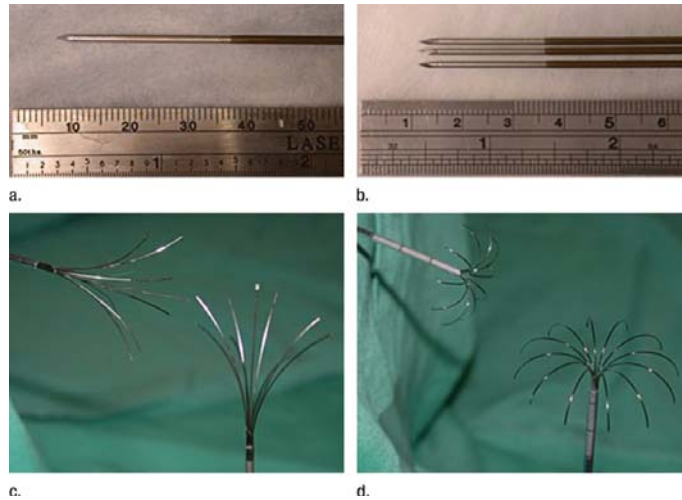
Şekil 5. Farklı üreticilere ait çoklu uzantılı genişleyebilir uçlu elektrot çeşitleri.

c.Perfüzyon Elektrodu: Elektrodun ucunda, dokuya temas eden salin enjeksiyonlarını sağlayan küçük bir parça bulunmaktadır (Şekil 6) (46).



Şekil 6. Tek delikli, salin infüzyonlu, perfüzyon soğutmalı elektrot.

d.Demet şeklinde (Cluster) elektrot: Birbirlerine çok yakın olarak yerleştirilmiş (<1 cm) 3 adet elektrottan (Şekil 7) oluşur (57). Daha yuvarlak ve daha geniş bir koagülasyon alanı oluşturur.



Şekil 7. Çeşitli üretici firmalara ait RF elektrodu tasarımları: a. 3 cm aktif uca sahip tek uçlu içten soğutmalı elektrot, b. 2,5 cm aktif uca sahip içten soğutmalı cluster tipi elektrot, c, d. farklı üreticilere ait çoklu uzantılı genişleyebilir uçlu elektrotlar.

2)Bipolar Elektrot: Tek bir 2 mm'lik probda hem aktif hem dönüş elektrotlarını içerir (Şekil 8). Böylelikle yanık riskini arttıran cilde yapıştırılan topraklama paletlerine gerek kalmaz. Bu tür elektrotlarla yapılan klinik deneyimler sınırlı sayıda olmakla birlikte yapılan çalışmalarda 3 cm çapında koagülasyon oluşturduğu belirtilmektedir (26, 47, 54, 57, 58, 59, 60).



Şekil 8. Bipolar elektrot. Tümör çevresine paralel olarak yerleştirilen her bir elektrot aktif birer enerji kutbu gibi davranır.

RF ablasyonun etkinliğini değiştiren başlıca faktörler şunlardır (46, 52, 54, 57):

1) Hedef dokunun kompozisyonu: Fibrozis, kalsifikasyon gibi yoğunluk farklılıkları elektriksel ve termal iletkenliği değiştirir. Isı, farklı dokularda değişik oranlarda iletilir. Isı iletimi kemikte kasa kıyasla daha zayıftır. Sirotik doku ısıyı iyi iletmez.

Hepatosellüler karsinomu çevreleyen sirotik doku iyi bir yalıtım sağlayarak ısının kitle içinde sınırlanmasını ve yükselmesini sağlar (fırın etkisi).

2) İmpedans: Elektrot etrafındaki dokularda daha fazla olan ısı, dokuların derinine indikçe azalır. Isı elektrot etrafındaki dokuda hızlı ablasyona yol açarak kömürleşmesine neden olur. Kömürleşmiş doku ise iletken özelliğini kaybederek giderek yalıtkan hale gelir. Bu durum impedansın (doku direncinin) artmasına ve enerji iletiminin engellenerek ablasyon hacminin azalmasına sebep olmaktadır.

3) Hedef dokuya salın enjeksiyonu: Dokudaki iyon konsantrasyonunu arttırarak ısı iletimini arttırır. Böylelikle ablasyon alanı genişletilmiş olur. Benzer şekilde demir bileşimleri de akım şiftinin yükseltilmesine yardımcı olur.

4) Akımın pulslar halinde gönderilmesi: Yüksek ve düşük enerji periyodları şeklinde gönderilmesi dengeli bir oranda başarılırsa elektrodun hemen komşuluğunda oluşan yüksek ısının ve doku direncinin, akımın iletilmesinde engel oluşturması engellenebilir.

5) İşlem öncesi uygulanan kemoterapi / radyoterapi: RFA öncesi bu gibi yöntemlerle hücresel hasar meydana getirmek, dokuyu ısıya daha duyarlı hale getirir. Ancak KT ve radyoterapinin (RT) ablasyon zonunu arttırmaya yönelik etkinliği zamanlamaya ve verilen miktara bağlıdır. RF ablasyonun ilk 30 dakikasında verilen doksorubisin termal hasar alanının ciddi oranda artmasına neden olur.

6) Heat sink etkisi: Bu etki nedeniyle RF ablasyon tedavisinin etkinliğinin azalması yöntemin en büyük eksikliğidir. Azaltılabilmesi için uygulanabilecek tekniğe “Pringle manevrası” adı verilir. Pringle manevrası işlem

esnasında hepatik arter ve portal ven akımının geçici olarak oklüde edilmesidir. Böylelikle heat sink etkisi azaltılarak daha geniş termal hasar alanı elde edilebilir (27, 61). Anjiyografik balon oklüzyonu, işlem öncesi sinüzoidlerin çeşitli partiküllerle embolizasyonu, lezyonda biriken enerjiyi arttırmak için çok sayıda elektrot girişi yapmak ya da teknik gelişmelerle ortaya çıkan şemsiye şekilli, birkaç adet ince uç içeren elektrotlar kullanmak uygulanabilecek diğer yöntemlerdir (46, 52, 54, 58).

2.2.2.1.3. Preoperatif değerlendirme ve hasta seçimi

Histopatolojik olarak konfirme edilmiş olan radyofrekans ablasyon adayı hastalar için değerlendirme görüntüleme ile başlar. Uygun teknikle uygulanmış BT ya da MR incelemeleri ile lezyon sayısı, boyutu ile birlikte lezyonların büyük damarlar, safra kesesi, diafragma, safra yolları ve barsaklar ile olan ilişki ortaya konur.

Cerrahiye uygun olmayan olgular RF öncesinde kliniği, laboratuvar (tümör belirteçleri, kanama parametreleri) değerleri ve görüntüleme bulgularıyla (toraks-abdomen BT, karaciğer MRG) birlikte değerlendirilmelidir. Cerrahiye etkileyen tüm olumsuz faktörler RF ablasyonu da olumsuz etkiler (58, 61).

Uygulama US rehberliğinde yapılacak ise; lezyonların US ile görülüp görülmediği belirlenmeli, uygun ve güvenli yaklaşım planlanmalıdır.

İşlem öncesi tam kan sayımı, hemoglobin, hematokrit, trombosit düzeyleri, kanama zamanı, protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ölçümleri, serum biyokimya testleri ve olası kan transfüzyonu ihtimali hesaplanarak kan grubu tayini yapılmalıdır.

RFA için uygunluk kriterleri; 4 ya da daha az sayıda lezyona sahip olmak, en büyük lezyon boyutunun 5 cm' nin altında olması ve ekstrahepatik yayılımın olmamasıdır. Ancak lezyon sayısı artık önemli bir sınırlayıcı kriter olarak kabul edilmemektedir.

Boyutu 3 cm' nin altında olan, çevresi tamamen normal hepatik parankimle çevrili, karaciğer kapsülünden en az 1 cm derinlikte olan, hepatik ve portal majör vasküler yapılara en az 2 cm uzaklıkta olan tümörler ablasyon için en ideal tümörlerdir. Boyutu 3 cm'nin üzerinde olan tümörlerde hedeflenen ablasyon zonuna ulaşamayabilir. Bu nedenle tek seansta çoklu ablasyon yapılması gerekebilir. (25, 57, 61).

İşlem için kontrendikasyonlar; intrahepatik yaygın tümör yükü, tedavi edilemeyen ekstrahepatik tümör varlığı, tümörün ana safra kanalına ve büyük venlere 1 cm'den daha yakın yerleşmesi, tıkanma sarılığı, karın ön duvarına yakın egzofitik lezyon, bilioenterik anastomoz varlığı, trombositopeni (<50.000/mm³), tedavi edilemeyen koagülopati (protrombin zamanı < %50), aktif enfeksiyon varlığı, hastadan uygun onam alınamamasıdır (57, 61, 62).

2.2.2.1.4. Yaklaşım seçimi ve uygulama

Birçok merkezde RFA, perkütan yolla yapılmaktadır. Perkütan tedavinin diğer yaklaşımlara (laparoskopik, laparotomik yaklaşımlar) pek çok üstünlüğü bulunmaktadır. Perkutan yaklaşım, ucuz, minimal invaziv olup düşük mortaliteye sahiptir. Hastanın uzun süre hospitalizasyonunu gerektirmez. Hafif sedasyonla uygulanabilir ve gereklilik halinde rekürren tümörlerde rahatlıkla tekrarlanabilir (61).

Laparoskopik yolla karaciğerin tüm yüzeyi direkt olarak yüksek frekanslı bir proba görüntülenebilir. Bu nedenle diğer görüntüleme teknikleri ile saptanamayan küçük lezyonların ablasyonu kolaylaşır. Karaciğerin yüzeyinde yeralan lezyonlar ve peritoneal implantlar değerlendirilebilir. Laparoskopik yaklaşımın en önemli dezavantajı ise; daha invaziv olması bu nedenle artan maliyet ve komplikasyon gelişme olasılığıdır. RF iğnesine pozisyon verilmesi sınırlı bir aralıktan mümkün olacağından perkutan yaklaşıma kıyasla manüplasyon daha zor olabilir (61).

Laparotomik yolla RFA uygulamasında ise; cerrahiye ve genel anesteziye bağlı olarak mortalite ve morbidite oranı artmaktadır. İşlem sonrası hastanede kalış süresi ve maliyet daha fazladır. Genellikle tek seferlik uygulanmaktadır ve avantajları ise laparoskopik uygulama ile benzerdir. En önemli avantajı prob ve RF iğnesi manüplasyonunun kolaylıkla yapılabilmesi ve diafragma, safra kesesi, barsak komşuluklarında yer alan lezyonlar gibi zor lezyonlara bu organlar hasarlanmadan (organlar lezyondan uzaklaştırılarak) ablasyon uygulanabilmesidir (61).

RF iğnesi perkütan yolla US, BT, MRG rehberliğinde yerleştirilebilir. Ancak perkütan yolla tümör ablasyonunda en sık US kullanılmaktadır. Hızlı ve düşük maliyetli bir yöntem olması, gerçek zamanlı kullanımı, vasküler yapıların rahatlıkla gösterilebilmesi MRG ve BT' ye olan üstünlükleridir. Ablasyon sırasında elektrotlar tümör dokusu içine yerleştirildikten sonra, işlem esnasında doku içerisinde US ile ekojenik kabarcık oluşumu izlenir. Dokunun ablasyona verdiği bu ekojenik yanıt, ablate edilen tümör sınırlarının özellikle posterior da

örtülmesine yolaçar. Bu nedenle US rehberliğinin en önemli dezavantajı gerçek zamanlı olarak ablasyon etkinliğinin değerlendirilememesidir (46, 61).

İşlem bittiğinde olası tümör ekimi ve hemorajiyi engellemek için trakt ablasyonu yapılır (46).

İşlemin hemen sonrasında hastanın genel durumunun kontrol edilmesi ve oluşabilecek komplikasyonlar açısından US değerlendirilmesi yapılır.

2.2.2.1.5. Anestezi ve medikasyon

Perkutan yaklaşımda hafif sedasyon yeterli olurken, laparotomik ve laparoskopik yaklaşımda genel anestezi gerekmektedir. Hasta monitorize edilerek kan basıncı, nabız ve periferik kan oksijenizasyonu takip edilir. İşlem esnasında intravenöz olarak anestezi ajanları (Fentanil Sitrat, Midazolam Hidroklorid, Propofol vb.) ve planlanan RF elektrodu girişim lokalizasyonuna lokal anestezi ajanları (%1' lik lidokain hidroklorid vb.) uygulanır.

İşlemin hemen öncesinde sefalosporin gibi geniş spektrumlu tek doz antibiyotik intravenöz olarak yapılır (61).

2.2.2.1.6. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve hasta takibi

Takipte US genellikle işlemden 2-4 saat ve/veya 1-7 gün sonra uygulanır. Bu incelemede; işlem esnasında elektrodun ucundan başlayarak tüm lezyonu kaplayan hiperekoik alanın ekojenitesinde azalma, içerisinde çevre parankimden güçlükle ayırtedilebilen kısmen hiperekoik ve kısmen izo-hipoekoik alanlar izlenir. Rezidü tümör ve ablasyon odağı ultrasonografide benzer ekojenitede izlendiğinden US' nin takipte, tedavi etkinliğinin belirlenmesinde sınırlı kullanımı bulunmaktadır (63, 64).

Takipte US' nin rolü; ablasyon yeterliliğinden çok erken dönemde komplikasyon varlığını saptamak amacıyla olan kullanımudur. Sonografik kontrast ajan enjeksiyonu sonrasında yapılan inceleme, işlemin hemen sonrasında rezidü ya da takip incelemelerde rezidü-nükslerin gösterilmesinde değerlidir. Bunun dışında RDUS eklendiğinde dahi 1-4 hafta sonrasından itibaren sonografik incelemenin takipte değeri yoktur (26, 52, 58, 63)

Kontrastlı BT incelemesi ablate edilen alan ile rezidü alan ayırımında takipte anahtar bir rol oynamaktadır. Radyofrekans ablasyon karaciğer parankimi içerisinde nekrotik bir alan oluşturur. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu öncesi kesitlerde; ablasyon odağı çevre parankime kıyasla hipodens, sıklıkla hiperdens odaklar içeren (yüksek sellüler hasara bağlı) alan olarak izlenmektedir. Ablasyon odağı içerisinde izlenebilen bu hiperattenüe alanlar birkaç hafta-ay içerisinde rezorbe olur. Ablasyon odağı oval, yuvarlak ya da kullanılan iğne elektrodunun yapısına bağlı olarak kompleks geometrik yapıda olabilir. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası yeterli koagülasyon nekrozu alanı; tümöral ya da normal parankimal kontrastlanma göstermeyen, düzgün sınırlı, en az lezyonun RFA öncesi boyutuna eşit yada 3 boyutta (anteroposterior, transvers, kraniokaudal) en az 0,5 cm orijinal lezyondan geniş, hipoattenüe alan olarak izlenmelidir. Rezidü tümör varlığında ekzantrik, dağınık ya da nodüler kontrastlanma dikkati çeker. Klinik pratikte teknik başarı değerlendirmesi lezyonun pre ve post-RFA görüntülerde yeralan hepatik ven ya da karaciğer yüzeyi gibi işaret noktalarına göre konumuna bakılarak yapılır. Ancak pre ve post-RFA imajlarda yeralan işaret noktalarına bakılarak yapılan bu kesitsel

değerlendirme; karaciğerde oluşan deformasyon, hasta hareketi, solunum hareketleri nedeni ile kesitler birbirini tutmayacağından sağlıklı sonuçlar vermeyebilir (46, 65).

Hipoatenüe tümör dokusundan koagülasyon nekrozunu ayırt edebilmek için ideali portal fazda alınan görüntülerdir. BT' de RFA sonrası ilk birkaç gün içinde oluşan, arteriyel fazda ablasyon alanını çevreleyen hiperatenüe rim gelişir. Bu rim histopatolojik olarak termal hasara verilen fizyolojik bir yanıt olup genellikle tedavi sonrası ilk bir ay içinde geriler.

Takipte kullanılabilen bir diğer modalite yüksek çözünürlük ve multiplanar görüntüleme olanağı sağlayan kontrastlı MRG incelemesidir. MRG'de RF ablasyon odağı T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens sinyal özelliğinde izlenirken yapılan dinamik kontrastlı görüntülemelerde bu alanda kontrast tutulumu saptanmaz (26, 52, 58).

Rezidü tümör dokusu nodüler ya da kresentrik görünümde, yüksek sinyal intensitesinde ve genellikle tedavi öncesi orijinal tümör dokusu ile benzer kontrastlanma paternindedir. Post-RFA erken dönem BT bulgularına benzer şekilde, MRG'de de koagülasyon nekrozu alanının periferinde inflamasyona bağlı ince kontrastlanan halo mevcut olup BT' nin aksine MRG' de birkaç ay sebat etmektedir. MRG ayrıca difüzyon incelemesi sayesinde nekroz ile tümör dokusu ayrımını sağlar. Difüzyon katsayısı (ADC- Görünür Difüzyon Katsayısı) hücresel bütünlük ve su moleküllerinin termal indüklenen hareketini belirler. Tümör dokusunda ADC değeri düşük ölçülür.

Hücre nekrozunda ise membran geçirgenliğinde ve su moleküllerinin hareketinde artış meydana gelir ve ADC değeri artar (26, 46, 52, 58).

RFA sonrasında klinik sonuçların ve tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi için bazı kavramların iyi bilinmesi gerekir (59):

✓ Teknik başarı: İşlem sırasında gerekli protokolün uygulanmış olması, lezyonun tümünün kapsanmış olduğunu ifade eder.

✓ Ablatif sınır: Tümör sınırları dışında ablasyon sağlanan alanın genişliğini gösterir. İdealde 1 cm. olmalıdır.

✓ Tam ablasyon: Tümör ve ablatif sınırın tümünde kontrastlanma izlenmemesidir.

✓ Yetersiz ablasyon: Rezidüel, ablate olmamış tümör varlığıdır. Bu durumda ablasyon alanının periferinde düzensiz kontrastlanma görülür.

✓ Lokal progresyon: Daha önce tam ablasyon sağlandığı düşünülen alanlarda takipte tümör gelişimi saptanmasıdır.

✓ Rekürrens: Takipte müdahale edilen lezyonlar dışında yeni lezyonların saptanmasıdır.

✓ Sağkalım süresi: Olgunun çalışmaya dahil edildiği zamandan yaşamını kaybetmesine kadar geçen süredir.

2.2.2.1.7. Komplikasyonlar

RFA işlemi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar; elektrot pozisyonuna bağlı komplikasyonlar, hedef dışı organlarda termal hasara ikincil gelişen komplikasyonlar ve diğer komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Bu

sınıflamada yer alan komplikasyonlardan herhangi biri majör yada minör komplikasyon sayılabilir.

Girişimsel Radyoloji Topluluğu tarafından yapılan tanımlamaya göre majör komplikasyon; a) 48 saatten kısa süreli hospitalizasyon yada tedavi gereksinimi oluşturan, b) tedavi ihtiyacında ya da hospitalizasyon süresinde artışa neden olan, c) kalıcı sekele neden olan, d) ölüme sebebiyet veren herhangi bir postablasyon semptomudur (66).

Elektrot pozisyonuna bağlı komplikasyonlar

1)Direkt komplikasyonlar:

➤ Kanama: Kanama sıklıkla iğne elektroduna pozisyon verilmesi esnasında direk yolla meydana gelir. Minör kanamalar çoğunlukla kendi kendini sınırlamakta olup klinik öneme sahip değildir. Nadiren cerrahi ya da endovasküler girişim gerektiren majör intraperitoneal ya da intrahepatik kanamalar gelişir. Hedefleme esnasında eş zamanlı görüntüleme kanama riskini önemli ölçüde azaltır. Az miktarda intraperitoneal sıvı varlığı tümörün görünürlüğünü kolaylaştırırken, asit miktarının artması kanama riskini artırır ve tümör-cilt arasındaki mesafeyi arttırarak ulaşılabilirliğini zorlaştırır. Bazı merkezlerde kanama riskini azaltmak için işlem öncesi parasentez yapılmaktadır.

➤ Vasküler yaralanmalar: ‘Heat sink’ etkisi ve iğne elektrodunun eş zamanlı koterizasyon etkisi nedeniyle oldukça nadirdir. Hepatik venler, hepatik arter, portal venler ya da interkostal yaklaşımda interkostal vasküler yapılar hasarlanabilir.

Meydana gelebilecek hasarlar arasında; tromboz, arteriovenöz fistül, vasküler stenoz, psödoanevrizma ve enfarkt sayılabilir. Portal ve hepatik trombozu olan hastalar, portal hipertansiyona ikincil venöz stazı olan ve kan akımı iyatrojenik olarak oklüde edilmiş olgularda vasküler hasara yatkınlık artar (66).

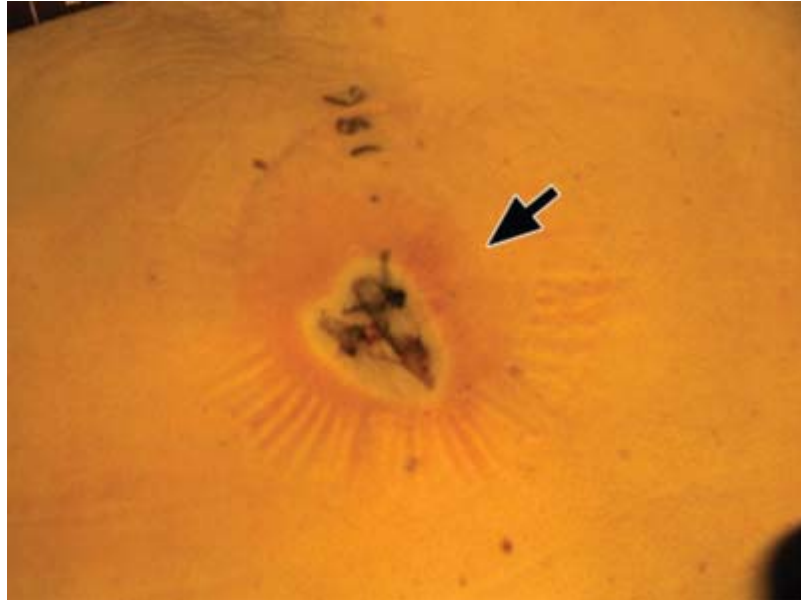
RFA sonrası portal ve hepatik ven trombozu termal etkinin yol açtığı endotelial hasar kaynaklı olup minör komplikasyonlar arasında yer almaktadır. RF ablasyon zonu komşuluğunda 2 cm' lik bir alanda bulunan 3 mm' den küçük vasküler yapılar sıklıkla işlem sırasında tromboze olmakla birlikte, 4 mm' den büyük çapa sahip vasküler yapılarda normal akım paterni varlığında tromboz gelişmesi nadirdir (67). Vasküler komplikasyonu bulunan semptomatik olgulara endovasküler ya da perkutan yolla müdahale edilir.

➤ Pnömotoraks: Kubbe yerleşimli lezyonlarda görülür, çoğunlukla minör pnömotoraks şeklinde ve kendi kendini sınırlayıcıdır. Hedefleme esnasında hastaya nefes tutturulması ve görüntüleme kullanılması pnömotoraks riskini azaltır. Nadiren göğüs tüpü ve kateterizasyon gerektirir (66).

1)İndirekt komplikasyonlar:

➤ Tümör ekimi: Oldukça korkulan bir komplikasyondur. Çoklu iğneli ya da yüksek kalibrede elektrot kullanımı, sık girişim yapılması, subkapsüler yerleşimli lezyonlar, alfa-fetoprotein düzeyinin yüksek olması, tümör sınırlarının net olarak izlenememesi bilinen nedenleridir. Tümör ekimini engellemek için; girişim sayısını azaltmak, lezyona girmeden önce yeterli miktarda parankim geçmek ve trakt ablasyonu önemlidir (66).

➤ Topraklama paleti yanıkları: Topraklama paletleri monopolar elektrotlarda yer alan ve elektrik akımının geçişi esnasında ciltte geniş bir dağılım yüzeyi oluşturmak amaçlı kullanılan aparatlardır. Topraklama paletine bağlı gelişmiş cilt yanığı olgusu Şekil 10' da gösterilmektedir (66).



Şekil 9. Topraklama paletine bağlı cilt yanığı.

Elektrik akımı çoğunlukla topraklama paletinin iğne elektroduna yakın köşelerinde birikme eğilimindedir. Cilt yanıkları genellikle uygun olmayan yerleştirme ya da yetersiz palet sayısı nedeniyle olmaktadır. Her palettteki sıcaklık ve alternatif akım direncinin ölçülmesi, uygun palet dizaynı, soğutma pedleri, ısıyı azaltmak için uygulanabilecek stratejilerdir (68-70).

Hedef dışı organlarda termal hasara ikincil gelişen komplikasyonlar:

Barsaklar: Barsak yaralanması nadir görülen bir komplikasyondur. Kolon en sık hasarlanan organdır. Barsak perforasyonu özellikle periferik tümörlerin

ablasyonu esnasında takip eden birkaç gün içerisinde gelişir. Hastaya işlem esnasında pron pozisyon verilerek barsaklar ile karaciğer arası mesafenin artırılması, hastaya karnından derin ve tekrarlayan nefesler alması talimatı verilerek barsakların hareketliliğinin artırılıp duvar kanlanmasının azaltılması, perihepatik alana 5%' lik dekstrozu solüsyonu verilerek bir bariyer oluşturulması barsak hasarını önlemek için uygulanabilecek yöntemlerdir (66, 71).

Diafragma: Diafragmaya yakın lezyonlarda termal hasar ablasyon sonrası dönemde nodüler veya düzgün sınırlı kalınlaşmaya neden olur. Yanığa bağlı gelişen diafragmatik kalınlık artışı ve buna ikincil gelişen sağ omuz ağrısı ortalama 5 ay kadar sürebilir. İzlenebilecek diğer bulgular ise; ablasyon zonu komşuluğunda lokalize sıvı koleksiyonu, komşu akciğer bazalinde değişiklikler, yeni gelişen plevral efüzyon, diafragmatik perforasyon ve diafragmatik hernidir. Çoklu uzantılı genişleyebilir uçlu elektrot kullanılmaması, subfrenik alana % 5'lik dekstrozu enjeksiyonu ile yapılan hidrodiseksiyon oluşabilecek yaralanmaları engelleyebilir (66, 72).

Safra Kesesi ve Safra Yolları: RFA sırasında safra yolları ve safra kesesi termal olarak hasarlanabilir. Chopra ve ark. hafif dereceli kolesistiti lökositoya yol açmayan, çoğunlukla kendi kendini sınırlayan ve genellikle ablasyondan günler sonra ortaya çıkan normal postablatif bir yanıt olarak tariflemektedirler (66). Geçirilmiş cerrahiye bağlı adezyonlar, hastanın işlem esnasında varolan kolesistiti ya da kolesistostomisi risk faktörleri arasında sayılabilir. Ablate edilen lezyon safra kesesine 5 mm komşulukta yer alıyorsa ve iğne elektrodu kese duvarına paralel oryantasyonda ise hasar daha ciddi olmaktadır. Safra kesesi ve

hepatik parankim arasında asit bulunması ve ince uçlu iğne elektrotlarının dik oryantasyonda kullanımı, kesenin safra ile dolu olması safra kesesi hasarını önleyebilir. Perforasyon durumunda tedavi drenaj ya da kolesistektomidir (73, 74).

Safra yolları vasküler yapıların paralelinde seyrettiği için heat sink etkisi safra yolları için de koruyucu olmaktadır. Hafif hasara bağlı olarak safra yolu dilatasyonu görülmekte olup hastalar genellikle asemptomatiktir. Biloma nadiren gelişir, genellikle asemptomatiktir ve kolanjite yol açmadığı sürece tedavi gerektirmez. Hemobili hedefleme esnasında oluşabilecek nadir bir komplikasyondur. Bu hastalar, ağrı, melena veobstrüktif sarılık ile prezente olabilirler (75, 76)

Diğer komplikasyonlar:

Enfeksiyon: Ablasyon sonrası en sık izlenen majör komplikasyondur. İşlem sonrası 2 haftadan uzun süren ateş, takipte ablasyon zonunda genişleme, yeni oluşan gaz formasyonu ya da varolan gazın devamlılık göstermesi abse gelişimi açısından şüphe uyandırmalıdır. Sfinkteretomi, hepatikojejunostomi, bilioenterik fistül, eksternal drenaj, pnömobili nedeniyle asendan safra yolu kolonizasyonu bulunan ve immüsuprese olgular abse oluşumu açısından yüksek risk grubundadır. Tedavi perkutan drenaj ve antibiyotik kullanımıdır.

Profilaktik antibiyotik kullanımı, asepsi-antisepsi koşullarına dikkat edilmesi, safrayolu dilatasyonu bulunan hastalarda işlem öncesi perkutan drenaj önleyici olabilir (66, 77).

Postablasyon sendromu: Tek seansta fazla sayıda lezyonun ya da boyutu 4-5 cm'nin üstündeki lezyonların ablasyonundan birkaç gün sonra ortaya çıkan ve 2-8 haftaya kadar devamlılık gösterebilen, kusma, bulantı, ateş, ablasyon alanında ağrı, artralji, baş ağrısı, düşkünlük, diare, omuz ağrısı ve grip benzeri bulgular gibi semptomlar bütünüdür.

Bulgular postembolizasyon sendromu ile benzerlik gösterir. Postablasyon sendromunda ateş %19-%34 oranında görülür ve yaklaşık 1-9 gün sürer. Hastaların en az 1/3'ünde ateş ve grip benzeri bulgular, yaklaşık %50'inde de iki semptomdan biri ortaya çıkmaktadır. Dikkatli klinik değerlendirme ile abse mutlaka dışlanmalıdır.

Postablasyon sendromu gelişen hastalarda yapılan laboratuvar analizlerinde aspartat aminotransferaz seviyelerinde anlamlı bir yükselme izlenmektedir. Tedavi destek tedavisi şeklindedir (66, 68, 78).

Fulminan Hepatik Yetmezlik: Hepatik rezervi yeterli olmayan özellikle de önceden hepatik rezeksiyon yapılmış olgularda karşılaşılabilen nadir bir komplikasyondur. Cerrahi ya da girişimsel işlemler sonrası kalan hepatik volümün %30' dan az olması hayatla bağdaşan bir durum değildir ancak RFA sonrası enfarkt ya da hepatik rezervde ciddi bir düşüş genelde beklenmez. Tanı; klinik bulgular ve biyokimyasal parametreler ile konur. Hedefleme sırasında hepatik enfarkta yol açabilecek majör besleyici damarlara hasar vermemek önemli bir unsurdur (66).

Lokal progresyon: En sık görülen komplikasyon olduğu söylenebilir. Lokal tümör progresyonu; önceden ablasyon yapılmış odakta rezidü ya da yeni

tümör gelişimidir. Uygun hedefleme yapılamaması, tümör boyutunun büyük olması (özellikle 3,5-5 cm üstünde boyutu olan tümörler), tümörün karaciğer kapsülü ya da majör vasküler yapılar komşuluğunda yer alması nedeniyle yetersiz ablasyonu, tümörün agresif bir histolojik paterni olması lokal progresyona yol açan faktörlerdir.

Boyutu büyük olan tümörlerde küme tipi ya da içten soğutmalı elektrot kullanımı, tek seansta ardışık çoklu ablasyon yapılması lokal progresyonu azaltabilecek yöntemlerdir (66, 79).

2.2.2.2. Mikrodalga Ablasyon

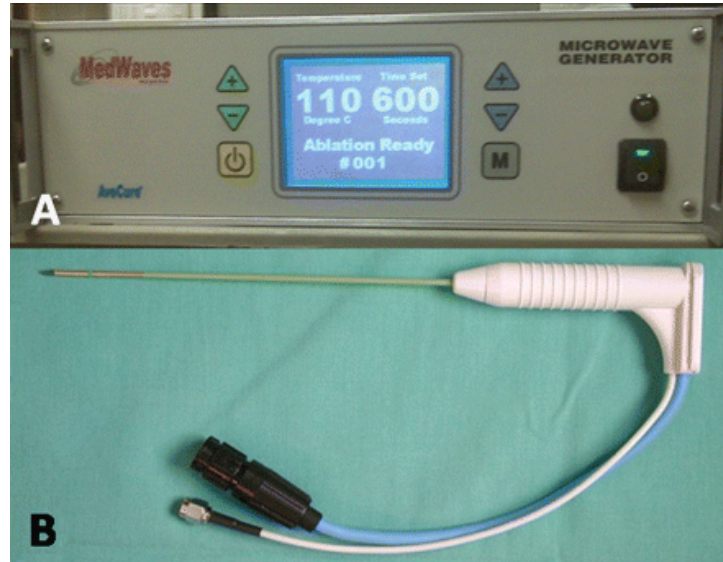
Mikrodalga radyasyon, elektromanyetik spektrumda kızılötesi radyasyon ile radyo dalgaları arasında yer alan 900-2450 Megahertz (MHz) frekansa sahip akımlardır (80).

Mikrodalga alternatif elektrik alanında hizalanmaya çalışan su moleküllerinin elektrik dipollerini uyararak moleküllerin rotasyonuna, buna bağlı olarak sürtünme, ısı oluşumu ve termal koagülasyona neden olur. RFA'nun aksine akım iletimine ihtiyaç yoktur. Bu nedenle de iğne elektrodu etrafında; buharlaşma, karbonizasyon, kaynama gibi enerji iletimini engelleyen durumlar ortaya çıkmamaktadır (2, 57, 81, 82).

Mikrodalga ablasyonun prensibi, dokular arasında ve hatta aynı dokunun tümöral ve non-tümöral kısımlarında bile farklılık gösteren elektriksel geçirgenlik ile açıklanmaktadır (2, 25). Mikrodalga radyasyon; dokular üzerinde yüzey başına watt (W) birimiyle ifade edilen güç yoğunluğunun, canlı vücudunda soğurulması ve doku ısınması yoluyla hasar oluşturması temeline dayanır. Soğurulan bu güç,

gelen dalganın frekansına, geliş açısına, canlı dokunun su içeriğine bağlıdır. Aynı zamanda dielektrik sabiti (bir maddenin üzerinde yük depolayabilme yeteneğini belirten katsayı) ve etkin iletkenlik (dokunun mikrodalga enerjisi ne kadar iyi absorbe ettiği) ile ilişkilidir (83).

Mikrodalga ablasyon ekipmanı; Mikrodalga ablasyon jeneratörü ve iğne elektrotundan (Şekil 11) oluşmaktadır (84). Mikrodalga jeneratörü 60 watt'lık güç ile 2450 MHz mikrodalga yayılımına neden olur (2, 25).



Şekil 10. A- Mikrodalga ablasyon jeneratörü, B- 14G, 4 cm aktif uca sahip 15 cm uzunluğunda anten.

Mikrodalga ablasyon aday hastalar genellikle; ileri derecede karaciğer disfonksiyonu ya da hipovasküler metastazları bulunduğu için kemoembolizasyon yapılamayan inoperabl hastalar ile kemoembolizasyon ya da etanol enjeksiyonunun başarılı sonuçlar vermediği hastalardır. Tek seansta her biri 5 cm'nin altında en fazla 4 lezyona uygulanmaktadır.

Hedefleme US eşliğinde perkutan olarak yapılır. Alternatif akım oluşmaması nedeniyle, topraklama amacıyla cilde palet yerleştirilmesine gerek yoktur (80). İşlem esnasında US' de iğne elektrodunun ucunda RFA' a benzer şekilde hiperekoik alan oluştuğu gözlenir. İşlem genellikle tümörün tamamı ablate edilene kadar haftada birkaç kez tekrarlanır (25).

Mikrodalga ablasyonun majör vasküler yapılar komşuluğunda 'heat sink' etkisinin RFA' a kıyasla daha düşük olduğuna dair prelinik veriler mevcuttur. Ancak büyük damarlar komşuluğunda yer alan lezyonlarda lokal rekürrens oranında azalma klinik pratikte kanıtlanabilmiş bir bulgu değildir. Mikrodalga ablasyon sistemlerinin RFA sistemlerine en büyük üstünlüğü ise aynı anda birden fazla anteni aktive edebilmesidir. Aynı anda çalışan çok sayıda antenin oluşturduğu sinerjiye bağlı olarak ablasyon alanı tek antenle yapılan ablasyona kıyasla 6 kat daha geniş olabilmektedir (2).

Mikrodalga ablasyon primer ve sekonder karaciğer malignitelerinin tedavisinde umut veren bir tekniktir. Bunun yanı sıra primer ve sekonder akciğer maligniteleri, renal tümörler, adrenal tümörler, kemik tümörlerinin ablasyonunda da rolü kullanılabilmektedir (80).

2.2.2.3. Kriyoablasyon

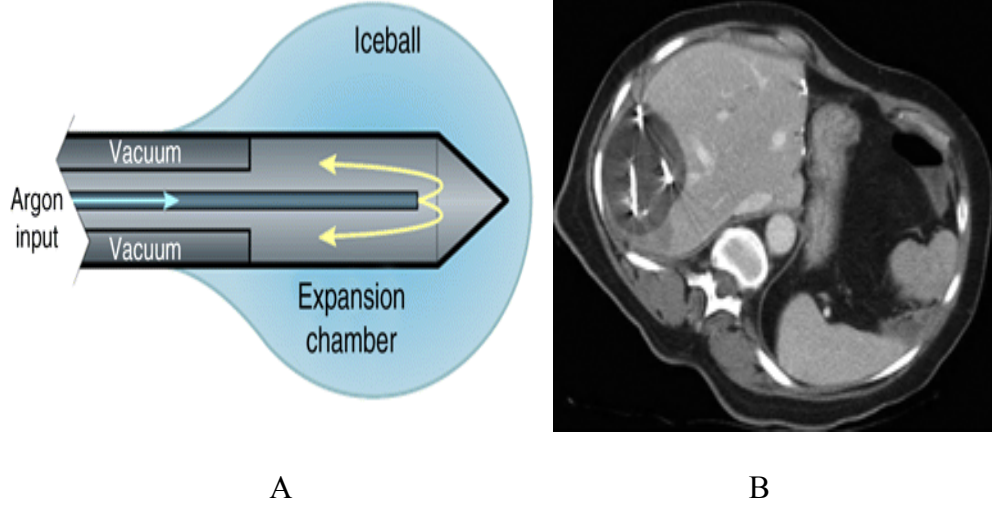
En eski lokal ablatif yöntemlerdendir. İlk kez 1963' te Cooper tarafından karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde ise primer ve sekonder karaciğer malignitelerinde kullanımını destekleyen pek çok klinik çalışma bulunmaktadır. Non-kolorektal tümörlerden özellikle rezektabl olmayan NET' lerde kriyocerrahi iyi bir tedavi seçeneğidir. Eskiden yalnızca yüzeysel

yerleşimli lezyonlarda kullanılmakta olan yöntemin günümüzde, daha derin dokuya penetre olabilen kapalı devre yalıtılmış problemlerin ve ultrason rehberliğinin artması ile birlikte kullanım alanı daha da genişlemiştir(24, 25).

Hepatik kriyocerrahi; karaciğer dokusu içinde yeralan hedef alanın, sıvı nitrojen kullanarak (son teknolojik gelişmeler sonucunda kriyoablasyon sistemlerinde argon gazı da kullanılmaktadır) soğutulmuş problemler aracılığıyla, 0 °C ve altı sıcaklık derecelerinde dondurulması ile oluşturulan hücre harabiyetidir. İrreversibl doku hasarı -20° ve altında ortaya çıkar. Hücresel hasar dondurma etkisine bağlı gelişen, protein denatürasyonu, hücre membranı rüptürü, hücresel dehidratasyon, iskemik hipoksiye bağlı olarak oluşmaktadır. Kriyoablasyon ile 6-8 cm'lik bir ablasyon zonu güvenle elde edilebilmektedir (25, 85).

Tüm kriyoablasyon sistemleri değişik boyut ve konfigürasyonlarda problemler ve uzunluğu 2-10 mm arasında değişen trokar problemlerinden oluşmaktadır. İdeal lezyon sayısı 4 ve altıdır, ancak NET' lü hastalarda daha fazla lezyona bile aynı seansta kriyoablasyon yapılabilir. Ekstrahepatik hastalık varlığı, genel anestezi ve laparotominin kontrendike olduğu olgular kriyoablasyon adayı olamamaktadırlar (25).

İşlem genellikle laparotomik, daha az sıklıkla da laparoskopik olarak US rehberliğinde uygulanmaktadır. İşlem esnasında US' de "buz topu" adı verilen (Şekil 12), gittikçe genişleyen, ekojenik hemisferik rim izlenmektedir (25, 57). İleri aşamada erime süreci başladığında ise; buz topu görünümü yavaş yavaş geriler ve kriyoablasyon yapılan lezyon lokalizasyonunda normal parankime göre daha hipoekoik bir alan görülür (85).



Şekil 11. A-Kriyoprobun uç kısmı ve onu çevreleyen “buz topu” görünümünün şematizasyonu, B- Sağ lob yerleşimli lezyona multipıl kriyoprob kullanılarak yapılan kriyoablasyon esnasında alınan aksiyel postkontrat BT kesitinde “buz topu” görünümü.

Dondurma işlemi ablasyon zonu normal karaciğer parankimine ulaşınca kadar sürdürülür. 5-15 dakikalık ilk dondurma işleminin takiben spontan erime gelişir, ardından 5-10 mm’ lik ablatif marjın sağlanıncaya kadar dondurma işlemi tekrarlanır, sonrasında prob ısıtılarak lezyondan çıkartılır, trakt kapatılarak işlem sonlandırılır (25).

Bilgisayarlı tomografide ablasyon zonu; düşük attenüasyonlu, vasküler etkilenme sonucu enfarkt benzeri kama şekilli ya da kısmi vasküler korunma durumunda yuvarlak/oval şekilli ve zaman içinde boyutu gittikçe küçülen alan olarak izlenmektedir (24, 86).

Literatürde geniş volümde tümör ablasyonlarına bağlı gelişen, renal yetmezlik, sepsis vakaları bildirilmiştir. Ateş, lökositoz, görülebilecek minör komplikasyonlardır. En önemli major komplikasyonlar ise kanamadır (25).

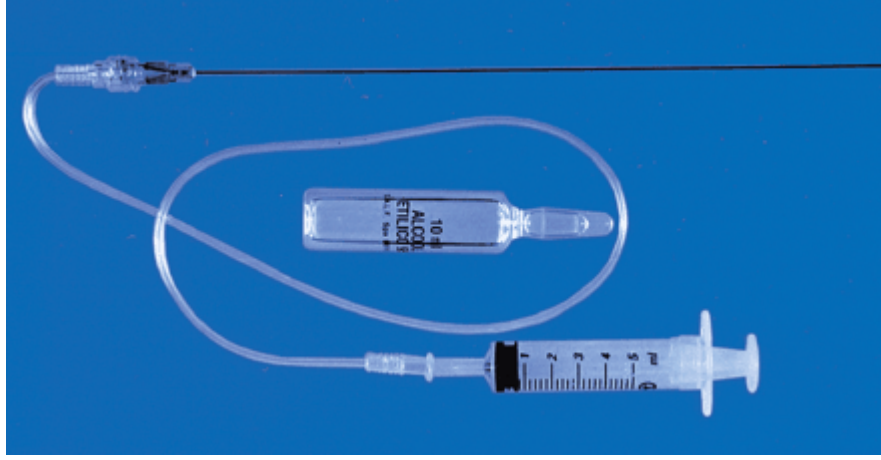
Lokal rekürrens oranları %9-44 arasında olup rekürrensler en sık majör vasküler yapılar komşuluğunda izlenir. Bunun sebebi, dolaşımdaki kanın daha sıcak olması ile donma miktarının azalmasıdır (53).

2.2.2.4. Perkutan Etanol Enjeksiyonu

Tedavinin metastatik karaciğer tümörlerinde etkinliği oldukça düşüktür ve 1995 yılı itibariyle yerini radyofrekans ablasyon yöntemine bırakmıştır. Öncelikli kullanım alanı primer karaciğer maligniteleri, özellikle de HCC' dir (25). Etanol neoplastik hücre sitoplazmalarında; dehidratasyon, koagülasyon ve fibroze, neoplastik vasküler yapılarda; endotelyal hücre hasarı ile tromboza, neoplastik dokuda ise vasküler hasar nedeniyle iskemiye neden olur (25).

PEE, genelde US kılavuzluğunda yapılır ve alkolün lezyonun tümüne yayılması beklenir. PEE işleminin sağladığı avantajlar ucuz, basit ve tekrar edilebilir olmasıdır. Yöntem kolay uygulanabilir ve hasta tarafından kolay tolere edilir.

Dolayısıyla tümör boyutlarının büyük olduğu hastalarda, lezyonun tümünde nekroz gerçekleşmediği durumlarda ya da lokal ablasyon endikasyonu bulunan yeni lezyonlar ortaya çıktığında işlem tekrarlanabilir (87). PEE ekipmanı Şekil 13' te gösterilmektedir (25).



Şekil 12. PEE ekipmanı: Enjektör, %95' lik steril etanol, kapalı koni şekilli uca ve üç terminal deliğe sahip 20 cm -21 G iğne.

PEE'den sonra en sık görülen komplikasyon ağrı ve ateştir. İşlemin karaciğer fonksiyon testleri üzerinde çok az miktarda etkisi bulunmaktadır. Az sayıda küçük portal ven dalında tromboz gelişmektedir. Ancak meydana gelen bu kimyasal trombüsler sıklıkla birkaç ay içerisinde kaybolmaktadır. Plevral effüzyon, pnömotoraks, vazovagal reaksiyon, miyoglobinüri, geçici hipotansiyon nadir görülen komplikasyonlar arasında yer almaktadır (87).

2.2.2.5. Lazer Ablasyon

Lazer ablasyon yöntemi ile ilk tümör ablasyonu 1983 yılında Bown tarafından yapılmıştır (88). Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde ilk kez kullanımı ise; Hashimoto ve ark. ile Steger ve ark. tarafından yapılan uygulamalardır (88, 89).

Lazer ablasyon; optik ışık ya da infrared dalga boyuna yakın radyasyonun, çıplak lazer bir tel aracılığıyla dokuda yayılması ve ısıya dönüşmesi esasına dayanır.

2.0-2,5 W' lık ışık enerjisi ile yaklaşık 2 cm' lik koagülasyon nekrozu alanı elde edilir. Daha yüksek güç kullanımı lazer telin ucu etrafında karbonizasyon ve buharlaşmaya neden olur (25).

Endikasyon ve kontrendikasyonları RFA ve mikrodalga ablasyon ile benzerdir.

Non-kolorektal tümörlerden özellikle NET' ler ve biyolojik paterni agresif olmayan tümörlerde kullanımı bulunmaktadır (25).

Hedefleme hemen her zaman US'nin, BT ya da MRG ile kombinasyonu ile olmaktadır. 60-90 dakikalık ablasyon sonrası 6-7 cm' lik koagülasyon nekrozu alanı elde edilir. Ablasyon alanının ulaşacağı boyut, tümörün vaskülaritesi ve normal karaciğer dokusunun ablasyona vereceği vazodilatatör yanıtı bağlıdır. Tedavi etkinliği işlem sonlandırılmadan önce ve işlemde 18-24 saat sonra alınan BT kesitleri ile değerlendirilir. Ağrı işlem sonrası sıkça görülen bir komplikasyondur.

Lazer ablasyonun non-kolorektal metastazlardaki etkinliği, teknik başarıya ve tümör karakteristiğine bağlıdır. Buna karşın dikkatlice seçilmiş uygun vakalarda (sarkomlar ya da meme tümörlerinin hepatik metastazları gibi) uygulanabilecek bir yöntemdir (25).

2.2.3. Vasküler tedaviler

2.2.3.1. Portal ven embolizasyonu

Metastatik karaciğer hastalığında cerrahi rezeksiyonu sınırlandıran en önemli unsurlardan biri; cerrahi sonrası hastanın tahmin edilen remnant karaciğer volümünün düşük olmasıdır. Preoperatif olarak uygulanan PVE' nun amacı yeterli

karaciğer volümü olmaması nedeniyle rezektabl olmayan metastatik karaciğer hastalıklı olgularda, portal ven dallarının selektif olarak embolize edilmesi, böylece cerrahi sonrası hastanın geriye kalan karaciğer volümünün artırılmasıdır. Bu yöntem ile portal ven akımının tamamıyla sağlıklı karaciğer parankimine yönlendirilmesi ve sağlıklı parankimin hipertrofiye uğraması sağlanır. Hipertrofi mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte; pankreatikoduodenal kan akımı ile gelen insülin ve glukagon benzeri hepatotropik ajanlar aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (2, 90).

İşlem öncesi değerlendirme amacıyla ve işlemden 3-6 hafta sonra meydana gelen volüm değişikliklerini belirlemek amacıyla portal venöz fazda BT görüntüleri alınır. Hesaplama tümöral doku tamamen çıkarıldıktan sonra manuel olarak yapılır.

Hastanın tahmini remnant karaciğer volümü total karaciğer volümüne bölünerek, PVE' nin endikasyonu ve tedavi sonrasında uygulandığında ise gerçekleşen hipertrofi miktarı hesaplanabilir.

Uygulamanın kontrlateralden mi yoksa ipsilateralden mi yapılması gerektiğine dair net bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, US rehberliğinde periferik portal venöz dal girişimi yapılır. Embolizasyon için kullanılacak materyal konusu da benzer şekilde tartışmalıdır. Embolizasyon için kullanılan çeşitli ajanlar; jelatin sponge, n-bütül siyanoakrilat, sferik ve non-sferik partiküller, alkol, fibrin, glue ve koillerdir.

Proksimalden uygulanan koil embolizasyonu intraparankimal şantların açılmasına neden olabileceğinden tercih edilmemelidir. Embolizasyon planı cerrahi planına göre yapılmalıdır (2, 91, 92).

Cerrahi sonrası kalan karaciğer volümü en az cerrahi öncesi total karaciğer volümünün %25' i olmalıdır. Bu yüzde kronik karaciğer hastalığı olan ya da KT almış hastalarda %40 olarak önerilmektedir. PVE; cerrahi rezeksiyon için tek kontrendikasyonu cerrahi sonrası yetersiz karaciğer volümüne sahip olacağı düşünülen ve bu nedenle cerrahi yapılamayan tüm olgulara uygulanabilir. (2, 93, 94, 95, 96).

İşlem sonrası gelişebilecek hipertrofi miktarı hastanın işlem öncesi sahip olduğu total karaciğer volümü ile doğru orantılıdır. Hastanın öncesinde aldığı KT, PVE'nin etkisini değiştirebilir. Platin bazlı kemoterapötikler sinüsoidlerde dilatasyona neden olarak "mavi karaciğer" oluşumuna ve oluşabilecek hipertrofi miktarının azalmasına yol açarlar (2, 97, 98).

PVE hastalar tarafından iyi tolere edilir. 1-2 günlük hospitalizasyon genellikle yeterli olmaktadır. Yetersiz embolizasyon veya portal venin komplet embolizasyonu, hemoperitonium, hemobilia gelişebilecek komplikasyonlardır (2).

2.2.3.2. Hepatik Arteriyel İnfüzyon

Hepatik arterden kemoterapötik infüzyonu hedef dokuda sistemik KT' nin sağlayamadığı yüksek konsantrasyonun sağlanabilmesi ve sistemik toksisitenin görülmemesi nedeniyle sıklıkla kullanılan bir lokal tedavi yöntemidir. Normal karaciğer parankimi hepatic arter ve portal venden sağlanan kanla dual olarak kanlanmaktadır. Makroskopik hepatic tümörlerin çoğu ise hepatic arterden

kanlanmaktadır. Selektif olarak yüksek doz KT' in hepatic artere uygulanması hepatic parankime ve tüm vücuda oranla metastazlarda KT' in daha yüksek konsantrasyona ulaşmasına, terapötik indeksinin artmasına neden olur. Hepatic arteriyel infüzyonu sistemik kemoterapi ile kıyaslayan pek çok randomize çalışma, HAI' na olan tedavi yanıtının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

HAI 2 haftada bir tekrar edilmektedir. Bu nedenle kalıcı bir aksese gerek duyulmaktadır. Bu amaçla uygulamada en sık kullanılan metod cerrahi yolla hepatic artere yerleştirilen kateter, kateter ile kombine bir şekilde çalışan ve cilt altına yerleştirilen kemoterapötik infüzyonunu sağlayan pompadır. Gastroduodenal arter bir belirleyici olarak kullanılmak suretiyle kateterin ucu, kateter non-okluziv olacak şekilde hepatic arter içerisine yerleştirilir. Kimyasal kolesistiti engellemek için rutin olarak kolesistektomi prosedüre eklenmektedir. Ardından kateter yerleşim yeri distalinde kalan ve gastrointestinal sistem (GIS) kanlanmasını sağlayan diğer küçük dalların ligasyonu yapılır.

HAI' nin erken postoperatif komplikasyonları arasında; hepatic arter trombozu, pompanın yerleştirildiği lokalizasyonda enfeksiyon ve hematoma gelişimi, gastrik ve duodenal dallara yanlışlıkla kemotöropatik infüzyonu yer alır. Sık görülen geç komplikasyonlar; hepatic ve biliyer kemotoksitedir. Nadir olmakla birlikte %10-25 hastada irreversibl kimyasal sklerozan kolanjite bağlı bilirubin seviyelerinde yükselme gözlemlenebilir.

Hepatic arter embolizasyonu tek başına ya da KT ile birlikte uygulandığında, özellikle NET, melanoma ve adrenal tümörlere bağlı

hipervasküler karakterdeki karaciğer metastazlarında palyatif bir tedavi seçeneğidir (2, 24).

2.2.3.3. Transarteriyel Kemoembolizasyon

Kemoembolizasyon, intraarteriyel kemoterapi ile arteriyel embolizasyonun kombinasyonundan yani lokal kemoterapi ve lokal iskemi kombinasyonundan oluşmaktadır. Transarteriyel kemoembolizasyon ilk olarak karaciğer tümörlerinin tedavisinde tanımlanmıştır (2, 99).

Metastatik karaciğer hastalığında tümör yükü genellikle tümör büyümesindeki moleküler yolakların ve anjiyogenezinin inhibisyonunu amaçlayan sistemik tedaviler ile azaltılmaya çalışılır. Sitotoksik ajanların hepatik arterden verilmesi, hepatik parankim kanlanmasının %30 arteriyel, %70 portal yolla ve metastazların kanlanmasının neredeyse %100 arteriyel yolla olması nedeniyle, intravenöz yolla verilmesinden daha etkili olmaktadır (2, 100, 101).

Lokal ablasyon tedavisi ya da komorbiditeleri nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanamayan, yeterli karaciğer rezervi ve 3 aydan uzun süre yaşam beklentisi olan, vasküler invazyonu bulunmayan, metastatik karaciğer hastalıklı olgular TAKE endikasyon grubunu oluşturmaktadır. Bilirubin seviyesinin 3 mg/dl' nin üstünde olması, albümin seviyesinin 3 gr/dl' nin altında olması, TAKE' nin kontrendikasyonlarıdır. Bilier obstrüksiyonu bulunan olgular bilier nekroz açısından ve Oddi yetmezliği olan hastalar hepatik abse gelişimi açısından risk grubundadır (2).

İşlem öncesi hidrasyon, antiemetikler, tümör yükü fazla olan hastalarda kortikosteroidler, bilier anomalileri olan hastalarda hepatik abse gelişimini engellemek amacıyla profilaktik antibiyotikler uygulanır (2,102).

Seldinger tekniğiyle femoral arterden giriş yapılarak konvansiyonal anjiyografi ile selektif çölyak ve süperior mezenterik arter anjiyografileri yapılır. Çölyak trunkus ve dalları, gastroduodenal arter çıkış noktası ve tümörü besleyen arter görüntülenir.

Tümörü besleyen segmental, subsegmental hepatik arter dallarına kateter aracılığıyla lipiodol + kemoterapötik ajan karışımı verilerek kemoembolizasyon gerçekleştirilir (103). En sık kullanılan kemoterapötikler Sisplatin, Mitomisin C ve Doksorubisin 'dir.

Hastaları 2/3' ünde TAKE sonrası bulantı, sarılık, ateş, karaciğer enzimlerinde yükselme ile karakterize postembolizasyon sendromu gelişir. Safra yollarında hasar gelişimi, arteriyel kanlanması nedeniyle en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir.

Karaciğer yetmezliği, hepatik abse gelişimi, hedef organ dışı embolizasyon ve buna bağlı iskemi nadiren gelişen komplikasyonlardır (2, 104).

TAKE non-kolorektal tümörlerin karaciğer metastazlarında sıkça kullanılan bir yöntemdir. Özellikle malign melanoma, meme kanseri ve NET 'lerin karaciğer metastazlarının tedavisinde önemli bir yere sahiptir (2).

2.2.3.4 Radyoembolizasyon

Transarteriyel radyoembolizasyon özellikle sistemik terapilerle kombine edildiğinde metastatik karaciğer hastalığı olan olgularda oldukça etkili bir yöntemdir (2).

Eksternal radyoterapi, diffüz hepatik metastatik hastalıklı olgularda sağkalımı uzatmamaktadır. Bu durum karaciğerin tümörosidal etki için gerekli radyasyon dozuna olan düşük toleransından kaynaklanmaktadır. Normal karaciğer parankim hasarı gelişmemesi için kullanılabilir maksimum doz 31 Gy' dır. Tümör dokusunun haraplanabilmesi için gerekli radyasyon dozu ise 70 Gy' dır. Aradaki bu farklılık lokal radyoterapi gerekliliğini doğurmaktadır (105, 106, 107).

Radyoembolizasyon, transarteriyel kemoembolizasyona benzer bir tedavi yöntemi olmakla beraber kemoterapötik ajanlar yerine radyasyon yüklü parçacıklar kullanılır. Bu amaçla en sık kullanılan parçacık Yttrium-90'dır. İki çeşit radyoaktif mikroküre bulunmaktadır. Bunlar Yttrium 90 parçacığına resin ya da cam eklenmesiyle elde edilmekle birlikte temelde aynıdır. Yarılanma süresi 64,2 saattir (2, 108).

İşlem iki ayrı aşamadan oluşur: ilk basamak; embolik parçacıkların taşıyıcı olarak enjeksiyonu ve ikinci basamak radyasyonun bu embolik taşıyıcılar aracılığı ile uygulanmasıdır. 1. seans radyoembolizasyondan önce anjiyografi yapılarak vasküler anatomi ortaya konulur ve Tc-99m işaretli makroagrega albumin (MAA) hepatik arterden injekte edilerek sintigrafik tarama yapılır. Akciğerin tek uygulamada tolere edebileceği maksimum radyasyon dozu 30Gy' dır. Bu nedenle hepatopulmoner şant fraksiyonu belli bir eşiği aştığında

radyoembolizasyon kontrendike hale gelmektedir. Radyasyon, uygulandığı dokuda tümör tipinden bağımsız olarak nekroza sebep olur (2, 108).

Radyoembolizasyonun endikasyonları, kontrendikasyonları ve komplikasyonları genel olarak kemoembolizasyon ile benzerdir. Ancak radyoembolizasyonun toksisitesi kemoembolizasyona göre daha düşüktür (109, 110).

Radyasyona bağlı gelişen pnomoni, pankreatit, GİS ülserleri, portal hipertansiyon, kolesistit, safra yolları hasarı radyoembolizasyona ikincil oluşan özgül komplikasyonlardır (2).

TAKE ile benzer şekilde intraarteriyel radyoembolizasyon, non-kolorektal tümörlerin karaciğer metastazlarında, özellikle malign melanoma, meme kanseri ve NET'lerin karaciğer metastazlarının tedavisinde önemli bir yere sahiptir (2).

2.2.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

2.2.4.1. Sistemik Kemoterapi

Sistemik kemoterapi metastatik karaciğer hastalığında kullanılabilecek bir tedavi yöntemidir. Neoadjuvan ve adjuvan olmak üzere iki şekilde uygulanır. Neoadjuvan kemoterapide temel amaç rezektabl olmayan kitlelerin boyutunu küçülterek cerrahi uygulanabilir hale getirmek ve hastanın progresyonsuz sağkalımını uzatmaktır. Kullanılan kemoterapötiklerin hepatotoksik etkileri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır. Önerilen maksimum süre 3-4 aydır. Adjuvan kemoterapi ise rezidüel mikroskopik kitleyi ortadan kaldırmak amacıyla uygulanır. Sistemik kemoterapötik ajan seçimi ve seçilen ajanın ne kadar etkili olacağı tümörün türüne bağlıdır (24, 86). İzole

karaciğer metastazları bulunan metastatik kanserli olgularda sistemik kemoterapinin de dahil edildiği çoklu terapilerin sağkalımı %20-40 oranında arttırdığı bildirilmiştir (111).

Metastatik NET' lerde sistemik KT etkisi sınırlı da olsa bulunmaktadır. Doksorubisin ve streptozosin kombinasyonu karaciğere metastatik adacık hücreli tümörlerde % 69' a varan fayda sağlamaktadır. Ancak toksisite ve tedavi yanıtının geç ortaya çıkması tedavinin kullanımını sınırlandırmaktadır. Bir somatostatin analogu olan oktreotid karaciğere metastatik hastalık semptomlarını belirgin bir şekilde azaltmaktadır ancak sağkalım üzerine etkisi bulunmamaktadır (24).

2.2.4.2. Transplantasyon

Ortotopik karaciğer transplantasyonu, alıcının hastalıklı karaciğerinin çıkarılmasını takiben yerine vericiden alınan karaciğerin nakledilmesi anlamına gelir.

Günümüzde yaygın olarak uygulanan ortotopik transplantasyondur (112-114).

Ortotopik ke transplantasyonunun karaciğer metastazlarında ki rolü, transplantasyon sonrası rejeksiyonu engellemek amaçlı immünsuprese ajanlar verilen hastada, rekürren hastalık riski nedeniyle sınırlıdır (24).

Transplantasyon yalnızca metastatik NET' lerde bir tedavi seçeneği olabilmektedir. Postoperatif mortalitenin halen oldukça yüksek olması ve donör bulmadaki zorluklar nedeniyle herhangi bir metastatik hastalıkta kullanımı yaygın değildir (24).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2007-Haziran 2013 tarihleri arasında, Genel Cerrahi ve Medikal Onkoloji birimleri tarafından; lezyonların yaygınlığı, lokalizasyonları (bilobar tutulum, multifokal yerleşim, majör vasküler yapılar-biliyer yapı komşulukları) , cerrahi sonrası yetersiz tahmini karaciğer volümü, eşlik eden komorbiditeler, genel anestezinin kontrendike olması gibi nedenlerle tedavi seçeneği olarak cerrahi rezeksiyonun uygulanamadığı hepatik non-kolorektal metastazı bulunan ve bölümümüze radyofrekans ablasyonu için yönlendirilen 17'si (%60,7) kadın ve 11'i (%39,3) erkek, toplam 28 olgu çalışmaya katıldı. Olgu yaşları 38-79 arasında değişmekte olup ortalama yaş 56,3 idi. Olguların 8'i (%28,6) meme kanseri, 4'ü (%14,3) mide kanseri, 4'ü (%14,3) NET, 2'si (%7) malign mezenkimal tümör, 1'i (%3,5) GİST, 1'i (%3,5), özefagus kanseri, 1'i (%3,5) akciğer kanseri, 1'i (%3,5) prostat kanseri, 1'i (%3,5) malign melanoma, 1'i (%3,5) larenks kanseri, 1'i (%3,5) mesane kanseri, 1'i (%3,5) over kanseri, 1'i (%3,5)adrenokortikal kanser, 1'i (%3,5) pankreatik duktal kanser karaciğer metastazlarına sahipti. Başta diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği olmak üzere 6 (%21,4) hastada eşlik eden komorbidite mevcuttu (Tablo 1).

Olguların 12'sinde (%42,9) lenf nodu, kemik, beyin, akciğer, adrenal bez, yumuşak doku, periton, mide, ince barsak, kolon gibi ekstrahepatik metastazlar bulunmaktaydı. 25 olgu (%89,3) RFA prosedürü öncesi primer tümöründen opere edilmiş olup (7 hastada unilateral mastektomi, 4 hastada total ve 1 hastada subtotal gastrektomi, 3 hastada Whipple operasyonu, 1 hastada özofajektomi, 1

hastada sistoprostatektomi, 1 hastada histerektomi + bilateral ooferektomi, 1 hastada larenjektomi, 1 hastada adrenelektomi, 4 hastada primer tümörün ekzisyonu, 1 hastada prostatektomi), 3 hastada (%10,7) yalnızca KT verilmişti.

Tablo 1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	n=28
Yaş (yıl)	56,3±9,8
Yaş Aralığı (yıl)	38-79
Cinsiyet	
Erkek	11 (%39,3)
Kadın	17 (%60,7)
Tanı	
Meme Ca	8 (%28,6)
Mide Ca	4 (%14,3)
NET	4 (%14,3)
Diğer	12 (%42,8)
Komorbidite	
Yok	22 (%78,6)
Var	6 (%21,4)
Ekstrahepatik Metastaz	
Metastaz Yok	12 (%42,9)
Metastaz Var	16 (%57,1)
Primer Tümör Operasyon Durumu	
Opere Edilmedi	3 (%10,7)
Opere Edildi	25 (%89,3)
Ek Tedavi (KT, RT, HT, Radyoembolizasyon)	
Almadı	7 (%25,0)
Aldı	21 (%75,0)
Metastazektomi	
Yok	25 (%89,3)
Var	3 (%10,7)

Bölümümüze yönlendirilen olguların öncelikle RF ablasyonu için uygunluğu değerlendirildi. Planlama aşamasında ultrasonografi ile lezyonların sonografik olarak yerleri, sayıları, komşulukları, ulaşılabilirlikleri ve uygun iğne giriş yeri belirlendi. BT ya da MRG işlem öncesi hastalığın evrelendirilmesinde ve karaciğerdeki lezyonların özelliklerinin (lokalizasyon, sayı, boyut) belirlenmesinde kullanıldı. Görüntüleme çalışmaları sonucunda, işlem için uygun olan olgulardan tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kanama parametreleri ve hepatit belirteçleri istendi. Trombosit sayısı 50000/mm³' ün altında ve International Normalised Ratio değeri (INR) 1.25' in üstünde olan olgular çalışma dışı bırakıldı. 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.

Çalışmamıza dahil edilen 28 olguda, toplam 101 lezyonun 6' sına (%5,9) metastazektomi, 95'ine (%94,1) RF ablasyonu yapıldı. İlk geliş anında olguların 10' unda (%35,7) tek lezyon, 18'inde (%64,3) birden fazla lezyon izlendi. İlk uygulamada toplam 65 lezyon tedavi edildi. Olguların RFA yapılan lezyon sayıları 1-6 adet olup müdahale edilen ortalama lezyon sayısı 2,3' tü (ortanca: 2). Lezyon çapları 0,9-5,2 cm arasında değişmekteydi (ortalama: 2,4 cm; <4cm n=24; >4cm n=4). İşlemlerin tamamı US kılavuzluğunda 3,5 MHz prob kullanılarak uygulandı (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların Klinik Özellikleri – Lezyon Özellikleri

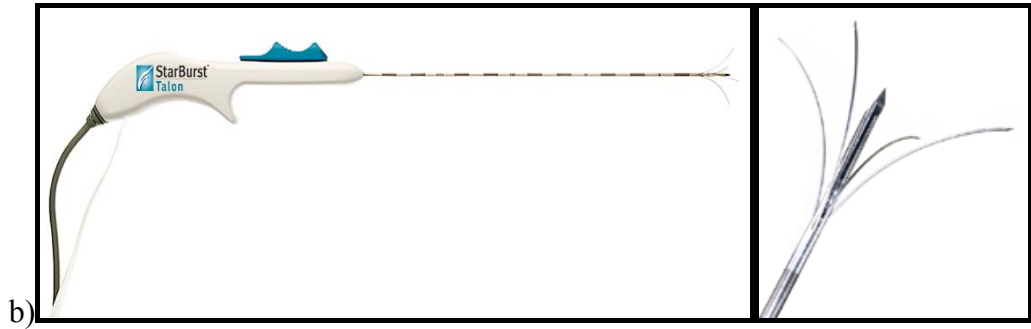
Değişkenler	n=28
Toplam Lezyon Sayısı	101 (100)
RFA Yapılan	95(94,05)
Metastazektomi	6 (5,9)
RFA Yapılan Lezyonlar	
Primer	65 (64,3)
Rezidü- Rekürrens	30 (29,7)
RFA Seans Sayısı	41 (100)
RFA	28 (68,2)
ReRFA	13 (31,7)
Lezyon Sayısı	2 (1-6)
Tek lezyon	10 (%35,7)
Birden Fazla	18 (%64,3)
En Büyük Lezyon Boyutu (cm)	2,2 (0,9-5,2)
<4 cm	24 (%85,7)
≥4 cm	4 (%14,3)
% 5 konsantrasyonda dekstroz uygulaması	
Kullanıldı	22 (%78,6)
Kullanılmadı	6 (%21,4)
Uygulama Şekli	
İntraoperatif	1 (%3,6)
Perkutan	26 (%92,9)
İntraoperatif+Perkutan	1 (%3,6)
Takip Modalitesi	
BT	3 (% 10,7)
MR	15 (%53,6)
BT+ MR	10 (%35,7)

İşlemler Ultrasonografi Ünitesi'nde, 8 saatlik açlık sonrasında, rutin cerrahi sterilizasyon kurallarına uyularak, anestezi doktorları tarafından uygulanan sedoanaljezi altında, lezyonun lokalizasyonuna göre hastaya supin ya da supin oblik pozisyon verilerek yapıldı.

Ablasyon işlemine başlarken sedoanaljezi uygulandı. İntravenöz yolla 1-3 mg/kg propofol ve 1 mg dormicum verilerek olgu, spontan solunumun olduğu derin uyku durumuna getirildi. Büyük ya da çok sayıda lezyon varlığında uzun süren işlemler sırasında propofole idame dozunda devam edildi. İşlem sırasında anestezi ekibi tarafından elektrokardiyografi, tansiyon, nabız ve oksijen monitorizasyonu yapıldı.

Ablasyon işlemi için RITA Starburst Talon (RITA Medical Systems, Angiodynamics Inc.) termal ablasyon elektrodu ve RITA model 1500X jeneratör kullanıldı. RITA Starburst Talon cihazının (Şekil 13) 14 G çapında, 15cm ve 25 cm uzunluğunda 2 probu mevcuttur (115). Bizim çalışmamızda bu problemlerin 15 cm uzunluğunda olanları tercih edildi. Bu elektrotta 4 aktif iğne elektrod ve 1 aktif trokar ucu bulunmaktadır. Her iğne ucunda bulunan ısı algılayıcıları ile dokunun ulaştığı sıcaklık monitorize edilir. Trokarın üzerinde, istenilen ablasyon boyutuna göre iğnelerin açılmasını sağlayan 1 cm' den 4 cm' e kadar derecelendirilmiş ayarlama düğmesi mevcuttur. İğnelerin hepsi tamamen açıldığında 'Noel ağacı' benzeri görünüm ortaya çıkar. 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.).



Şekil 13. a) RITA Model 1500X RF jeneratörü, b) StarBurst Talon RFA elektrodu.

Radyofrekans ablasyon sırasında alternatif elektrik akım oluşacağından, işlem öncesi her iki uyluk ön yüzüne topraklama paletleri bağlandı.

Ablasyonun etkin ve güvenli olması için, 1cm çapında peritümöral sağlam dokuda da nekroz oluşturularak güvenli tedavi sınırı sağlanması amacıyla lezyona kaç kez girişim yapılması gerektiği ve halkasal ablasyon alanlarının kesişme miktarları hesaba katılarak işleme başlandı.

Ultrasonografi kılavuzluğunda dikkatli bir şekilde ilerletilen ablasyon elektrodunun ucu lezyonun içerisine uygun pozisyonda yerleştirildikten sonra

trokar içerisine yerleşmiş olan iğneler lezyon ve 1 cm çapında komşu sağlam parankimi kapsayacak şekilde açılarak işlem gerçekleştirildi. Merkezde ve etrafındaki dört farklı kadranda yer alan elektrotlar olmak üzere toplam 5 elektrodun ucunda doku sıcaklığını ölçen ısı algılayıcıları sayesinde ablasyon sırasında doku sıcaklığı monitorizasyonu sağlanarak işlemin kontrollü bir şekilde yapılmasına özen gösterildi.

6 olguda 7 seansta, karaciğer kubbesinde ya da subkapsüler alanda, diafragma, mide, duodenum, kolon ve böbrek yakınında yerleşmiş lezyon komşuluklarına, işleme başlamadan önce 18G Chiba iğnesi yardımıyla yeterli miktarda %5 dekstroz solüsyonu verilerek hidrodisseksiyon sağlandı. Böylelikle komşu organların hasarlanma riski azaltılmış oldu (Tablo 2).

Kılavuz görüntüleme yöntemi eşliğinde iğne ucu lezyon içerisinde uygun yere yerleştirilip elektrotlar açıldıktan sonra ablasyona başlandı. Jeneratörün üzerindeki tuşlarla manuel olarak hedef ısı 105 C° olacak şekilde ayarlandı. Trokar ucu ve 4 iğne elektrodu ucundaki ısı algılayıcılarının monitorize ettiği değerlerin tamamı hedef ısıya ulaştığında, etkin ablasyon için önceden hesaplanmış olan süre geri saymaya başladı. Bu süre, RITA StarBurst Talon kullanılan olgularımızda 2 cm ablasyon alanı oluşturmak için 0 dakika (tüm elektrotlar hedef ısıya ulaşılması için gereken süre yeterlidir), 3 cm ablasyon alanı oluşturmak için 5 dakika ve 4 cm ablasyon alanı oluşturmak için 9 dakika olarak belirlendi. Dokunun ısınmasına bağlı oluşan gaz artefaktlarının görüntüyü etkilememesi için önce transdüser daha uzak lezyonlara, daha sonra ise yüzeye yakın lezyonlara RFA uygulandı.

Ayrıca jeneratör üzerinde bulunan empedansa ait çizelge (efficiency) de işlem sırasında takip edildi. Dokunun akıma direncini gösteren bu çizelgenin değerleri 1 ile 10 arasında değişmekteydi. İstenilen değer yani direncin en az, akımın en etkili olduğu değer 10 olarak belirlendi. İşlem sırasında bu değer altına düşüş saptandığında düşük direnç nedeniyle dokunun kömürleşmesini engellemek için manuel olarak hedef ısı azaltıldı. Etkin ve güvenli ablasyon sağlayabilmek için bu kontrol sürekli yapıldı.

İşlem sırasında artan ısı ile birlikte dokularda açığa çıkan nitrojenin, ultrasonografide hiperekojen hava kabarcıkları şeklinde görülmesi takip edilerek oluşan görünümün primer lezyon çapından daha geniş olmasına dikkat edildi. Ablasyon süresi tamamlandıktan sonra tümör ekimi riskini ortadan kaldırmak için trokar, trasesi boyunca 50W güçle hedef ısı 50 C° olacak şekilde 1 cm aralıklarla ablasyon yapılarak geri çekildi.

İşlemden hemen sonra ultrasonografi kontrolü yapılarak olası erken komplikasyon varlığı araştırıldı. Sedoanaljezi sonlandırılarak olgu, yattığı kliniğe gönderildi.

İntraoperatif olarak uygulanan tedavide ise ameliyathane koşullarında, genel anestezi altında, genel cerrahi ekibi ile birlikte aynı işlemler uygulandı.

Toplam 41 seans RFA işleminin 2 seansı intraoperatif, 39 seansı ise perkütan yaklaşımla gerçekleştirildi. 26 hastada işlem perkutan (%92,6), 1 hastada (%3,6) intraoperatif, 1 hastada (%3,6) perkutan ve intraoperatif olarak uygulandı (Tablo 2).

İşlemden bir gün sonra olası komplikasyonlar açısından olgulara ultrasonografi kontrolü yapıldıktan sonra ek bir problem saptanmadı ise olguların taburculuğu sağlandı.

Ablasyon sonrası 1. ay kontrolünde olgulara kontrastlı, üç fazlı dinamik karaciğer BT (Light Speed VCT, GE Medical Systems, ABD) ya da dinamik karaciğer MRG ve difüzyon MRG incelemeleri (1,5T, Signa Excite II, GE Medical Systems, ABD) yapıldı. Olguların 3' ü(%10,7) BT, 15' i MR(%53,6), 10' u (%35,7) ise BT ve MR ile takip edildi (Tablo 2).

Bilgisayarlı tomografide lezyonda total ablasyon sağlandığını saptamak için temel olarak üç ölçüt göz önünde bulunduruldu: 1) tümör etrafında ya da içinde erken ve özellikle geç faz (portal faz ya da 5.dakika) görüntülerde kontrast tutulumu saptanmaması, 2) ablasyon alanı sınırlarının düzgün ve keskin olması, 3) ablasyon alanının daha önceki incelemede (baz inceleme) belirlenmiş tümör boyutundan daha geniş olması. Müdahale edilen lezyon alanında işlemde hemen sonra kontrast tutulumu saptanması “rezidü tümör”, tam ablasyon sağlanan RFA alanında tekrar kontrast tutulumu izlenmesi “lokal progresyon” ve diğer alanlarda yeni lezyonların izlenmesi ise “rekürrens” olarak kabul edildi.

Manyetik rezonans görüntüleme de ise ablate edilen lezyon lokalizasyonunda T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens sinyal özelliğinde, T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı görüntüleme de kontrast tutulumu göstermeyen, difüzyon sekansında difüzyon kısıtlamasının izlenmediği ve hücre nekrozuna bağlı yüksek ADC değerlerinin ölçüldüğü, primer lezyondan daha geniş bir alanın saptanması tam ablasyon olarak değerlendirildi.

Olguların 1. ay kontrolünü takiben 6 ay aralıklarla BT ve MRG incelemeleri ile takipleri sürdürüldü. Rezidü, lokal progresyon ya da rekürrens saptanan 19 (%67,9) olguda, toplamda 13 seans reRF yapıldı ve/ veya ek tedavi yöntemleri uygulandı.

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

Nominal değişkenlerin rekürrenssiz ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin rekürrenssiz sağkalım için 3-6-12 aylık, genel sağkalım için 1-3 ve 5 yıllık sağkalım hızları, ortalama yaşam süreleri ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı.

Rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde kesikli sayısal değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı ise Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca, her bir değişkene ilişkin rölatif risk ve %95 güven aralığı hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda rekürrenssiz sağkalım üzerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$

olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi (126).

$p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 28 olgunun Mayıs 2013 tarihine kadar yapılan takip sonuçları göz önünde bulunduruldu. Takip süresi 2-68 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 27,8 aydı (ortanca: 24,5 ay).

Takip sırasında toplam 7 olguda 15 adet RF ablasyonu lokalizasyonunda rezidü alan veyalokal progresyon gösteren lezyon ve 16 adet rekürrens gösteren lezyon olmak üzere toplam 31 lezyona yeniden RF ablasyonu uygulandı. 4 olguya 1 kere, 2 olguya 2 kere, 1 olguya 5 kere tekrar RF ablasyonu yapıldı. Böylelikle 28 seans ilk kez RFA işlemi ve 13 seans reRFA olmak üzere toplam 41 seans RFA gerçekleştirildi (Tablo 3).

RFA işlemi sonrasında ablasyon kontrolü için takipte yapılan ilk görüntüleme, 1. ayda dinamik kontrastlı BT ve/veya dinamik kontrastlı karaciğer ve difüzyon MRG incelemeleri oldu. 18/28 (%64,2) olguda ilk takip incelemesinde tam ablasyon izlendi. 6 aylık aralarla yapılan BT ve MRG takiplerinde çalışma süresi boyunca intrahepatik lokal progresyon ya da rekürrens görülme zamanı 2 ile 68 ay arasında değişmekte olup medyan rekürrens zamanı 4 ay olarak hesaplandı. 19 (%67,9) olguda intrahepatik rezidü-rekürrens gelişmiş olup 16 olguda (%84,2) RFA sonrası ilk 6 ay içerisinde, 3 olguda (%15,7) ise 6 aydan sonra rezidü-rekürrens izlendi. Rezidü-rekürrens saptanan 7/28 (%25) olguda 13 seans reRFA uygulandı (Tablo 3). Takip sonunda 3 olguda (%10,7) rekürrens ya da ekstrahepatik metastazının olmadığı, 7 olguda (%25) ise karaciğerde rekürrensi olmamasına rağmen ekstrahepatik metastazının bulunduğu saptandı. Bu aşamada intrahepatik rekürrens saptanan 11 olguya (%39,2) reRFA

planlandı. 6 olguda (%21,4) ise yaygın hepatik metastaz nedeniyle takip kararı alındı.

21 hasta (%75) işlem öncesi ve/veya sonrasında sistemik kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi gibi ek tedaviler aldı. Takipleri sırasında yaygın intrahepatik metastaz nedeniyle 1 olguda radyoembolizasyon tedaviye eklendi (Tablo 1).

Çalışmamızda toplam 16 olguda (%57,1) karaciğer dışı metastazlar saptandı. Ekstrahepatik metastazın en sık görüldüğü yer lenf nodları olup kemik, adrenal gland, kolon, safra kesesi, akciğer, beyin, periton, ince barsak diğer metastaz görülen organlardı (Tablo 1).

4 olgu (%14,2) dissemine hastalık, 5 olgu (%17,8) ise primer tümör cerrahisi-karaciğer RFA sonrasında genel durum bozukluğu nedeniyle olmak üzere toplam 9 olgu (%32,1) ex oldu (Tablo 3).

Tablo 3. Takip Sonuçları

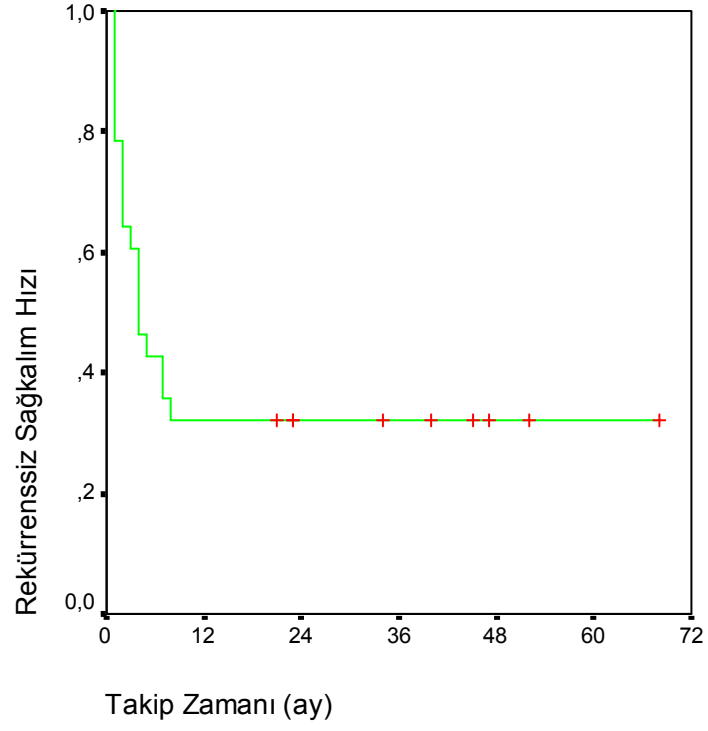
Değişkenler	n=28
Rezidü-Rekürrens [n(%)]	19 (67,9)
İlk 6 ay İçerisinde[n(%)]	16 (84,2)
6 Aydan Sonra[n(%)]	3 (15,7)
Ekstrahepatik Metastaz	16 (57,1)
Exitus [n(%)]	9 (32,1)
Takip Süresi [ortanca(min-maks)]	24,5 (2-68)

min: minimum, maks: maksimum.

İşlem sonrasında 2/28 (%7) olguda RFA alanında abse, 1/28 (%3,5) olguda portal ven trombozu saptandı. Portal ven trombozuna müdahale edilmedi. RFA alanında saptanan abse formasyonları, perkütan drenaj ve iv. antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edildi.

Rekürrenssiz ortalama sağkalım süresi 24 ay, medyan yaşam süresi 4 ay olup %95 güven aralığı 1,93-6,07 arasındaydı. 3 aylık, 6 aylık ve 1 yıllık rekürrenssiz sağkalım oranları sırasıyla, %60,7, %42,9 ve %32,1' di. Yapılan tek değişkenli analiz sonucu rekürrenssiz sağkalım üzerinde, olgu cinsiyeti ($p=0.856$), olgunun primeri ($p=0,119$), ekstrahepatik metastaz bulunup bulunmaması ($p=0,985$), olgunun ek tedavi alıp almaması ($p=0,293$), primer tümöründen opere olup olmaması ($p=0,175$), önceden metastazektomi yapılıp yapılmaması ($p=0,608$), lezyon boyutu ($p=0,131$) ve komorbidite varlığı ($p=0.393$) gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı.

Rekürrenssiz sağkalım hızını etkileyen faktörler lezyon sayısı ($p=0,004$) ve uygulanan seans sayısı ($p=0,047$) idi. Lezyon sayısı arttıkça rekürrenssiz sağkalım süresi azalmaktaydı. Tek lezyonu olanlarda ortalama sağkalım süresi 33,6 ay iken, bu süre lezyon sayısı 1' den fazla olanlarda ortalama 13,3 aya kadar düşmekteydi. Benzer şekilde uygulanan seans sayısının artışı da rekürrenssiz sağkalımı olumsuz etkilemekteydi. Tek RFA seansı uygulanan olgularda ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi 30,8 ay, 1' den fazla seans uygulanan olgularda ise rekürrenssiz sağkalım süresi 3,6 aydı. Gerçekleştirilen seans sayısı arttıkça hastaların rekürrenssiz sağkalım oranları azalmaktaydı (Tablo 4-5, Grafik 1).



Grafik 1. Tüm Olgular İçerisinde Rekürrensiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi

Tablo 4. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Rekürrensiz Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Sağkalım Hızları (%)			Yaşam Süresi	Log-Rank	p-değeri
	3 Aylık	6 Aylık	12 Aylık			
Cinsiyet					0,03	0,856
Erkek	54,5	45,4	36,4	18,8 (6,2-31,4)		
Kadın	64,7	41,2	29,4	22,4 (8,4-36,4)		
Tanı					4,25	0,119
Meme Ca	62,5	37,5	25,0	15,7 (1,2-30,3)		
Mide Ca	25,0	25,0	HY	2,7 (0,0-5,6)		
Diğer	68,7	50,0	43,7	31,4 (15,6-47,2)		
Komorbidite					0,73	0,393
Yok	59,1	40,9	27,3	16,5 (7,4-25,6)		
Var	66,7	50,0	50,0	35,3 (9,2-61,5)		
Ekstrahepatik					0,00	0,985
Metastaz Yok	58,3	41,7	33,3	24,7 (7,3-42,0)		
Metastaz Var	62,5	43,7	31,2	18,5 (7,4-29,6)		
Operasyon Durumu					1,84	0,175
Opere Edilmedi	100,0	100,0	66,7	32,3 (12,1-52,6)		
Opere Edildi	56,0	36,0	28,0	21,2 (2,8-5,2)		
Genel	60,7	42,9	32,1	24,0 (12,8-35,2)	-	-

HY:Hesaplama Yapılamadı.

Tablo 5. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Rekürrensiz Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi– devamı

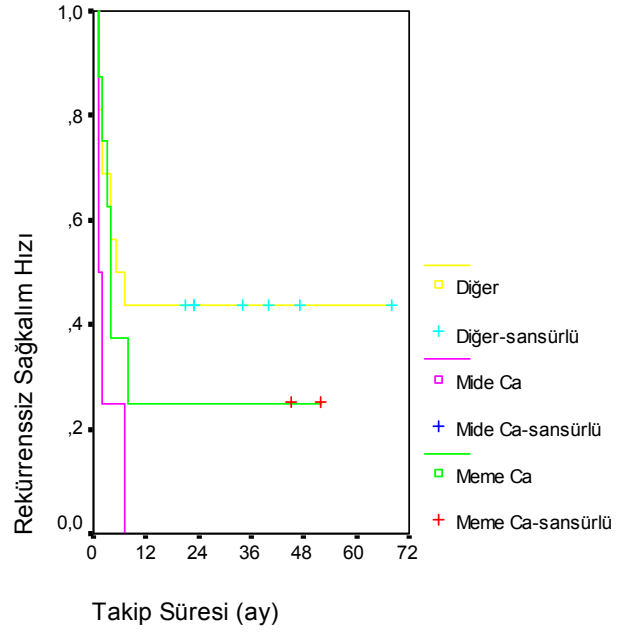
Değişkenler	Sağkalım Hızları (%)			Yaşam Süresi	Log-Rank	p-değeri
	3 Aylık	6 Aylık	12 Aylık			
Ek Tedavi					1,11	0,293
Almadı	85,7	57,1	42,9	31,9 (8,6-55,1)		
Aldı	52,4	38,1	28,6	16,8 (7,3-26,4)		
Metastazektomi					0,26	0,608
Yok	56,0	40,0	32,0	18,6 (9,5-27,6)		
Var	100,0	66,7	33,3	26,7 (0,0-59,7)		
Seans Sayısı					3,96	0,047
Tek Seans	66,7	47,6	42,9	30,8 (17,0-44,6)		
Birden Fazla Seans	42,9	28,6	HY	3,6 (1,7-5,5)		
Lezyon Boyutu					2,28	0,131
<4 cm	66,7	45,8	37,5	27,5 (14,9-40,0)		
≥4 cm	25,0	25,0	HY	3,2 (0,8-5,7)		
Lezyon Sayısı					8,17	0,004
Bir Tane	100,0	80,0	60,0	33,6 (19,6-47,6)		
Birden Fazla	38,9	22,2	16,7	13,3 (2,0-24,6)		

HY:Hesaplama Yapılamadı.

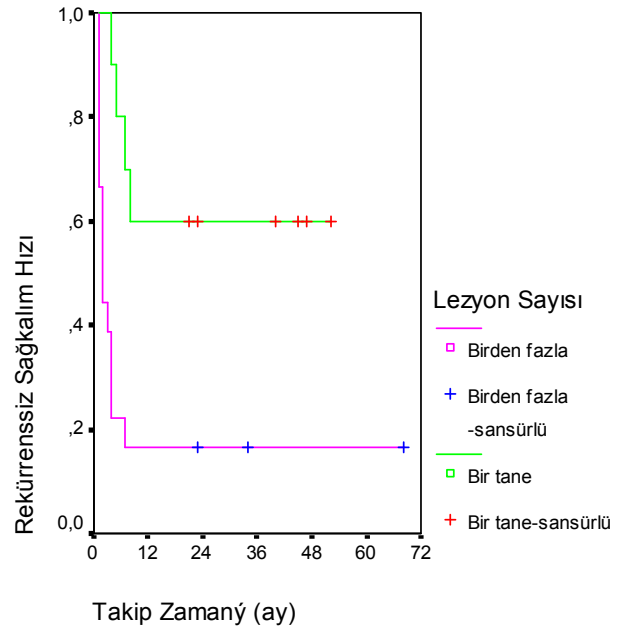
Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda rekürrensiz yaşam üzerinde etkili olan lezyon sayısı ile çoklu değişkenli analizde etkili olabileceği düşünölen primer tümör tanısı, seans sayısı, lezyon boyutu, primer tümörden opere olup olmama gibi olası risk faktörleri birlikte değerlendirildiğinde çoklu değişkenli geriye dönük adımsal elemeli Cox'un Oransal Hazard regresyon yöntemine göre rekürrens üzerinde en fazla belirleyici olan risk faktörlerinin lezyon sayısı, primer tümör tanısı ve primer tümörden opere olmak olduğu göröldü. Lezyon sayısındaki her bir birimlik artış rölatif mortalite riskini 3,926 kat artmaktaydı (%95 güven aralığı: 1,080-14,266, p=0,038). Mide karsinomu tanısına sahip olgularda mortalite riski 5,914 kat artarken (%95 güven aralığı: 1,152-30,368, p=0,033), primer tümöründen opere olan olgularda risk 47,229 kat (%95 güven aralığı: 1.914-1165,577, p=0,018) artmaktaydı (Tablo 6, Grafik 2-3).

Tablo 6. Rekürrensiz Sağkalım Üzerine Etkisi Görölen veya Etkili Olabileceği Düşünölen Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Yöntemiyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Rölatif Risk	%95 Güven Aralığı		p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Meme Ca	2,098	0,696	6,324	0,188
Mide Ca	5,914	1,152	30,368	0,033
Opere Edilen	47,229	1,914	1165,577	0,018
Birden Fazla Seans	2,762	0,949	8,044	0,062
Lezyon Boyutu \geq4 cm	2,777	0,604	12,766	0,189
Birden Fazla Lezyon	3,926	1,080	14,266	0,038



Grafik 2. Tanılara Göre Rekürrensiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri



Grafik 3. Lezyon Sayısına Göre Rekürrensiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri

Genel sağkalım oranları ise 1, 3 ve 5. yıl için sırasıyla %84,8, %63,9 ve %47,9 olarak hesaplandı. Ortalama yaşam beklentisi 46,7 ay olarak bulundu (%95 güven aralığı=35,85-57,46).Yapılan tek değişkenli sağkalım analizi sonucu genel sağkalım üzerinde, olgu cinsiyeti (p=0.805), olgunun primer tanısı (p=0,873), ekstrahepatik metastaz bulunup bulunmaması (p=0,596), olgunun ek tedavi alıp almaması (p=0,640), primer tümöründen opere olup olmaması (p=0,295), önceden metastazektomi yapılıp yapılmaması (p=0,164), lezyon boyutu (p=0,420), uygulanan seans sayısı (p=0,650) ve komorbidite varlığı (p=0.393) gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı.

Genel sağkalım hızını etkileyen tek faktörlezyon sayısı (p=0,008) idi. Lezyon sayısı arttıkça rekürrensiz sağkalıma benzer şekilde genel sağkalım süresi de azalmaktaydı. Tek lezyonu olan olgularda 1 ve 3 yıllık genel sağkalım hızları % 100 olarak görülürken, 1' den fazla lezyonu olan olgularda bu oranlar sırası ile %76,2 ve %43,1 olarak izlenmekteydi.

Uygulanan RFA seansı sayısı rekürrensiz sağkalımı olumsuz yönde etkilemesine karşın bu faktörün genel sağkalım oranları üzerinde etkisi (p=0,650) anlamlı bulunmadı (Tablo 7-8, Grafik 4).

Tablo 7. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Genel Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Sağkalım Hızları (%)			Yaşam Süresi	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Cinsiyet					0,06	0,805
Erkek	80,8	70,7	HY	35,8 (25,1-46,6)		
Kadın	87,4	64,2	48,1	47,7 (35,3-60,2)		
Tanı					0,27	0,873
Meme Ca	87,5	56,2	HY	39,6 (27,7-51,4)		
Mide Ca	100,0	HY	HY	19,0 (13,5-24,5)		
Diğer	80,4	73,0	48,7	47,7 (33,8-61,6)		
Yandaş Hastalık					0,73	0,394
Yok	85,9	58,2	HY	39,5 (30,3-48,7)		
Var	80,0	80,0	80,0	56,0 (35,0-77,0)		
Ekstra Hepatik					0,28	0,596
Metastaz Yok	91,7	42,8	42,8	42,8 (25,4-60,2)		
Metastaz Var	81,2	74,5	HY	42,9 (32,7-53,2)		
Operasyon Durumu					1,09	0,295
Opere Edilmedi	100,0	100,0	HY	HY		
Opere Edildi	82,8	60,1	45,1	44,8 (33,2-56,2)		
Genel	84,8	63,9	47,9	46,7 (35,8-57,5)	-	-

HY:Hesaplama Yapılmadı.

Tablo 8. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Genel Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi – devamı

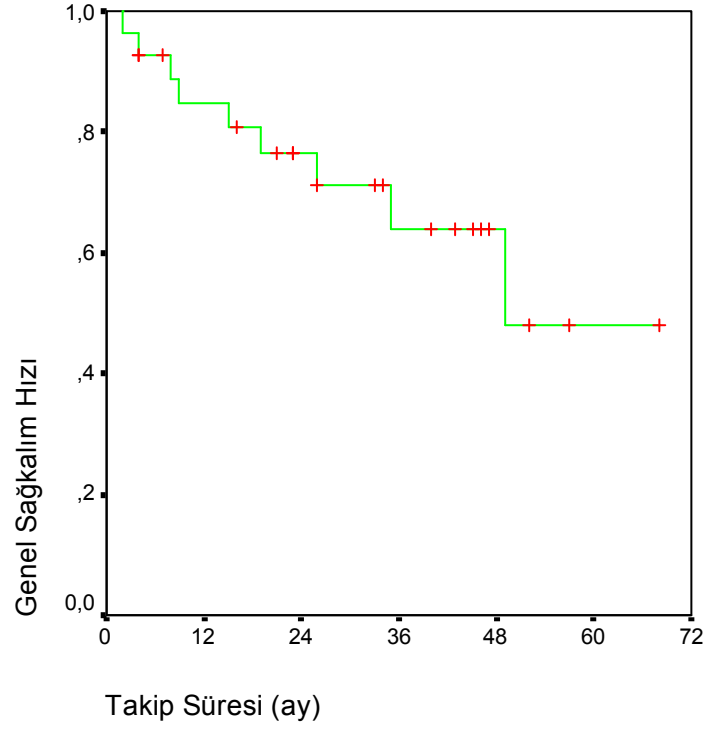
Değişkenler	Sağkalım Hızları (%)			Yaşam Süresi	Log-Rank	p-değeri
	1	3	5			
	Yıllık	Yıllık	Yıllık			
Ek Tedavi					0,22	0,640
Almadı	83,3	41,7	41,7	50,2 (31,9-68,6)		
Aldı	85,1	57,2	HY	40,4 (30,7-50,2)		
Metastazektomi					1,94	0,164
Yok	83,2	59,5	HY	37,2 (29,5-44,8)		
Var	100,0	100,0	100,0	HY		
Seans Sayısı					0,21	0,650
İlk Seans	79,2	61,1	40,7	44,5 (31,7-57,3)		
Birden Fazla Seans	100,0	71,4	HY	45,6 (32,2-59,0)		
Lezyon Boyutu					0,65	0,420
<4 cm	86,8	68,3	51,3	48,5 (37,1-60,0)		
≥4 cm	75,0	37,5	HY	29,2 (13,8-44,7)		
Lezyon Sayısı					7,06	0,008
Bir Tane	100,0	100,0	HY	HY		
Birden Fazla	76,2	43,1	21,5	35,0 (22,2-47,8)		

HY:Hesaplama Yapılamadı.

Genel sağkalım üzerinde yaş, lezyon sayısı, lezyon boyutu, seans sayısı gibi kesikli sayısal değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı ise Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede tüm bu değişkenler içerisinde genel sağkalım üzerinde en fazla etkili olan faktörün lezyon sayısı olduğu görüldü. Lezyon sayısındaki her bir birimlik artış mortalite riskini rölatif olarak 1,512 kat arttırmaktaydı (%95 güven aralığı 1,040-2,199, p=0,030) (Tablo 9).

Tablo 9. Kesikli Sayısal Değişkenlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisinin Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Yöntemiyle İncelenmesi

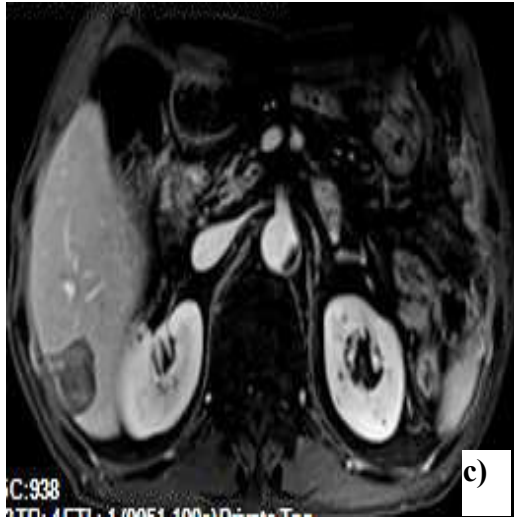
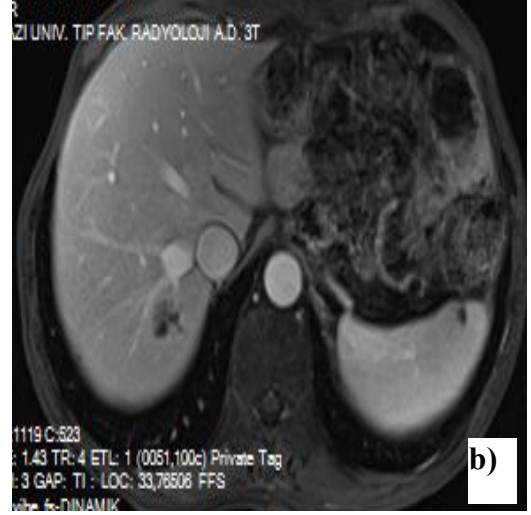
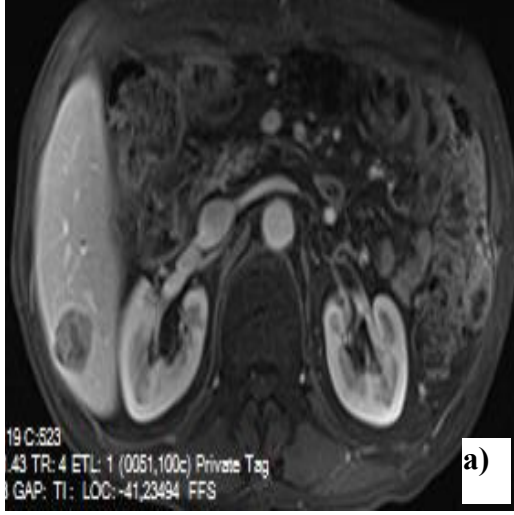
Değişkenler	Rölatif Risk	%95 Güven Aralığı		p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Yaş	0,988	0,916	1,066	0,761
Seans Sayısı	0,630	0,232	1,706	0,363
Lezyon Sayısı	1,512	1,040	2,199	0,030
Lezyon Boyutu	1,020	0,960	1,085	0,520



Grafik 4. Tüm Olgular İçerisinde Genel Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi

OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1.



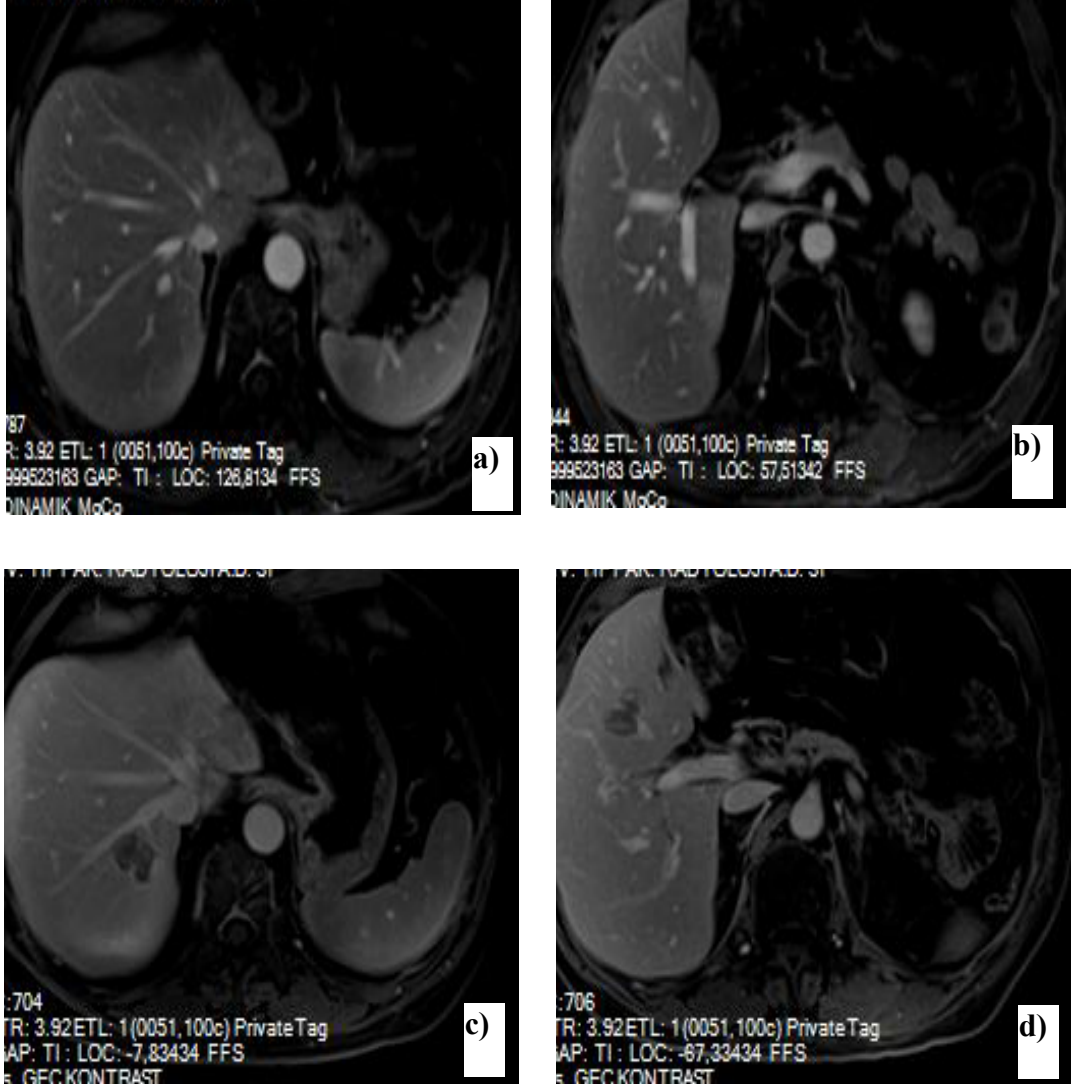
61 yaşında erkek olgu. Mayıs 2007’de mide Ca tanısı alarak opere olan olgunun takiplerinde karaciğer metastazı olması nedeniyle Nisan 2011’ de, karaciğerindeki lezyonlarına RF ablasyonu tedavisi planlandı.

(a, b) İşlem öncesi MRG incelemesinde karaciğer segment 6 ve 7’ de 23x25 mm ve 25x28 mm boyutlarında, postkontrast T1 ağırlıklı serilerde hipovasküler karakterde iki adet lezyon izlendi.

c) Post-RF 6.ay kontrol MRG incelemesinde kontrastlı T1 ağırlıklı serilerde segment 6 lokalizasyonunda yeralan lezyon yerinde geniş RF ablasyon alanı izlendi.

d) Aynı incelemede segment 7 lokalizasyonundaki RF ablasyon alanı inferomedial komşuluğunda rezidü kitle ile uyumlu fokal kontrast tutulumu saptanan alana tekrar RF ablasyon planlandı.

OLGU 2.



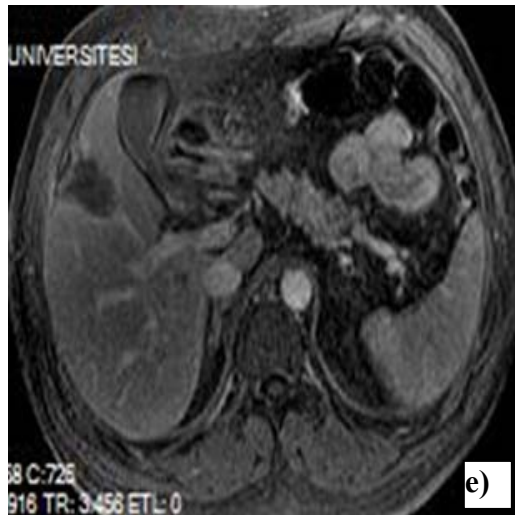
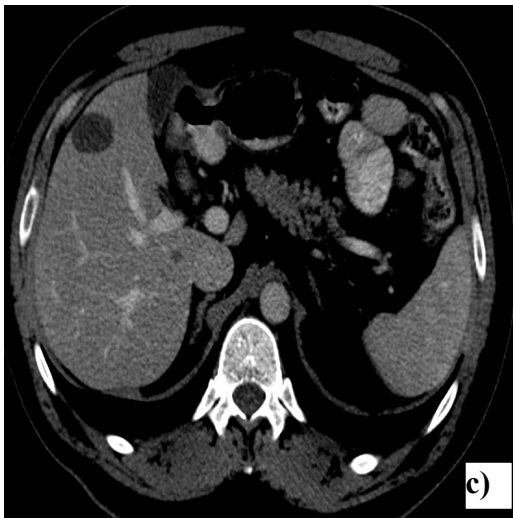
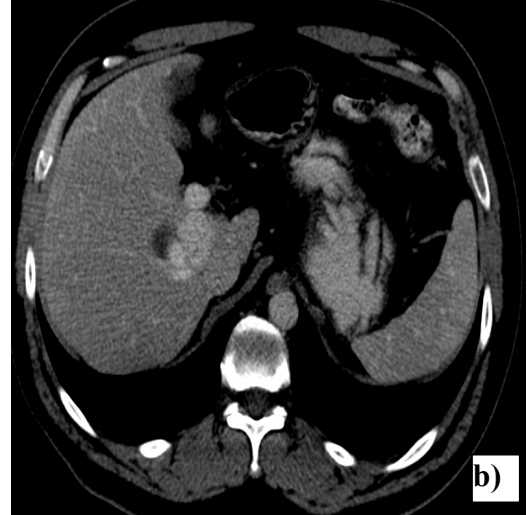
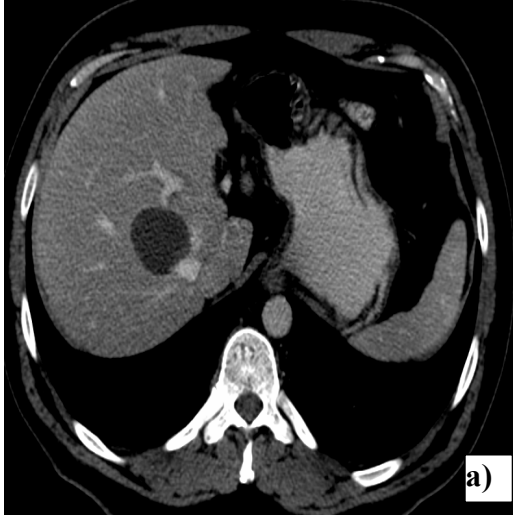
61 yaşında erkek olgu. Mesane Ca tanısı ile sistoprostatektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılan olgunun, eş zamanlı tarama tetkiklerinde, karaciğer segment 3 ve 7 lokalizasyonlarında kitle lezyonları saptanarak olguya RF ablasyon tedavisi planlandı.

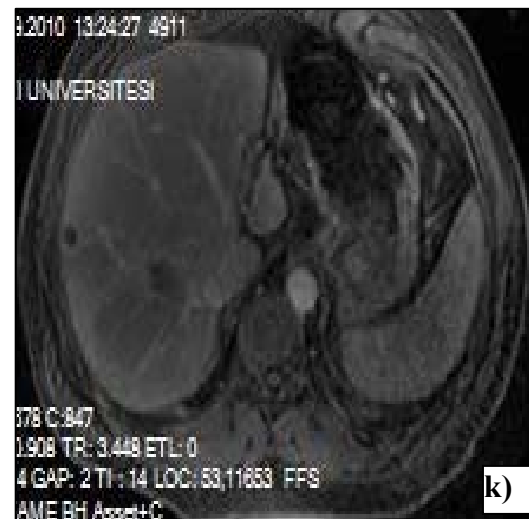
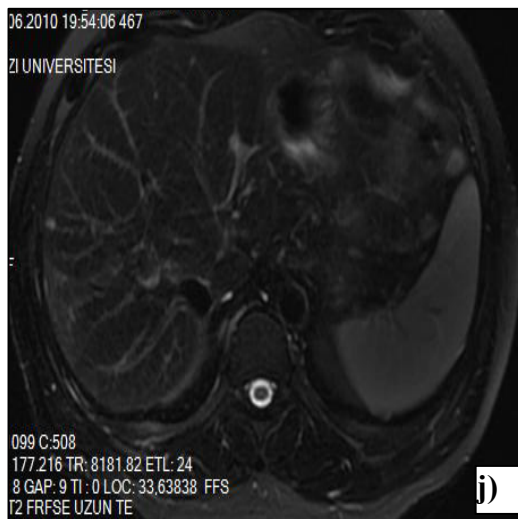
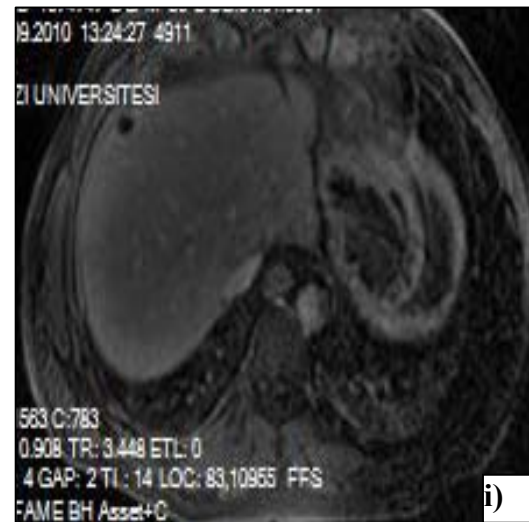
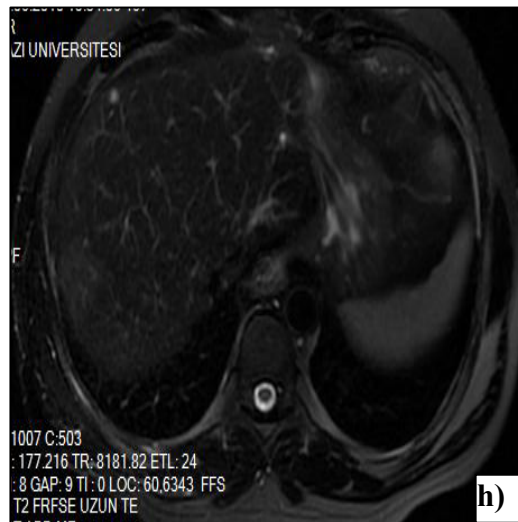
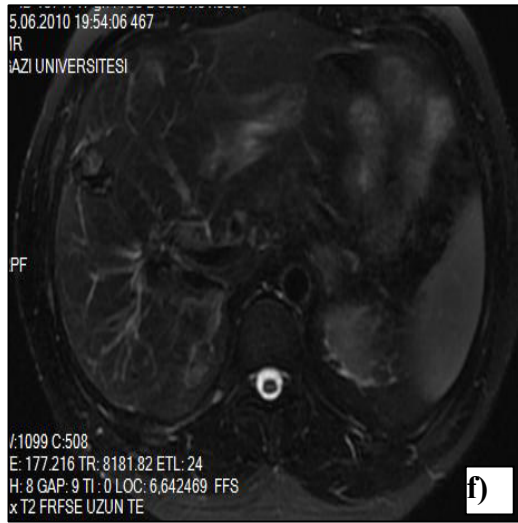
(a, b) İşlem öncesinde yapılan MRG incelemesinde segment 3 lokalizasyonunda 1,5 cm ve segment 7 lokalizasyonunda 1 cm çapında

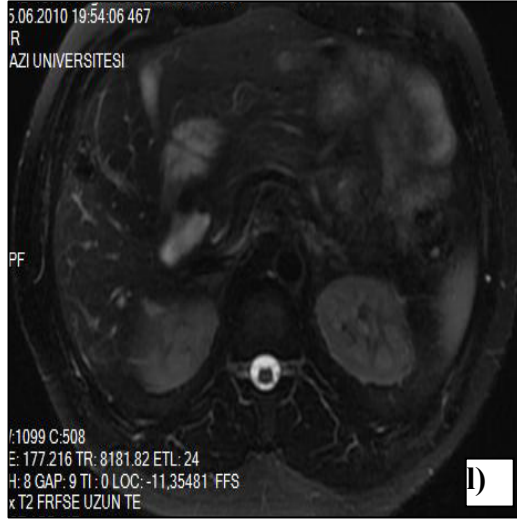
postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde yoğun heterojen patolojik kontrast tutulumu gösteren metastatik kitle lezyonları izlendi.

(c, d) Post-RF 1.ay kontrol MRG incelemesinde; kontrastlı T1 ağırlıklı serilerde rezidü-nüks düşündürür kontrast tutulumu göstermeyen RF ablasyon odaklarına ait geniş RF ablasyon alanları izlendi.

OLGU 3.







53 yaşında erkek olgu. Mezenter kaynaklı GİST nedeniyle opere olan olgunun takiplerinde karaciğer metastazları saptandı.

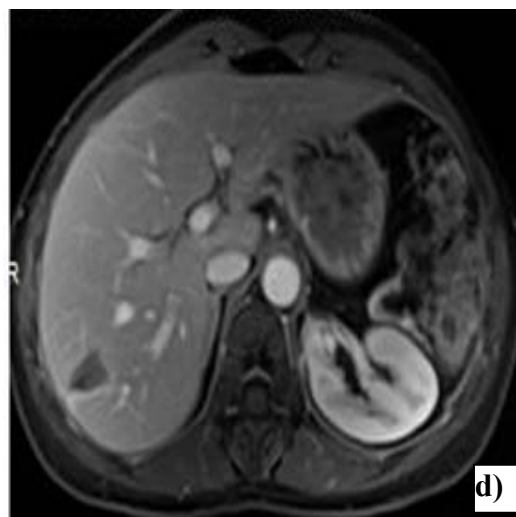
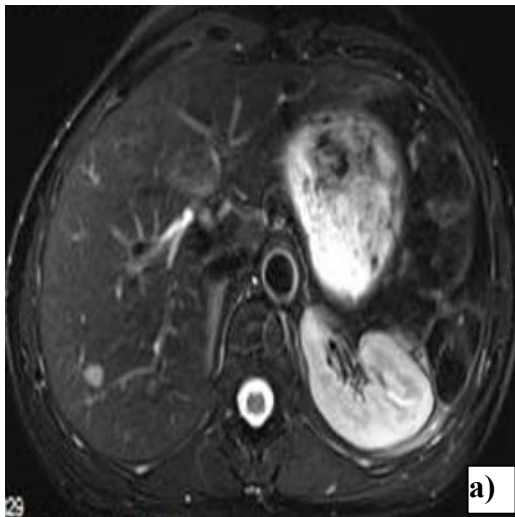
(a-c) Ağustos 2009’da, karaciğer segment 5’ te 2,5 cm, segment 8 de 4 cm ve segment 5-8 bileşkesinde yer alan 3 cm çaplı lezyonlarına RF ablasyon tedavisi uygulandı.

(d, e) 3. ay kontrol kontrastlı MRG incelemesinde segment 5 ve 5-8 bileşkesinde yer alan ablasyon zonlarında rezidü lehine kontrast tutulumu izlenmesi üzerine Ekim 2009’ da 2. seans RF yapıldı.

(f-j, l) 1. yıl takibinde; segment 5-8 bileşkesinde tekrar rezidü ve beraberinde 3 adet milimetrik boyutlu yeni lezyonu saptanan hastaya Ekim 2010’ da 3. Seans RFA tedavisi uygulandı.

(g-k, m) İşlem sonrası, daha sonrasında ve son olarak 4. yıl yapılan kontrastlı MRG kontrollerinde takipte stabil RF ablasyon odaklarına ait kontrast tutulumu göstermeyen hipodens alanlar izlendi.

OLGU 4.



47 yaşında bayan olgu. Pankreas kaynaklı adenokarsinom nedeniyle Whipple operasyonu olan olgunun takiplerinde soliter karaciğer metastazları saptandı.

RF ablasyon planlanan olgunun işlem öncesi yapılan MRG incelemesinde (a, b) karaciğer segment 7 lokalizasyonunda 12x10 mm boyutlarında erken arteriyel fazda yoğun kontrast tutulumu göstererek, geç fazda tamamı ile yıkanmanın izlendiği soliter metastaz izlenmekteydi.

c) 6. ay kontrol kontrastlı MRG incelemesinde ablasyon odağı periferinde girişime sekonder hiperemiye bağlı ince çepersel kontrastlanma izlendi.

1. ve 2. yıl kontrol kontrastlı MRG ve BT incelemelerinde takipte stabil (d, e) RF ablasyon odağına ait hipodens alan izlendi.

5. TARTIŞMA

Karaciğere sınırlı metastatik hastalıkta cerrahi %20-46 arasında değişen genel sağkalım oranları ile ilk tedavi seçeneğidir. Buna karşın rezeksiyon sonrası karaciğer volumünün yetersiz olması nedeniyle yalnızca küçük bir hasta grubu cerrahiden fayda görmektedir (116). Non-kolorektal tümörlerin karaciğer metastazlarında hepatik rezeksiyonun etkinliği, kolorektal tümörlerin hepatik metastazlarındaki etkinliği kadar iyi çalışılmış bir antite değildir.

Mide, pankreas, safra kesesi karsinomları gibi primer gastrointestinal sistem maligniteleri karaciğere sıklıkla metastaz yaparak kısa süre içerisinde karsinomatozis ya da diseminasyon hastalığa neden olur. Bu olguların çok az bir kısmı rezeksiyon adayı olabilmektedir (24).

Ayrıca GİST, melanom, meme tümörleri, renal hücreli karsinomlar, Willm's tümörü gibi diğer maligniteler de soliter karaciğer metastazları ile karşımıza çıkmaktadır (24).

Wolf ve ark.'nın yaptığı 151 vakalılık non-kolorektal tümörlerin hepatik metastazlarından oluşan bir çalışmada rezeksiyon sonrası, Willm's tümörü ve karsinoid tümörlerin 5 yıllık sağkalımını %40, diğer alanlardan olan non-kolorektal metastazlarda rezeksiyon sonrası sağkalımı ise %15 olarak bulmuşlardır. NET' lere bağlı karaciğer metastazı olan seçilmiş bir takım olgular ise; tümör büyümesinin yavaş olması nedeni ile cerrahi rezeksiyon ve hatta sitoredüktif cerrahiden bile fayda görebilmektedirler (28).

Adam ve arkadaşlarının yapmış olduğu karaciğere metastatik non-kolorektal ve nonendokrin tümörü bulunan 1452 olgunun dahil edildiği analizde 5

ve 10 yıllık genel sağkalım oranları; % 36, %23, rekürrensiz sağkalım oranları ise %21 ve %15 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre sağkalımı olumsuz olarak etkileyen faktörler ise; 60 yaş altında olmak, hastalısız geçen sürenin 12 aydan kısa olması, non-meme tümör metastazları, melanom ya da skuamoz histolojik tipler, geniş rezeksiyon yapılması ve eş zamanlı non-hepatik metastazların bulunmasıdır (117). Ekstrahepatik hastalık varlığı, lenf nodu tutulumu, hastalısız geçen sürenin kısa olması, lezyon sayı ve boyutunun fazla olması, bilobar veya multifokal tutulum, rezeksiyon sonrası cerrahi sınırın pozitif olması, satellit lezyon varlığı, yaş ve genel durum bozukluğu cerrahi için kötü prognostik faktörlerdir (118).

Cerrahi tedavi uygulanamayan olgularda diğer bütün tedavi seçenekleri içerisinde antikanser ilaçlar %5 hastada 5 yıla ulaşmayan sağkalım oranı ile genellikle tercih edilen diğer bir yöntemdir. Bu nedenle cerrahi yapılamayan ya da cerrahi tedaviden fayda görmeyen olgularda alternatif bir tedavi arayışı doğmaktadır (116).

RFA seçilmiş olgularda uygulanabilecek ucuz, güvenilir ve cerrahi tedaviye kıyasla daha az invazif bir tedavi metodudur. Cerrahinin uygun olmadığı olgularda lokal tümör tedavisinde uygulanan yöntemler minimal invaziv lokal tedavi yöntemleri ya da ablatif tedaviler olarak adlandırılmakta olup başlıcaları perkütan etanol enjeksiyonu, radyofrekans ve mikrodalga ablasyonları ile kriyoterapidir (119). Bu lokal ablatif tedaviler arasında günümüzde en yaygın kullanılan radyofrekans ablasyonudur.

RF elektrokoterizasyonu özellikle cerrahi prosedürler esnasında hemostazi sağlamak amaçlı 70 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Bu alanda meydana gelen gelişmeler monopolar ve bipolar ablasyon aygıtlarının tasarlanmasına ve dolayısıyla daha geniş volümde doku ablasyonuna (özellikle malign tümörlerde) imkan sağlamıştır (32). RF enerjisinin malignitelerin tedavisinde kullanılması çok yeni bir uygulama değildir. İlk kez Cushing ve Bovie tarafından 1928 yılında intrakranial tümörlerin tedavisinde kullanılmıştır (120). 1980'lerde RF akımlarının ısıya dönüşerek karaciğer dokusunda nekroza yol açtığı gösterilmiştir. Bu yöntemin karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanımı ile ilgili ilk çalışmaların sonuçları ise 1993 yılında Rossi ve McGahan tarafından yayınlanmıştır. 1997 yılında ise bugünün teknolojisini kullanan FDA onaylı RF ablasyonu yöntemi geliştirilmiştir (34, 35). Radyofrekans dalgaları elektrik yüklerine hız kazandırılması ile elde edilen enerji akımlarıdır. Elektromanyetik spektrumdaki diğer dalgalara göre daha uzun dalga boyunda ve daha düşük enerjili olup 50-200 W ve 900 Kilohertz (kHz) altında (300-500 kHz) bir enerji ile dokuda alternatif elektrik alanı yaratırlar. Oluşan bu alternatif elektrik akımına sekonder elektrot çevresindeki dokuda iyonlarda ajitasyon ortaya çıkar. İyonların ajitasyon hareketleri sürtünmeye, sürtünme de ısıya yol açar. Hücre ve dokuların homeostazisi 40 C°' ye kadar olan sıcaklıklarda sağlanabilir iken, doku sıcaklığı 60-100 C°'ye ulaştığında, hücrelerin mitokondri ve sitozom enzimlerinin hasarıyla dokuda protein denatürasyonu, hücre membran bütünlüklerinde kayıp ve sonuç olarak koagülasyon nekrozu ortaya çıkar (46,50, 51, 52, 53, 54, 57).

Yun ve arkadaşları RF ablasyon ile tedavi edilen non-kolorektal orjinli tümörü bulunan (mide, safra yolları, meme, pankreas, böbrek ve deri kaynaklı) 25 hastada 40 metastatik karaciğer lezyonu ile yapmış oldukları retrospektif çalışma ile RFA' nun etkinliğini değerlendirmişlerdir. Ortalama 23,3 ay takip süresi bulunan çalışmada, RFA sonrası ilk kontrolde tam ablasyon oranını %88, rekürrensiz sağkalımı 10,1 ay, genel sağkalımı ise 28,8 ay olarak bulmuşlardır. 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları; %86, %39, %19 olarak bildirilmiştir. Genel ya da rekürrensiz sağkalım üzerine etkili olabilecek herhangi bir faktör belirtilmemiştir (121).

Bizim çalışmamızda ortalama takip süresi 27,8 ay olup ilk kontrolde tam ablasyon oranı %64,2 olarak izlenmiştir. Rekürrensiz sağkalım oranı 24 ay, 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları; %84,8, %63,9 ve %47,9 olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalımı etkileyen en önemli risk faktörü lezyon sayısı olarak bulunmuştur. İlk kontroldeki tam ablasyon oranı Yun ve ark.' larının çalışması ile karşılaştırıldığında dahadüşük olmakla birlikte rekürrensiz ve genel sağkalım oranlarının bizim çalışmamızda daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Kolorektal tümörlere bağlı karaciğer metastazları bulunan seçilmiş bazı olgularda metastazektominin sağkalımı uzattığı bilinmektedir (1). Non-kolorektal tümörlerin karaciğer metastazlarında da genel tedavi yaklaşımı rezeksiyon olup literatürde bu konuda yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır (122 -131). Ancak non-kolorektal tümörlerin karaciğer metastazlarının sahip olduğu farklı biyolojik karakteristikler nedeniyle rezeksiyonun etkinliği özellikle de uzun dönem sonuçları tartışmalı bir konudur (132). RFA tedavisi non-kolorektal tümörlere

bağlı karaciğer metastazlarında rezeksiyon kadar sıklıkla tercih edilen bir yöntem olmamasına karşın çalışmamızda yeralan subgruplar bazında bakıldığında karşımıza bir takım önemli olabilecek sonuçlar çıkmaktadır.

Örneğin meme kanseri metastazlarını ele alırsak; karaciğere sınırlı metastatik meme kanseri oldukça nadirdir. Hepatik yetmezlik bu popülasyondaki majör ölüm nedeni olup metastazektominin tedavideki yeri tartışmalıdır. Literatürde; rezeksiyon sonrası 5 yıllık genel sağkalımın %41 olarak belirtildiği geniş olmayan bazı seriler bulunmaktadır (133). Pocard ve ark' larının yaptığı bir çalışmada karaciğere metastatik meme kanserli olgularda metastazektomi sonrası 3 yıllık genel sağkalımı %71 (134), Elias ve ark' ları ise %50 olarak belirtmişlerdir (133). Genellikle metastatik meme kanseri lokal tedavilere kıyasla kemoterapi gibi tedavi yanıtı çok da yüksek olmayan sistemik yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılır. Lokal/sistemik KT ve metastazektomi birlikteliği tek başına KT' ye oranla daha iyi sonuç vermektedir (135). Sofocleus ve arkadaşları metastatik meme karsinomlu 12 olgudan oluşan prospektif çalışmalarında, olguların metastazlarına toplamda 220 seans RFA uygulamışlardır. Ortalama takip süresi 29,4 ay (3-72 ay) olan çalışmada; rekürrensiz sağkalımı 12 ay, RFA sonrası 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranlarını ise; %70 ve %30 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışma; karaciğere metastatik meme kanserli olgularda sistemik tedavinin öncelikli tedavi yaklaşımı olduğunu savunmakla birlikte; RFA tedavisinin seçilmiş olgularda sistemik tedaviye eklenebilecek faydalı ve güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmektedir (135). Livraghi ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu, metastazlarının tedavisinde RF ablasyon uygulanan 24 karaciğere

metastatik meme kanseri olgusundan oluşan bir çalışmada; RFA' nun lokal tümör kontrolünde (komplet tümör nekrozu), HCC' u bulunan ve RFA uygulanan hastalar ile benzer, hepatik kolorektal metastazı bulunan ve RFA uygulanan hastalardan ise daha iyi sonuçlar verdiği söylenmekte ancak bunun doğrulanabilmesi için daha geniş katılımlı olgu serilerine ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Meloni ve arkadaşlarının yaptığı ve ortalama 73 (43-116,2) ay takip süresine sahip karaciğere metastatik 87 meme kanserli olgunun dahil edildiği geniş vaka serisinde; 1,3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %68, %43 ve %27 olarak tespit edilmiştir. Sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerin; metastaz tanısı konmasına kadar geçen süre ve tümör boyutu (eşik değeri: 2,5 cm) olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma; literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde izole karaciğer metastazı olan ya da karaciğer metastazı yanı sıra stabil ekstrahepatik metastazı bulunan meme kanserli hastalarda RFA' nun başarılı bir tedavi yöntemi olduğunu desteklemektedir (136).

Bizim serimizde 8 meme kanserli olgu mevcut olup takip süremiz 1-51 aydır. Tümünde 4 yıllık takip elde olunamadığından 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Buna göre 1 ve 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %87,5 ve %56,2 olarak, rekürrenssiz sağkalım ise 15,75 ay (1,19-30,31)olarak bulunmuştur. Literatürdeki pek çok yayınlara karşılaştırıldığında oranlarımızın, RFA yapılan çoğu çalışmadan daha yüksek ve rezeksiyon yapılan çalışmalar ile benzer ya da daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Gastrik kanser tüm dünyada kanserden ölüm nedenleri içerisinde 4. sırada yer almaktadır. Bu hasta grubunda hepatik metastazlar mortalitenin en önemli

nedeni olup müdahale edilmediği takdirde sağkalım %0-%10 arasındadır (137). Tedavi seçeneği konusunda fikir birliği bulunmamakla birlikte genel yaklaşım palyatif kemoterapidir. Japon Klinik Onkoloji Grubu' nun 643 karaciğere sınırlı metastazları bulunan gastrik kanserli olguda sistemik kemoterapi etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında 5 yıllık genel sağkalım oranı %1,7 bulunmuştur (138). Kerkar ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları, karaciğer metastazlarına rezeksiyon uygulanan 436 gastrrik kanser olgusundan oluşan literatür derlemesinde, 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %62, %30 ve %26,5 olarak verilmektedir (139). Yun ve ark' nın non-kolorektal karaciğer metastazlarına RFA uyguladıkları çalışmada gastrik kanser metastazlarında genel sağkalım oranları ise 1, 3 ve 5 yıl için %78, %22 ve %0 olarak bulunmuştur. Ortalama sağkalımın 15,1 ay olarak bildirildiği çalışmada araştırmacılar RFA' nun cerrahi rezeksiyon kadar başarılı olmasa da, lokal tümör kontrolünde başarılı sonuçlar verdiğini söylemektedir. Ancak doğası gereği lokal tümör rekürrensi yüksek olan gastrtik kanserlerde RFA' nun tek tedavi seçeneği olarak kullanılmasının etik olmadığı ve mutlaka sistemik tedavilerin de göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (121).

Bizim çalışmamızda yeralan 4 mide kanseri olgusunda ortalama rekürrenssiz sağkalım oranı 2,75 ay bulunmuştur. 3 ve 5. yılda (hastaların kaybedilmesi nedeniyle) takip elde olunamamış olup 1. yılda genel sağkalım oranı %50 olarak izlenmiştir. Tüm olgular dahil edilerek rekürrenssiz sağkalım üzerine etkili faktörler değerlendirildiğinde ise diğer tümörler içerisinde prognozu en kötü olan tümör grubunun başka bir deyişle rekürrenssiz sağkalımı olumsuz etkileyen

faktörlerden biri olarak metastaz orjininin mide tümörü olması bulunmuştur. Bu nedenle literatürle benzer şekilde agresif seyri ve yüksek lokal rekürrens oranları nedeni ile gastrik kanserlerde RFA' nun tek tedavi seçeneği olarak kullanılmasındansa rezeksiyon ya da sistemik tedavilerle kombinasyonunun daha doğru olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda rekürrenssiz sağkalım üzerinde etkili olan diğer faktörler lezyon sayısı ve yapılan RFA seansı sayısı olarak bulunmuştur. Lezyon sayısı arttıkça rekürrenssiz sağkalım süresinin azaldığı görülmüştür. Tek lezyonu olan olgularda ortalama sağkalım süresi 33,6 ay iken, bu süre lezyon sayısı 1' den fazla olanlarda ortalama 13,3 aya kadar düşmektedir. Benzer şekilde uygulanan seans sayısının artışı da rekürrenssiz sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Tek RFA seansı uygulanan olgularda ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi 30,8 ay, 1' den fazla seans uygulanan olgularda ise rekürrenssiz sağkalım süresi 3,6 ay olarak saptanmıştır. Gerçekleştirilen seans sayısı arttıkça hastaların rekürrenssiz sağkalım oranları azalmaktadır. Bu durumun lokal rekürrens eğilimi yüksek olan tümörlerde seans sayısının bununla orantılı olarak artmasından yani; zaten lokal rekürrens süresi kısa olan tümörlerde tam ablasyonun sağlanabilmesi için daha fazla seansa ihtiyaç duyulmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Yapılan 41 RF seansından 2' si intraoperatif, 39' u perkutan yolla gerçekleştirilmiştir. İntraoperatif yaklaşım invaziv olup genel anestezi gerektirir. Genellikle primer tümör cerrahisi ile eş zamanlı uygulanır. Perkütan yaklaşım ile genel anestezi sonucu ortaya çıkabilecek sorunlar olmayacağından, morbidite oranı, hastanede kalış süresi ve işlem sırasında oluşabilecek riskler daha azdır. Bu

nedenle perkutan yaklaşımın laparotomik ve laparoskopik yaklaşımlara göre daha avantajlı olduğu düşünülmektedir. Yaptığımız tek değişkenli analizde RFA' nun uygulanma şeklinin rekürrensiz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı.

Berber ve arkadaşları, 335 olguda 1032 rezektabl olmayan ve bu nedenle laparoskopik olarak RFA tedavisi uygulanan, kolorektal ve non-kolorektal metastatik lezyonla lokal rekürrens üzerine etkisi olan faktörleri karşılaştırmışlardır (140). Çalışmada 480 kolorektal tümör metastazı, 131 HCC, 421 non-kolorektal tümör metastazı bulunmaktadır. Lokal rekürrenslerin %48' nin ilk 6 ayda görüldüğü belirtilmektedir. 1. yılda nöroendokrin tümörlerin %6' sı, non-kolorektal&non-nöroendokrin tümörlerin ise %22' sinde lokal rekürrens izlenmektedir. Lokal tümör kontrolü nöroendokrin tümörlerde en iyi olmakla birlikte sıralama; HCC, non-kolorektal&non-nöroendokrin tümörler, kolorektal tümörler şeklindedir. Lezyon boyutu ele alındığında 5 cm' nin altında oran en kötü ve 3 cm' nin üstünde en iyi olarak bulunmuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada lokal rekürrenslerin %84,2' si ilk 6 ayda, %15, 7' si ise 6 aydan sonra görülmüştür. Bu aşamada intrahepatik rekürrens saptanan 11 olguya (%18,9) reRFA uygulanmış olup, 6 olguda (%21,4) ise yaygın hepatik metastaz nedeniyle takip kararı alınmıştır. Lezyon boyutu rekürrensiz sağkalım üzerine etkisi olabileceği düşünülen diğer faktörlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

NET' lere bağlı karaciğer metastazlarının tedavisi oldukça karmaşıktır. Cerrahi rezeksiyon ancak % 20 hastada mümkün olabildiğinden tedavide

genellikle embolizasyon, radyonüklid tedaviler ve ablatif tedavi seçenekleri uygulanmaktadır (155, 156). 8 ayrı hepatobilier merkezin katılımı ile gerçekleştirilen ve NET karaciğer metastazlarına rezeksiyon uygulanan 332 olgunun dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, 1985-2009 yılları arasında cerrahinin tedavideki etkinliği değerlendirilmiştir. 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları %74 ve %51 olarak bulunmuştur (141). Saxena ve arkadaşlarının, 1990-2009 yılları arasında, NET karaciğer metastazlarına metastazektomi uygulanmış 1496 olgudan oluşan 29 ayrı çalışmanın değerlendirilmesi ile oluşturulmuş yakın tarihli çalışmalarında rekürrenssiz sağkalım oranı 21 ay, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranlarını ise %70,5 ve %42 olarak saptanmıştır (141). Literatürde yer alan NET karaciğer metastazlarına RFA uygulanmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Karabulut ve ark.' ları ortalama genel sağkalımı 73 ay olarak bulmuş olup rezeksiyon ile RFA arasında genel sağkalım açısından fark olmadığını belirtmektedirler (142). Akyıldız ve ark.' ları ortalama genel sağkalımı 72 ay ve rekürrenssiz sağkalımı 15,6 ay olarak (143), Mazzaglia ve ark.' ları 5 yıllık genel sağkalım oranını %48 olarak (144), Saphiro ve ark.' ları 1 yıllık genel sağkalımı çalışmalarında %60 olarak belirtmektedirler (145).

Bizim çalışmamızda 4 olgunun NET karaciğer metastazı bulunmakta olup NET grubu içerisinde olguların 3, 6 ve 12 aylık rekürrenssiz sağkalım hızları %100, %75 ve %75 olarak bulunmuş, rekürrenssiz ortalama yaşam süresi 52 ay olarak saptanmıştır. NET grubu olgular için takip süremiz 21-48 ay olup olguların hiçbirisinde 10 yıllık takip elde olunamamıştır. 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları %100, %100 ve %50 ve ortalama yaşam süresi 58,5 ay olarak hesaplanmıştır.

Sonuçlar literatürdeki pek çok yayınlara karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım oranlarımızın, metastazektomi yapılmış çalışmalara kıyasla daha düşük olduğu ancak RFA uygulanmış çalışmalarla kıyaslandığında rekürrensiz ve genel sağkalım oranlarımızın daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. RFA cerrahi şansı olmayan NET karaciğer metastazlarında metastazektomiye yakın sağkalım oranları ile küratif yada semptomatik hastalarda palyatif amaçlı kullanılacak güvenilir bir yöntemdir.

Bazı araştırmacılara göre tanı anında hepatik metastazlarla birlikte ekstrahepatik metastaz varlığında RFA kontrendikedir. Bizim çalışmamıza dahil olgularda RF ablasyonu kararı alınırken ekstrahepatik metastaz bulunmamaktaydı. Ancak takipleri sırasında 16 olguda en sık lenf nodları olmak üzere ekstrahepatik metastazlar saptandı. Sağkalım süreleri ekstrahepatik metastazı olanlarda 18,5 ay, olmayanlarda ise 24,6 ay olup yapılan analizde karaciğer dışında da metastaz izlenmesinin rekürrensiz ya da genel sağkalımı etkilemediği bulundu.

RFA sırasında intraperitoneal %5 konsantrasyonda dekstroz kullanımının karın duvarını koruduğu ilk kez Gilliams ve Lees tarafından tanımlanmış olup Laeseke ve arkadaşları da diafragmanın korunmasında %5 dekstroz kullanımının etkili olduğunu belirtmişlerdir (146, 147). Hinshaw ve arkadaşları ise işlem sonrası oluşan sağ üst kadran ve sağ kol ağrısında belirgin azalma olduğundan ve buna bağlı olarak analjezik gereksiniminin azaldığından bahsetmişlerdir. Ayrıca barsak perforasyon riskinin de bu sayede azaldığı belirtilmiştir (146). Bizim çalışmamızda 6 olguda 7 seansta, karaciğer kubbesinde ya da subkapsüler alanda, diafragma, mide, duodenum, kolon ve böbrek yakınında yerleşmiş lezyon

komşuluklarına, işleme başlamadan önce 18G Chiba iğnesi yardımıyla yeterli miktarda %5 dekstroz solüsyonu verilerek hidrodiseksiyon sağlandı. Böylelikle bu olgularda majör komplikasyon riski ortadan kaldırıldı.

Livraghi ve arkadaşlarının 2320 hasta ile 41 ayrı merkezde, RF ablasyon ile tedavi edilen, 3554 primer ve metastatik karaciğer lezyonuna yönelik yaptıkları çalışmalarında, mortalite oranı % 0,3; majör komplikasyon oranı % 2,2 ve genel komplikasyon oranı % 7,1 olarak bulunmuş olup en sık komplikasyon kanama (% 0,5) olarak kaydedilmiştir (148). Yun ve arkadaşlarının non-kolorektal tümör karaciğer metastazlarında RFA tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarında ise; komplikasyon oranı % 40 olarak izlenmiştir. Bu çalışmada 3 olguda abse gelişimi ve 1 olguda pnömotoraks meydana gelen komplikasyonlardır. Bizim serimizde komplikasyon oranı % 10,5 olup, 2 olguda (%7,5) abse ve 1 olguda (%3,5) portal ven trombozu karşılaştığımız komplikasyonlardır. Yun ve ark.' larının çalışması ile karşılaştırıldığında komplikasyon oranlarımız çok daha düşüktür ancak literatürdeki bazı yayınlara kıyasla komplikasyon oranımızın bir miktar daha yüksek olduğu izlenmektedir. Bu durumun olguların çoğunda eşlik eden diabetes mellitus gibi immün durumu olumsuz etkileyen hastalıkların bulunması ya da olguların çok sayıda lezyonuna müdahale edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda yer alan hastaların, tedavi öncesi hastalık durumları ve primer tanılarındaki farklılıklara karşın, bulgularımız RF ablasyonun rezeksiyon yapılamayan olgularda uygulanabilecek faydalı bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Ancak 21 olgu pre ya da post-ablasyon KT ve buna benzer

adjuvan tedaviler aldığından rekürrensiz sağkalım ve genel sağkalım açısından elde edilen sonuçlarımız kısmen de olsa uygulanan diğer terapilerin sinerjistik etkisine bağlı gelişen sonuçlardır. Dolayısıyla literatürdeki RFA ile ilgili pek çok yayında olduğu gibi bizim serimizde de elde edilen sağkalım sonuçları sadece RF ablasyonu sonuçlarını yansıtmamaktadır.

Çalışmamızda birtakım kısıtlamalar bulunmaktaydı. Bunlardan ilki; çalışmanın retrospektif bir çalışma olması ve buna bağlı olarak hasta grubundaki heterojeniteydi. Ayrıca popülasyondaki olgu sayısı RFA' un klinik etkinliğini tam olarak yansıtabilecek yeterli sayıya sahip değildi. Tüm bu sınırlamalara rağmen ulaştığımız sonuçlar RFA' nun non-kolorektal tümör karaciğer metastazlarındaki etkinliğini değerlendirmek açısından önemli sayılabilecek fikirler vermektedir.

6. SONUÇ

Kanserli hastalardaki en sık ölüm nedeni primer hastalığın karaciğer tutulumudur. Karaciğere sıklıkla metastaz yapan non-kolorektal kanserler; bronş, pankreas, mide, meme kanserleri ve primeri belirsiz tümörlerdir.

Genel olarak cerrahi rezeksiyon karaciğerin primer ve sekonder malign hastalıklarının yegane potansiyel küratif tedavisi olarak kabul edilmekle birlikte; her hastada mümkün olamamaktadır. Kolorektal tümörlere bağlı karaciğer metastazları bulunan seçilmiş bazı olgularda metastazektominin sağkalımı uzattığı bilinmektedir. Ancak non-kolorektal tümörlerden olan karaciğer metastazlarında rezeksiyonun çok fazla faydası gösterilememiştir.

Radyofrekans ablasyon tedavisi, cerrahi rezeksiyona alternatif ya da ek olarak uygulanan, gün geçtikçe kullanımı artan, minimal invaziv, etkin, morbiditesi düşük ve hastanede kalış süresi kısa bir yöntemdir. Yapılan geniş kapsamlı pek çok çalışmada; rezektabl olmayan kitlelerde, RF ablasyonunun yüksek sağkalım oranları ile başarılı bir tedavi yöntemi olduğu açıkça görülmektedir.

RF ablasyon güvenli, etkin ve sağkalımı uzatmada uygulanabilecek önemli bir yardımcı tedavi yöntemidir. RFA' nun non-kolorektal tümörlerin karaciğer metastazlarındaki teröpatik etkinliği cerrahi rezeksiyonla karşılaştırıldığında umut vaatmektedir. Ancak tüm majör non-kolorektal tümör gruplarından benzer ve daha fazla sayıda olgu içeren randomize kontrollü prospektif bir çalışma ile RFA' nun klinik etkinliği daha iyi anlaşılacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Primer ve Metastatik Karaciğer Tümörlerinde Tedavi Yöntemleri: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1997(50); 4 209-230.
2. Interventional oncologic approaches to liver metastases. Radiology. 2013 Feb;266(2): 407-30.
3. Selection of Patients for Resection of Hepatic Metastases: Improved Detection of Extrahepatic Disease with FDG PET1. RadioGraphics 2001; 21: S55–S69.
4. Rezektabl olmayan hepatik tümörlerin radyofrekans ablasyonu. Diagn Interv Radiol 2006; 12: 195-200.
5. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE. Natural history of patients with untreated metastases from colorectal cancer. Am J Surg 1981; 141: 586-589.
6. Prof. Dr. Ercan Tuncel. Klinik Radyoloji.
7. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation-intermediate and long-term survival rates. Radiology. 2009 Dec;253(3): 861-9.
8. Dedicated Multidetector CT of the Stomach: Spectrum of Diseases1: RadioGraphics 2003; 23, 625-644.
9. World Journal of Surgical Oncology 2012; 10: 157.
10. Liver metastases in prostate carcinoma: clinical characteristics and outcome. BJU Int. 2007 Apr; 99(4):807-11.
11. Gastrointestinal Stromal Tümörler: İnönü Üniversitesi, Turgut Ozal Tıp Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya, Güncel Gastroenteroloji journal. 2009;03: 33 -40.
12. Catena F, Di Battista M, Fusaroli P, et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2008; 12: 561-8.
13. Radiofrequency Ablation for Liver Metastasis from Gastrointestinal Stromal Tumor :Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2013;03: 341-346.
14. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma trends. Cancer 1996;77: 2464-70.
15. Malign Melanom ve Survivin: Türk Onkoloji Dergisi 2005;1: 27-29.
16. Malign melanom karaciğer metastazı: Olgu sunumu: Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2003; 2 (1): 28-30.

17. Edward M. Messing, MD, Urothelial tumors of the urinary tract InCampbell's Urology, Eight Edition, 4th volume W.B. Saunders, USA 2002: 2723-2784.
18. Metastatik Over Kanserlerini Değerlendirmede PET/BT. Konuralp Tıp Dergisi 2012;4(1):44-49.
19. From the Archives of the AFIP Radiologic Staging of Ovarian Carcinoma with Pathologic Correlation. RadioGraphics 2004; 24: 225–246.
20. Wolfgang Dahnert. Radiology Review Manual.
21. O'Brien PH, Carlson R, Steubner EA, et al. Distant metastases in epidermoid cell carcinoma of the head and neck. Cancer1971;27: 304-7.
22. Özofagus Kanseri. Türkiye klinikleri, Journal of Gastroenterohepatology Special Topics 2011;4(2):41-6.
23. Hematojen uzak organ metastazlı özofagus kanserinde sağkalım. Turk J Med Sci 2009; 39 (3): 415-421© TÜBİTAK.
24. Choti MA, Bulkley GB.Management of Hepatic Metastases. Liver Transplantation and Surgery. 1999; 5(1):65-80.
25. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: At the treashold of a major breakthrough. Radiographics 2000; 20;9-27.
26. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. J Vasc Interv Radiol.2005 Jun;16(6):765-78.
27. Radiofrequency ablation technique in the treatment of liver tumours: review and future issues. J Med Eng Technol, 2013; 37(2): 150–159.
28. Woodington GF, Waugh JM. Results of resection of metastatic tumors of the liver. Am J Surg 1963;105: 24-29.
29. McEntee FP, Nagorney DM, Kvol LK, Moertel CG. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. Surgery 1990;108:1091-1096.
30. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, Fortner JG, Picardo A, Blumgart LH, et al. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: A fifteen-year experience with ninety-six patients. Surgery1997;121:625-632.
31. Wolf RF, Goodnight JE, Krag DE, Schneider PD. Results of resection and proposed guidelines for patient selection in instances of non-colorectal hepatic metastases. Surg Gynecol Obstet 1991;173:454-460.
32. Radiofrequency Ablation of Unresectable Primary and Metastatic Hepatic Malignancies. Ann Surg. 1999 July; 230(1): 1.
33. Rossi C, Fornari F, Buscarini E. Percutaneous Ultrasoundguided Radio-Frequency Electrocautery For the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma. J Interv Radiol 1993;8: 97-103.

34. Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori* 1990; 76: 54-57.
35. McGahan JP, Browning PD, Brock JM. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1990; 25: 267-270.
36. Panossian AM, Raimondo M, Wolfsen HC. State of the art in the endoscopic imaging and ablation of Barrett's esophagus. *Dig Liver Dis.* 2011 May;43(5):365-73. Epub 2011 Feb 16.
37. Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Dec;19(12):1363-72.
38. Farrar J, Ryan J, Oliver E, Gillespie MB. Radiofrequency ablation for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2008 Oct;118(10):1878-83.
39. Garza Leal JG, Hernandez Leon I, Castillo Saenz L, Lee BB. Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency volumetric thermal ablation of symptomatic uterine leiomyomas: feasibility study using the halt 2000 ablation system. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 May-Jun;18(3):364-71.
40. Penninx JP, Mol BW, Engels R, van Rumste MM, Kleijn C, Koks CA, Kruitwagen RF, Bongers MY. Bipolar radiofrequency endometrial ablation compared with hydrothermablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010 Oct;116(4):819-26.
41. Soukup B, Bismohun S, Reefy S, Mokbel K. The evolving role of radiofrequency ablation therapy of breast lesions. *Anticancer Res.* 2010 Sep;30(9):3693-7.
42. Perrin M. Endovenous radiofrequency ablation of saphenous vein reflux. The VNUS Closure procedure with Closure fast. An updated review. *Int Angiol.* 2010 Aug;29(4):303-7.
43. Gohel MS, Davies AH. Radiofrequency ablation for uncomplicated varicose veins. *Phlebology.* 2009;24 Suppl 1: 42-9.
44. Jindal G, Friedman M, Locklin J, Wood BJ. Palliative radiofrequency ablation for recurrent prostate cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006 May-Jun;29(3):482-5.
45. Blute ML, Larson T. Minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2001 Dec;58(6 Suppl 1):33-40; discussion 40-1.
46. Essential Techniques for Successful Radiofrequency Thermal Ablation of malignant Hepatic Tumors. *RadioGraphics* 2001; 21:S17-S39.
47. Radiofrequency Ablation: Mechanism of Action and Devices. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2010; 21: 179-186.
48. Aral BS, 900MHz ve 1800MHz radyofrekans radyasyonun kan beyin bariyerine etkisi. Doktora tezi. 2008.

49. Dirican A, Yılmaz S. Kolorektal hepatik metastazların tedavisinde sitotoksik regional infüzyonun yeri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009, 16(1): 57-61.
50. Arıbaş BK. Karaciğer malign tümörlerinde perkutan radyofrekans ablasyon Güncel gastroenteroloji dergisi 2009; 81-88.
51. Sackenheim MM. Radio Frequency Ablation The Key to Cancer Treatment. JDMS (2003)19: 88-92.
52. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. AJR2000 Feb;174(2): 323-31.
53. N. Bhardwaj, AD. Strickland, F. Ahmad, AR. Dennison, DM. Lloyd Liver Ablation Techniques: A review Surg Endosc (2010) 24: 254-265.
54. Goldberg SN. Radiofrequency Tumor Ablation: Principles and techniques. European Journal of Ultrasound 13(2001):129-147.
55. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği.
56. Coagulation Necrosis Induced by Radiofrequency Ablation in the Liver: Histopathologic and Radiologic Review of Usual to Extremely Rare Changes. RadioGraphics 2011; 31: 377–390.
57. Principles of and Advances in Percutaneous Ablation. Radiology: 2011; 258: 351-369.
58. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases. Technique, indications, results and new promises. Invest Radiol 2004; 39: 689-697.
59. Crocetti L, Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumors. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33: 11-17.
60. D'ippolito G, Goldberg SN. Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors. Tech Vasc Interv Radiol.2002;5(3):141-155.
61. Radiofrequency Ablation of the Liver: Current Status. American Journal of Roentgenology: 2001; 176: 3–16.
62. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Manceñido Marcos N, Martín Chavarri S, Carrión Alonso G, Olveira Martín A, Segura Cabral JM, González Barón M. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and liver metastases: experience in Hospital La Paz. Clin Transl Oncol. 2006 Sep;8(9):688-91.
63. Hepatic metastases: Percutaneous Radio-Frequency Ablation with Cooled tip Electrodes. Radiology. 1997;205:367-373.
64. Hepatic Tumors Treated with Percutaneous Radio-frequency Ablation: CT and MR Imaging Follow-up. Radiology 2002; 223:255–262.

65. Radio-frequency Ablation of Liver Tumors: Assessment of Therapeutic Response and Complications. *RadioGraphics* 2001; 21: 41–S54.
66. Strategies for Anticipating and Reducing Complications and Treatment Failures in Hepatic Radiofrequency Ablation. *RadioGraphics* 2010; 30: 1107–1122.
67. Venous Thrombosis After Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *AJR* 2011; 197:1474–1480.
68. Rhim H, Dodd GD 3rd, Chintapalli KN, et al. Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: lessons learned from complications. *RadioGraphics* 2004; 24 (1): 41 –52.
69. Steinke K, Gananadha S, King J, Zhao J, Morris DL. Dispersive pad site burns with modern radiofrequency ablation equipment. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13 (6): 366 – 371.
70. Schutt DJ, Haemmerich D . Sequential activation of a segmented ground pad reduces skin heating during radiofrequency tumor ablation: optimization via computational models. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55 (7): 1881 – 1889.
71. Gillams AR, Lees WR. Liver isolation during radio-frequency ablation of liver tumors (abstr). In: Radiological Society of North America scientific assembly and annual meeting program. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2003; 589.
72. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors against the Diaphragm: Frequency of Diaphragmatic Injury. *Radiology* 2007; 243 (3): 877-884.
73. Chopra S, Dodd GD 3rd, Chanin MP, Chintapalli KN. Radiofrequency ablation of hepatic tumors adjacent to the gallbladder: feasibility and safety. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(3):697–701.
74. Lee J, Rhim H, Jeon YH, et al. Radiofrequency ablation of liver adjacent to body of gallbladder: histopathologic changes of gallbladder wall in a pig model. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(2):418–425.
75. Akahane M, Koga H, Kato N, et al. Complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: imaging spectrum and management. *RadioGraphics* 2005;25(suppl 1):S57–S68.
76. Kim SH, Lim HK, Choi D, et al. Changes in bile ducts after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: frequency and clinical significance. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1611–1617.
77. Major Complications after Radio-frequency Thermal Ablation of Hepatic Tumors: Spectrum of Imaging Findings. *RadioGraphics* 2003; 23: 123–136.

78. Wah TM, Arellano RS, Gervais DA, et al. Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome: prospective survey. *Radiology* 2005;237(3): 1097–1102.
79. Chen MH, Yang W, Yan K, et al. Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients—mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology* 2004;232(1):260–271.
80. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S69-83.
81. Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? *Curr Probl Diagn Radiol* 2009;38(3): 135.
82. Yu J, Liang P, Yu X, Liu F, Chen L, Wang Y. A comparison of microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation both with an internally cooled probe: results in ex vivo and in vivo porcine livers. *Eur J Radiol*. 2011;79(1):124–130.
83. Şeker S, Çerezci O. Elektromanyetik alanların biyolojik etkileri güvenlik standartları ve korunma yöntemleri. Boğaziçi Üniv. Yayınları, 1991
84. Intraoperative Microwave Ablation of Pulmonary Malignancies with Tumor Permittivity Feedback Control: Ablation and Resection Study in 10 Consecutive Patients. *Radiology* 2012; 262: 353-360.
85. Weber S.M, Lee F.T. Cryoablation: History, Mechanism of Action and Guidance Modalities. *Tumor Ablation: Principles and Practice* (2005) 250-265.
86. Phuong L. Doan, Jean - Nicolas Vauthey, Martin Palavecino and Michael A. Morse. Malignant Liver Tumors: Current and Emerging Therapies, Colorectal Liver Metastases, 2010; 342-346.
87. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Hepatic Infarction Following Percutaneous Ethanol Injection Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10: 915-918.
88. Bown SG. Phototherapy in Tumors. *World J Surg*. 1983; 7: 700-709.
89. Hashimoto D, Takami M, Idezuki Y. In depth radiation therapy by YAG laser malignant tumors in the liver under ultrasonic imaging (abstr.). *Gastroenterology* 1985; 88: 1663.
90. Rous P, Larimore LD. Relation of the portal blood to liver maintenance. *J Exp Med* 1920;31(5):609–632.
91. Yamakado K, Takeda K, Nishide Y, et al. Portal vein embolization with steel coils and absolute ethanol: a comparative experimental study with canine liver. *Hepatology* 1995;22(6):1812–1818.

92. de Baere T, Robinson JM, Deschamps F, et al. Preoperative portal vein embolization tailored to prepare the liver for complex resections: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(5):976–982.
93. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001;88(2):165–175.
94. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 2000;232(5):665–672.
95. de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* 1996;24(6):1386–1391.
96. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26(5):1176–1181.
97. de Baere T, Teriitehau C, Deschamps F, et al. Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2081–2089.
98. Denys A, Lacombe C, Schneider F, et al. Portal vein embolization with N-butyl cyanoacrylate before partial hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and underlying cirrhosis or advanced fibrosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(12):1667–1674.
99. Doyon D, Mouzon A, Jourde AM et al: Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver. *Tumours (author's transl). Ann Radiol (Paris)* 1974;17: 593-603.
100. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers(CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006;24(9): 1395–1403.
101. Boige V, Malka D, Elias D, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):219–226.
102. Geschwind JF, Kaushik S, Ramsey DE, Choti MA, Fishman EK, Kobeiter H. Influence of a new prophylactic antibiotic therapy on the incidence of liver abscesses after chemoembolization treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(11):1163–1166.
103. Fraker DL, Soulen M. Regional therapy of hepatic metastases. *Hematol Oncol Clin N Am* (2002)16: 947-967.
104. Chung JW, Park JH, Han JK, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996;198(1):33–40.

105. Russell AH, Clyde C, Wasserman TH, TurnerSS, Rotman M. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(1):117–123.
106. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109–122.
107. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, Mc-Ginn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):810–821.
108. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *RadioGraphics* 1999; 19: 399–414.
109. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin (90)Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1494–1500.
110. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140(2):497–507.
111. Systemic cancer therapy: achievements and challenges that lie ahead. *Frontier sin Pharmacology* 2013; 4: 1.
112. Carton EG Rettke SR Plevak DJ Geiger HJ et al: Perioperative care of the liver transplant patient: Part II. *Anesth Analg*: 78: 120-133, 1994.
113. Terpstra OT Schalm SW Seimar W et al: Auxiliary partial liver transplantation for end stage chronic liver disease. *N Engl J Med*; 319: 1507-11, 1988.
114. Williams JW Sabesin SM: Liver transplantation new hope for many patients. *Postgraduate medicine*; 87 (2) : 191-207, 1990.
115. www.angiodynamics.com
116. Radiofrequency Ablation of 100 Hepatic Metastases with a Mean Follow-Up of More Than 1 Year, *AJR* 2000; 175: 1619–1625.
117. Hepatic Resection for Noncolorectal Nonendocrine Liver Metastases Analysis of 1452 Patients and Development of a Prognostic Model. *Ann Surg* 2006;244: 524–535.
118. Surgical Treatment of Liver Metastases, *Semin Oncology* 2002; 29:107-118.
119. Flanders VL, Gervais DA. Ablation of liver metastases: current status. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 214-222.
120. Pereira PL. Actual role of radiofrequency ablation of liver metastases. *Eur Radiol* 2007;17: 2062-2070.

121. Radiofrequency Ablation for Treating Liver Metastases from a Non-Colorectal Origin. *Korean J Radiol* 2011;12(5):579-587.
122. Paineau J, Hamy A, Savigny B, et al. Resection of hepatic metastases from non colorectal cancers: our experience apropos of 20 cases. *J Chir(Paris)*. 1995;132:1– 6.
123. Berney T, Mentha G, Roth AD, et al. Results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries. *Br J Surg*. 1998;85: 1423–1427.
124. Lindell G, Ohlsson B, Saarela A, et al. Liver resection of noncolorectal secondaries. *J Surg Oncol*. 1998;69: 66 –70.
125. Le Treut YP, Sebag F, Hardwigsen J. Surgery of liver metastases of non-colorectal origin. *Ann Chir*. 1998;52: 88 –91.
126. Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, Eggenspieler P, et al. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg*. 1998;187:487– 493.
127. Benevento A, Boni L, Frediani L, et al. Result of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer. *J Surg Oncol*.2000;74: 24 –29.
128. Hamy AP, Paineau JR, Mirallie EC, et al. Hepatic resections for non-colorectal metastases: forty resections in 35 patients. *Hepatogastroenterology*.2000;47: 1090 –1094.
129. Buell JF, Rosen S, Yoshida A, et al. Hepatic resection: effective treatment for primary and secondary tumors. *Surgery*. 2000;128:686–693.
130. Van Ruth S, Mutsaerts E, Zoetmulder FA, van Coevorden F. Metastasectomy for liver metastases of non-colorectal primaries. *EurJ Surg Oncol*. 2001;27: 662– 667.
131. Goering JD, Mahvi DM, Niederhuber JE, et al. Cryoablation and liver resection for noncolorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2002;183:384–389.
132. Non-colorectal liver metastases: surgical treatment options. *Hepatogastroenterology*. 2012 Jan-Feb;59(113):245-8.
133. Elias D, Lasser PH, Montrucolli D, Bonvallot S, Spielman M. Hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21: 510–513
134. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Salmon R. Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2000;26: 155–159.
135. Radiofrequency Ablation in the Management of Liver Metastases from Breast Cancer. *AJR*2007; 189:883–889.
136. Breast Cancer Liver Metastases: US-guided Percutaneous Radiofrequency Ablation—Intermediate and Long-term Survival Rates. *Radiology* 2009; 253: 861-869.

137. Review article Current status and progress in gastric cancer with liver metastasis. *Chinese Medical Journal* 2011;124(3):445-456.
138. Surgical treatment of liver metastases of gastric cancer: state of the art. *World Journal of Surgical Oncology* 2012, 10: 157
139. Kerkar SP, Kemp CD, Avital I: Liver resections in metastatic gastric cancer. *HPB* 2010, 12: 589–596.
140. Local Recurrence After Laparoscopic Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: An Analysis of 1031 Tumors. *Annals of Surgical Oncology* 15(10):2757-2764.
141. Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *International Journal of Hepatology* 2012; Article ID 973946, 12 pages.
142. K. Karabulut, H. Y. Akyildiz, C. Lance et al., “Multimodality treatment of neuroendocrine liver metastases,” *Surgery*, vol.150, no. 2, pp. 316–325, 2011.
143. H. Y. Akyildiz, J. Mitchell, M. Milas, A. Siperstein, and E. Berber, “Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long-term follow-up,” *Surgery*, vol. 148, no. 6, pp. 1288–1293, 2010.
144. P. J. Mazzaglia, E. Berber, M. Milas, and A. E. Siperstein, “Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival,” *Surgery*, vol. 142, no. 1, pp. 10–19, 2007.
145. S. Shapiro, M. Shafir, M. Sung, R. Warner, and N. Glajchen, “Cryotherapy of metastatic carcinoid tumors,” *Abdominal Imaging*, vol. 23, no. 3, pp. 314–317, 1998.
146. Hinshaw JL, Laeseke PF, Winter TC, Kliewer MA, Fine JP, Lee FT. Radiofrequency ablation of peripheral liver tumors: intraperitoneal 5% dextrose in water decreases postprocedural pain. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(suppl 5): S306–S310.
147. Laeseke PF, Sampson LA, Brace CL, Winter TC III, Fine JP and Lee FT Jr. Unintended thermal injuries from radiofrequency ablation: Protection with 5% dextrose in water. *American Journal of Roentgenology*; 186:S249-S254, 2006.
148. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226: 441–451.

8. ÖZET

NON-KOLOREKTAL TÜMÖRLERİN KARACİĞER METASTAZLARINDA RADYOFREKANS ABLASYON YÖNTEMİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kanserli hastalardaki en sık ölüm nedeni primer hastalığın karaciğer tutulumudur. Karaciğere sıklıkla metastaz yapan non-kolorektal kanserler; bronş kanserleri, pankreas kanserleri, mide kanserleri, meme kanserleri ve primeri belirsiz tümörlerdir.

Genel olarak cerrahi rezeksiyon karaciğerin primer ve sekonder malign hastalıklarının potansiyel küratif tedavisi olarak kabul edilmekle birlikte her hastada mümkün olamamaktadır. Kolorektal tümörlere bağlı karaciğer metastazları bulunan seçilmiş bazı olgularda metastazektominin sağkalımı uzattığı bilinmektedir.

Ancak non-kolorektal tümörlerden olan karaciğer metastazlarında rezeksiyonun çok fazla faydası gösterilememiştir, Bu çalışmanın amacı non-kolorektal tümörlerin karaciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon yönteminin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya metastatik karaciğer tümörü bulunan non-kolorektal kanser tanısı almış, yaş aralığı: 38-79 (ortalama:56) olan toplam 28 (11 erkek, 17 kadın) olgu dahil edildi. Toplam 101 lezyonun 95' ine (%94,1) RFA, 6'sına (%5,9) metastazektomi yapıldı. RFA uygulanan lezyonların sayıları 1-6 (ortalama: 1), çapları ise 9-52 mm (ortalama: 2,4 cm) arasındaydı. US eşliğinde toplamda 34 seans RFA uygulaması gerçekleştirildi. Tüm işlemlerde RITA Starbust Talon

elektrodu kullanıldı. RFA sonrasında olgular birinci ayda, 6. ayda ve sonrasında 6 aylık periyodlarla BT ve MR ile takip edildi.

İşlem sonrasında 2/28 (%7) olguda ablasyon zonunda abse, 1/28 (%3,5) olguda portal ven trombozu saptandı. Olgular 1-51(ortalama:17) ay takip edildi. 17/28 (%60) olguda ilk takip incelemesinde tam ablasyon izlendi. Rekürrens saptanan 7/28 (%25) olguda 13 seans reRFA uygulandı. Takipte 6/28 (%21) olguda yaygın hepatik metastaz, 16/28 (%57) olguda ekstrahepatik hastalık izlendi. Olgulardan 9/28' i (%32) takipler sırasında kaybedildi.

RFA hepatik metastazı bulunan non-kolorektal tümörlü olgularda önemli bir tedavi stratejisi olup metastazektomiye alternatif ya da ek bir yöntem olarak uygulanabilir. Genel ve hastalısız sağkalımı etkileyen en önemli unsur lezyon sayısı olup özellikle meme kanseri ve nöroendokrin tümörlerin karaciğer metastazlarında umut verici klinik sonuçlar alınmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatik Non-Kolorektal Metastaz, Radyofrekans Ablasyon, Girişimsel Radyoloji

9. SUMMARY

EFFECTIVENESS OF RADIOFREQUENCY ABLATION TECHNIQUE IN THE TREATMENT OF HEPATIC NON-COLORECTAL METASTASES

Liver involvement is the most common cause of death in cancer patients. Lung cancer, pancreatic cancer, gastric cancer, breast cancer and the cancers of unknown primary are the most frequent non-colorectal cancers which metastasize to the liver.

Usually surgery is the first treatment option in the primary and secondary tumors of liver. But unfortunately small amount of patients can be candidates for resection. Metastasectomy can make longer survival rates in selected patients with colorectal cancer but there is no significant effectiveness in non-colorectal tumors. The aim of this study is to determine the effectiveness of radiofrequency ablation (RFA) technique in the treatment of hepatic non-colorectal metastases.

28 patients (11 men, 17 women; mean age 56 years, age range 38-79) with 99 non-colorectal liver metastases were involved in this study. 95 (94,1%) of the lesions were treated with RFA and 6 (5,9%) lesions were resected. At the time of diagnosis 10 (35,7%) patients had one lesion and 18 (64,3%) patients had more than one lesion. All patients also received chemotherapy and or radiotherapy. The number of ablated lesions were between 1 to 6 (mean=2) and the largest diameter of lesions were between 0,9 to 5,2 cm. (mean=2,4 cm; <4cm n=24, >4cm n=4). A total of 34 sessions of RFA were performed. During ablations, ultrasound (US) guidance was used in all sessions. "RITA Starbust Talon" electrode was

used in all RFA procedures. After RFA, patients were followed-up with CT and MRI at the first, sixth months and then with intervals of six months.

One patient (7%) had portal venos thrombosis and two patients (3,5%) had liver abscesses related to RFA procedure. Follow-up periods were between 1 to 51 months (mean follow-up=17 months). In the first follow-up examination, complete ablation was observed in 17/28 (76 %) of the cases. 13 sessions of repeat RFA was performed in 7/28 (25 %) cases with recurrences. During the follow-up period, in 6/28 (21 %) widespread hepatic metastases and in 16/28 (57 %) extrahepatic disease developed. 9/28 (32 %) of the cases died due to disseminated disease.

RFA is an important technique which can be used as an alternative or additional choice of treatment in cases with hepatic non-colorectal metastases. Number of lesions is the most important fact that can effect overall and disease-free survival. Specially at the breast cancer and neuroendocrine tumor liver metastases results are very promising.

Key words: Hepatic Non-colorectal Metastases, Radiofrequency Ablation, Interventional Radiology.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : DOĞA
Soyadı : ÖZDEMİR KALKAN
Doğum Yeri ve Tarihi : ARDAHAN/ 24.11.1983
Eğitimi :

2008- ... Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı / Ankara

2007-2001 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi / Kırıkkale

1997-2001 Aydınlikevler Lisesi / Ankara

1994-1997 Aydınlikevler İlköğretim Okulu / Ankara

1989-1994 Öğretmen Abdullah İlkokulu / Ankara

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar :

Türk Radyoloji Derneği,

RSNA (Radiologic Society of North America)