

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEPATİK KOLOREKTAL METASTAZLARIN
TEDAVİSİNDE RADYOFREKANS ABLASYON
TEDAVİSİ: ORTA DÖNEM TAKİP SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AYLİN BİLLUR ŞENDUR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. CEM YÜCEL**

**ANKARA
EYLÜL 2011**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEPATİK KOLOREKTAL METASTAZLARIN
TEDAVİSİNDE RADYOFREKANS ABLASYON
TEDAVİSİ: ORTA DÖNEM TAKİP SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AYLİN BİLLUR ŞENDUR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. CEM YÜCEL**

**ANKARA
EYLÜL 2011**

TEŞEKKÜRLER

Gazi Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim süre içerisinde daha iyi bir hekim olmam adına yoğun çaba harcayarak bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen 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, Doç. Dr. Suna Özhan Oktar, Doç. Dr. Nil Tokgöz, Doç. Dr. Yusuf Öner, Doç. Dr. Serap Gültekin, Yrd. Doç. Dr. Gonca Erbaş, Uzm. Dr. Hatice Tuna, Uzm. Dr. Bilgen Coşkun, Uzm. Dr. Murat Uçar, Uzm. Dr. Koray Kılıç ve Uzm. Dr. Koray Akkan'a; birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana mesleki ve sosyal anlamda büyük katkıları olan ve tezimin hazırlanması sürecinde eşsiz desteği ile her zaman yol gösteren tez danışmanım sayın Prof. Dr. Cem Yücel'e içtenlikle teşekkür eder, sonsuz saygılar sunarım.

Ayrıca, tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme ve tanıştığımız günden bu yana güleryüzüyle bana her zaman neşe kaynağı olan, asistanlığım boyunca bana her zaman yardımcı olan sevgili eşim Dr. Halit Nahit Şendur'a çok teşekkür ederim.

Dr. Aylin Billur Şendur

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER, GRAFİKLER ve TABLOLAR	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hepatik Kolorektal Metastazların Tedavisinde Ablasyon Yöntemleri	4
2.1.1. Radyofrekans Ablasyon.....	4
2.1.2. Mikrodalga Koagülasyon Tedavisi.....	21
2.1.3. Kriyoablasyon.....	24
2.1.4. Perkütan Etanol Enjeksiyonu.....	28
2.2. Hepatik Kolorektal Metastazların Tedavisinde Diğer Yöntemler	29
2.2.1. Cerrahi.....	29
2.2.2. Sistemik Kemoterapi.....	31
2.2.3. Hepatik Arteriyel İnfüzyon.....	32
2.2.4. Transarteriyel Kemoembolizasyon.....	33
2.2.5. Radyoembolizasyon.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	81

7. KAYNAKLAR	83
8. ÖZET	97
9. SUMMARY	99
10. ÖZGEÇMİŞ	101

ŞEKİLLER	SAYFA
Şekil 1. Elektromanyetik spektrumu oluşturan bileşenler	5
Şekil 2. Radyofrekans ablasyon sırasında, radyo dalgalarına bağlı iyon ajitasyonu.....	6
Şekil 3. Artan sıcaklık değerlerine dokunun verdiği yanıt	7
Şekil 4. Monopolar Elektrot Çeşitleri.....	9
Şekil 5. Monopolar ve Bipolar RF Ablasyon Sistemleri.....	10
Şekil 6. Topraklama paletlerinin doğru yerleştirilmiş şekli.....	20
Şekil 7. Su moleküllerinin mikrodalga enerjisine bağlı devinim hareketi.....	22
Şekil 8. Mikroablasyon yöntemi.....	23
Şekil 9. Kriyoablasyon sonrası dokuda izlenen değişiklikler	25
Şekil 10. Kriyoablasyon yöntemi	26
Şekil 11. RFA jeneratörü ve StarBurst Talon RFA elektrodu.....	42

GRAFİKLER

Grafik 1. Tüm Olgular İçerisinde Kümülatif Rekürrenssiz Yaşam Olasılığını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi	54
Grafik 2. Lezyon Sayısına Göre Kümülatif Rekürrenssiz Yaşam Olasılığını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi	54
Grafik 3. RF Yapılan En Büyük Lezyon Boyutuna Göre Kümülatif Rekürrenssiz Yaşam Olasılığını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi	55
Grafik 4. Tüm Olgular İçerisinde Kümülatif Yaşam Olasılığını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi	55

TABLolar	SAYFA
Tablo 1. Olguların Demografik Özellikleri	38
Tablo 2. Lezyonların Özellikleri.....	40
Tablo 3. Takip Sonuçları	48
Tablo 4. Komplikasyonlar	49
Tablo 5. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Rekürrensiz Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi.....	51
Tablo 6. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Genel Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi.....	52
Tablo 7. Rekürrensiz Sağkalım Üzerine Etkili Olabilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Etkilerinin İncelenmesi	53

SİMGE VE KISALTMALAR

5-FU: 5- Florourasil

ADC: Apparent Diffusion Coefficient- Görünürdeki Diffüzyon Katsayısı

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AST: Aspartat Transaminaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

FDA: Food and Drug Administration- ABD Gıda ve İlaç Dairesi

FOLFIRI: Folinik asit, Florourasil, İrinotekan

FOLFOX: Folinik asit, Florourasil, Oksaliptatin

HAI: Hepatik Arteriyel İnfüzyon

INR: International Normalised Ratio

kHz: Kilohertz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MHz: Megahertz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PEE: Perkütan Etanol Enjeksiyonu

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi

RES: Retiküloendotelyal Sistem

RF: Radyofrekans

RFA: Radyofrekans ablasyon

RILD: Radiation Induced Liver Disease- Radyasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TAKE: Transarteriyal kemoembolizasyon

US: Ultrasonografi

W: Watt

1.GİRİŞ

Türkiye’de ve tüm dünyada görülen en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olmakla birlikte ikinci sırada kanserler yer almaktadır. Kanser türleri içerisinde kolorektal kanser tüm dünyada ve ülkemizde akciğer, mide ve prostat/meme kanserlerinden sonra en çok görülen dördüncü kanserdir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre dünyada görülen, kanserden kaynaklanan ölüm nedenleri içerisinde cinsiyet ayırmaksızın birinci sırayı akciğer kanseri almakta olup ikinci sırada erkeklerde prostat kanseri, kadınlarda ise meme kanseri yer almaktadır. Her iki cinsiyet için, en çok ölüme yol açan üçüncü kanser türü kolorektal kanserdir (1).

Kolorektal kanser görülme sıklığı 40 yaş üzerinde artış göstermekle birlikte olguların %82’si 50 yaşın üstündedir. Çok yağlı diyetler, az meyve-sebze tüketimi, hareketsizlik, obezite, sigara ve alkol gibi çevresel etkenler kolorektal kansere yakalanma riskini arttırmaktadır. Kolorektal kanserlerin %80’i nonherediter ya da sporadik iken %20 oranında ailesel olabilir. En sık görülen herediter sendromlar; familyal adenomatöz polipozis ve herediter nonpolipozis kolon kanseridir (2).

Kolorektal kanserli olguların %50-60’ında metastaz gelişmektedir. Kolorektal kanserlerin en sık metastaz yerleri karaciğer, akciğer ve peritondur. Karaciğer, sıklıkla metastatik hastalığın ilk tespit edildiği yerdir. Kolorektal kanserli olgularda ilk tanı anında (sinkron) %15-25 oranında hepatik metastaz izlenirken, primer tümörün rezeksiyonu sonrasında %40-60 olguda metakron olarak metastaza rastlanır. Metakron metastazların çoğu ilk 2 yıl içerisinde saptanmaktadır. Olgular yaşamlarını kaybettiklerinde yaklaşık % 40’ında karaciğer metastazı bulunmaktadır (2, 3, 4). Yapılan otopsi çalışmalarında; etkilenen diğer organlara kıyasla karaciğer metastazlarının daha hızlı progresyon gösterdiği ve prognozu belirgin etkilediği belirtilmiştir (5).

Pek çok malignite sistemik yayılımla karaciğere metastaz yapmaktadır. Lenf nodlarından sonra metastazların en sık görüldüğü organ karaciğerdir (6). En sık metastaz yapan malignansilerin başında % 55 oranı ile kolorektal tümörler gelirken meme, nöroendokrin, pankreas, mide tümörleri ve malign melanom da karaciğere sık metastaz yapan diğer tümörlerdir. Özellikle gastrointestinal sistem tümörlerinin sıklıkla metastaz yapmasının başlıca nedenleri karaciğere ulaşan yüksek kan volümü ve karaciğerin hem hepatik arter, hem de portal ven aracılığı ile dual kanlanmasıdır (3).

Genelde kolorektal dışı kanserlerde izlenen karaciğer metastazı, hastalığın son evrede olduğunu göstermekle birlikte kolorektal kanserde hepatik metastaz rezeksiyonu kür sağlamaktadır. Bu nedenle kolorektal kanserli olgularda karaciğer metastazlarının tedavisi sağkalımı arttırmaktadır (2). Kolorektal dışı karaciğer metastazı olan olgular ise büyük oranda tanı anında ekstrahepatik hastalığa da sahip olduğundan lokal tedavilerden daha az fayda görür (7).

Hepatik kolorektal metastazlarda standart tedavi cerrahi olup 5 yıllık sağkalım oranı % 31-58 arasında belirtilmiştir. Ancak karaciğerle sınırlı metastaz olgularında rezeksiyon oranı % 10-25 arasında sınırlı kalmaktadır. Rezeksiyon yapılamamasının nedenleri arasında lezyonların yaygınlığı, lokalizasyonları (bilobar tutulum, vasküler-biliyer komşuluklar, rezidüel parankim yetersizliği) ve eşlik eden komorbidite sayılabilir. Bu durum cerrahiye tamamlayıcı ya da cerrahiye alternatif olabilecek tedavi yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Cerrahinin uygun olmadığı olgularda lokal tümör tedavisini gerçekleştirmek üzere uygulanan yöntemler minimal invaziv lokal tedavi yöntemleri ya da ablatif tedaviler olarak adlandırılır. Başlıcaları perkütan etanol enjeksiyonu (PEE), radyofrekans (RF) ve mikrodalga ablasyonları ve kriyoterapidir (3).

Karaciğer metastazlarının tedavisinde tüm bu yöntemler arasında en popüler ve en ümit verici olanı radyofrekans ablasyon yöntemidir. Radyofrekans

ablasyon tedavisi dokularda alternatif akımın etkisiyle ortaya çıkan ısı artışı sonucunda, koagülasyon nekrozu oluşumu ile tümörün yok edilmesi temeline dayanır. Rezektabil olmayan tümörlerde uygulanan ve lokal tümör kontrolü sağlayan yöntemler arasında en etkili olarak kabul edilmektedir. Ancak halen yüksek nekroz oranlarına rağmen lokal tümör rekürrensi ve yeni tümör oluşumu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmakta olup bu sorunları ortadan kaldırmak amacıyla pek çok araştırma yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı Mart 2007- Nisan 2011 tarihleri arasında radyofrekans ablasyon uygulaması ile tedavi edilen hepatik kolorektal metastazı bulunan olgularda, radyofrekans ablasyon tedavisinin lokal tedavi edici etkinliğini belirlemek ve orta dönem klinik sonuçları değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hepatik Kolorektal Metastazların Tedavisinde Ablasyon Yöntemleri

Cerrahi rezeksiyonun uygun olmadığı durumlarda, lokal ablatif tedavi yöntemleri gibi, tekrarlanabilen ve kolay uygulanabilir parankim koruyucu tedaviler kullanılır (8). Diğer tedavi yöntemlerine kıyasla ablatif tedaviler; morbidite ve mortalitesi daha az, maliyeti daha düşük, gerçek zamanlı incelenebilen, ayaktan hastalara uygulanan ve gerekirse diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılarak etkisi arttırılabilen yöntemlerdir (9).

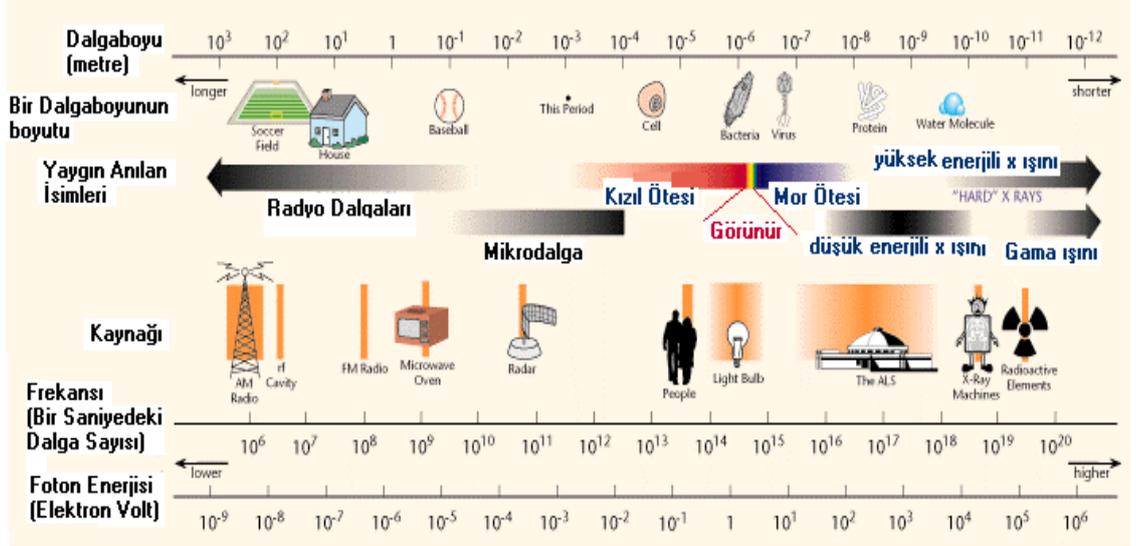
Tümör ablasyonu, kimyasal ya da termal tedavilerin spesifik fokal bir tümöre, doğrudan uygulanması sonucu tümörün haraplanmasını ya da yok edilmesini sağlayan alternatif tedavi yöntemidir. Diğer cerrahi dışı tedavi yöntemlerinden farklı olarak bu yöntem ile oral, intravasküler ya da periferik venöz yollar kullanılmadan “doğrudan” tümöre müdahale edilir. Bu tedavi yöntemleri büyük oranda perkütan olarak uygulandığından minimal invaziv yöntemlerdir. Tümör ablasyonu için pratikte kullanılan yöntemler kimyasal ve termal olmak üzere iki ana gruba ayrılmakta olup hepatik kolorektal metastazların tedavisinde en sık kullanılan yöntem radyofrekans ablasyonudur (10).

2.1.1 Radyofrekans Ablasyon

2.1.1.1 Tarihçe

Elektromanyetik spektrumun bir parçası olan radyofrekans (RF) dalgaları, 10kHz ile 900MHz arasında değişen düşük frekanslarda, elektrik yüklerine hız kazandırılmasıyla elde edilen geniş aralıktaki enerji akımlarıdır. Spektrumdaki

diğer enerjilerle kıyaslandığında daha uzun dalga boyuna ve daha düşük enerjiye sahiptirler (11).

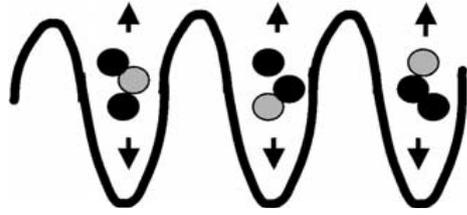


Şekil 1. Elektromanyetik spektrumu oluşturan componentler (12)

Jaques- Arsene d'Arsonval ilk kez 1891 yılında canlı dokulardan geçen yüksek radyofrekans dalgalarının nöromusküler eksitasyona neden olmadan, dokuda sıcaklık artışına neden olduğunu tanımlamıştır. Bu bulgu, 1900'lü yılların ortalarında elektrokoter ve medikal diaterminin gelişmesine yol açmıştır. Radyofrekans akımları, tümör tedavisinde ilk kez 1910 yılında Beer ve Clark tarafından mesane, meme ve deri kanserlerinde kullanılmıştır (13, 14, 15). 1920'lerde beyin cerrahı Cushing ve klinisyen Bovie bu teknolojiyle, beyin tümörlerinin tedavisinde "Bovie bıçağı" adını verdikleri tekniği yaratmışlardır (4). Karaciğer tümörlerinde ise ilk kez Rossi ve McGahan tarafından 1993 yılında kullanılmış olup 1997 yılında, bugünün teknolojisini kullanan FDA onaylı RF ablasyon yöntemi geliştirilmiştir (16, 17, 18). Günümüze kadar hepatosellüler kanser, hepatik ve serebral metastazlar, renal ve retroperitoneal tümörler ve osteoid osteoma gibi kemik lezyonlarının tedavisinde klinik uygulamalar yapılmıştır (19).

2.1.1.2 Mekanizma

Radyofrekans ablasyonu; yalıtılmamış elektrot uçlarından düşük voltajlı, yüksek frekanslı alternatif akımın hedef dokuya iletilmesi ile sağlanır. 50-200 W ve 900 kHz altında (300-500 kHz) bir enerji ile dokuda alternatif elektrik alanı yaratılır. Doku iyonları, alternatif elektrik akımının yönü boyunca dizilmeye çalışırlar. Dokuda elektroda göre daha fazla direnç olduğundan, elektrot çevresindeki dokuda iyon ajitasyonu belirgin olarak ortaya çıkar. İyonların hareketleri sürtünmeye, sürtünme de ısıya yol açar (6, 13, 14, 19, 20, 21).

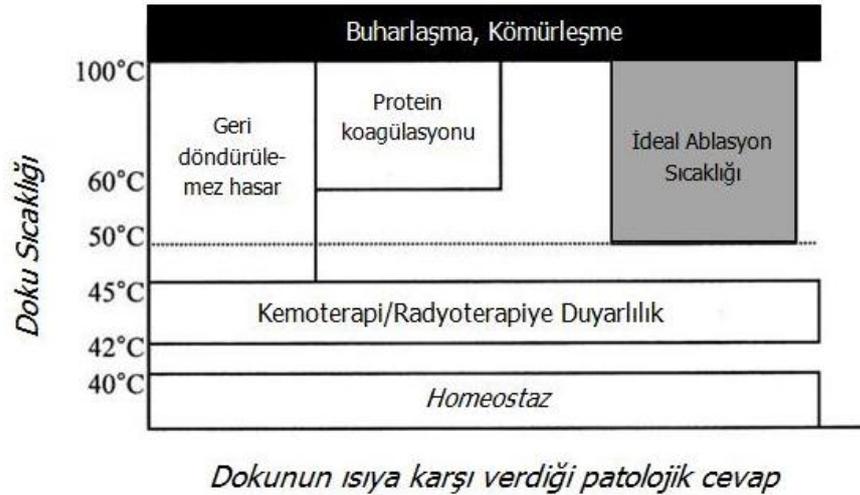


Şekil 2. Radyofrekans ablasyon sırasında, radyo dalgalarına bağlı iyon ajitasyonu (22)

Bir iletken üzerinden geçen akımın iyonlarda ajitasyona ve böylelikle ısı oluşumuna neden olması “Joule etkisi” olarak bilinir (23). Yüzey alanı küçük iğne elektrodu ile büyük toprak elektrodu arasındaki fark, oluşan ısının iğne elektrodunun çevresinde odaklanıp yoğunlaştırılmasını sağlar. 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 (6, 13, 14, 19, 20, 21).

Hücrel iç denge normal şartlar altında 40 C°'ye kadar olan sıcaklıklarda sağlanabilir. Sıcaklık 42-45 C°'ye ulaştığında (hipertermi) hücreler kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı hale gelir. Bu derecelere uzun süre maruziyet, etkilediği tüm hücreleri öldürmeye yetmez. 46 C°'ye 60 dakika ya da 50-52 C°'ye 4-6 dakika maruziyet geri dönüşümsüz hücre hasarı ortaya çıkarır. Hücre ölümü için gerekli

süre dokunun tipine ve durumuna göre değişiklik gösterir. 60-100 C° arasında, hücrelerin mitokondri ve sitozom enzimlerinin hasarıyla dokuda protein denatürasyonu oluşur, hücreler membran bütünlüklerini yitirir ve lipid tabakalarının erimesiyle birlikte tahrip olur. Bu süreç, koagülasyon nekrozu ile sonlanır. 100-110 C°'nin üstünde, dokuda kaynama, buharlaşma ve kömürleşme olur. Tümör dokusunun yeterince hasarı için, tüm hedef hacim sitotoksik sıcaklıklara maruz kalmalıdır. Temel amaç, tüm hedef hacimde 50- 100 C° sıcaklığın en azından 4-6 dakika elde edilmesi ve sürdürülmesidir. Ancak, elektrottan dokuya yavaş ısı iletimi süreyi 30 dakikaya çıkarabilir. Karbonizasyon ya da kömürleşme doku direncini arttırıp ısının iletilmesine ve ablasyon alanının genişlemesine engel olacağından doku sıcaklığı daha fazla arttırılmamalıdır (6, 13, 14, 19, 20, 21, 23).



Şekil 3. Artan sıcaklık değerlerine dokunun verdiği yanıt (22)

Hedef dokuda termal enerjinin yayılması “Bio-ısı denklemi” ile hesaplanır. Buna göre “koagülasyon nekrozu= biriken enerji x lokal doku etkileşimi – enerji kaybı”dır. Dolayısıyla etkin bir ablasyon, en uygun ısı üretiminin sağlanması ve ısı kaybının azaltılması ile başarılabilir. Dokunun elektriksel iletkenliğini arttıran, dokuda ısı hapsolmesine olanak tanıyan ve dokunun ısıya toleransını azaltan izlemler RF ablasyonun etkinliğini arttırır (21, 22).

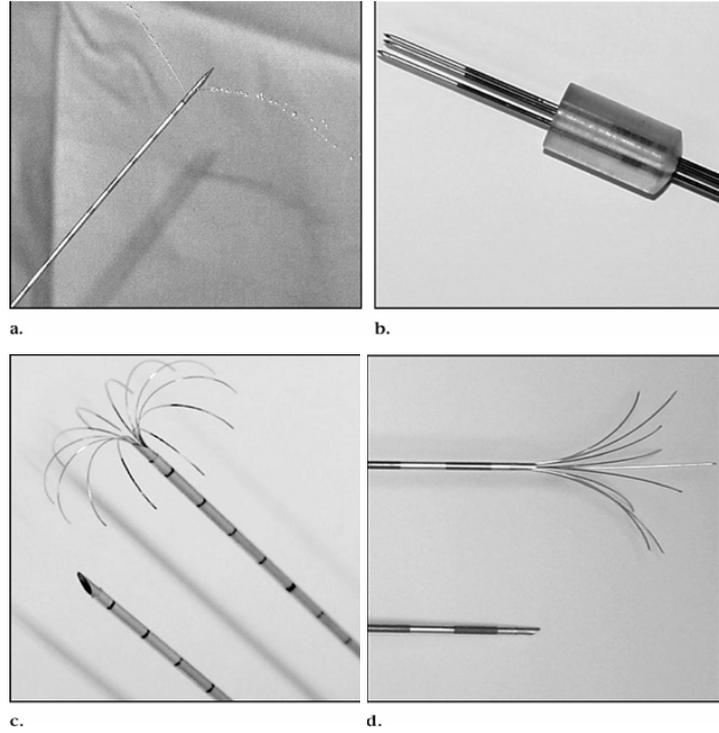
Dokularda kaynama ve buharlaşma sonucu gaz ortaya çıkar. Oluşan gaz hem bir yalıtkan görevi görüp ısının yayılmasını, hem de doku empedansını (dirençini) arttırarak ısının depolanmasını engeller. Ayrıca elektrottan uzaklaştıkça ısının azalmasına ek olarak elektrot boyutuna, doku iletkenliğine ve ısı kaybı etkisine (heat-sink effect) bağlı sınırlamalar nedeniyle ablasyon hacmi sınırlı kalır. Bu nedenle her elektrot belli bir miktarda koagülasyon nekrozu alanı oluşturur. Örneğin monopolar elektrotlar ancak 1,6 cm çapa kadar koagülasyon sağlayabilir. 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 gerekir (19, 21, 24).

Gelişen teknolojiyle birlikte farklı özelliklerde elektrotlar tasarlanmıştır. Elektrot çeşitleri şöyle sıralanabilir (10, 21, 23, 24, 25, 26):

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.

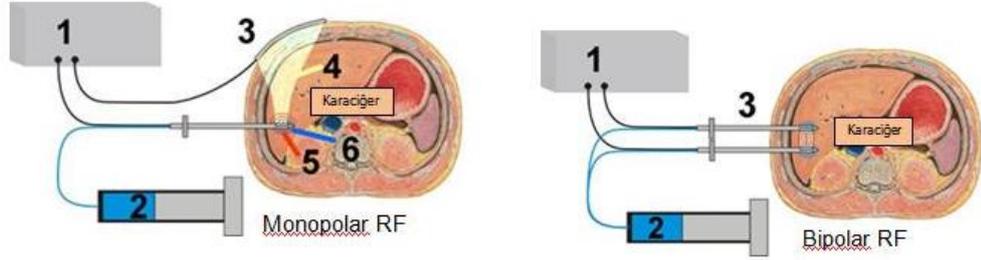
- a. İçten Soğutmalı Elektrot: İki adet içi boş lümen içerisinde sürekli sıvı (salin) dolaşan, dokuya sıvı teması olmaksızın doku sıcaklığının azaltıldığı, ısınan sıvının toplama ünitesine gönderildiği bir sistemdir. Bu sayede elektroda yakın kısımdan ısıyı uzaklaştıran ısı kaybı etkisi (heat-sink effect) ve direnç artışı ya da kömürleşme olmaksızın daha yüksek akım biriki sağlanır. Böylelikle daha geniş koagülasyon nekrozu oluşur.
- b. Çok İğneli Genişleyebilir Elektrot: Daha büyük bir iğne kanülünden çıkan çok sayıda elektrot iğneleri içerir. Bu sayede toplam yüzey alanı genişletilmiş, ısı artışı gösterecek olan alanın çapı ve işlemin etkinliği arttırılmış olur.

- c. Perfüzyon Elektrodu: Elektrodun ucunda, dokuya temas eden salin enjeksiyonlarını sağlayan küçük bir parça bulunmaktadır.
- d. Demet şeklinde (Cluster) elektrot: Birbirlerine çok yakın olarak yerleştirilmiş (<1 cm) 3 adet elektrottan oluşur. Daha yuvarlak ve daha geniş bir koagülasyon alanı oluşturur.



Şekil 4. Monopolar Elektrot Çeşitleri: a) Perfüzyon Elektrodu b) Cluster Elektrot c) Çok İğneli Genişleyebilir Elektrot d) İnternal olarak Soğutulabilen Elektrot (27)

2) Bipolar Elektrot: Tek bir 2 mm'lik probda hem aktif hem dönüş elektrotlarını içerir. 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.



1. RF jeneratörü
2. Salin infüzyonu
3. Topraklama paleti
4. Kapalı devre
5. Isıtma
6. Salin infüzyonu

1. RF jeneratörü
2. Salin infüzyonu
3. Bipolar elektrod

Şekil 5. Monopolar ve Bipolar RF Ablasyon Sistemleri (28)

Elektrodun hemen yanında oluşan iyonik ajitasyonun dokuya ne kadar iletiildiği ve doku tarafından bu ısının ne kadar korunabildiği RF ablasyonun etkinliğini belirler. Bu etkinliği değiştiren faktörler (19, 21, 22, 23):

1. Dokunun kompozisyonu ve bileşimindeki heterojenite (fibrozis, kalsifikasyon gibi yoğunluk farklılıkları) elektriksel ve termal iletkenliği değiştirir. Isı, farklı dokularda değişik oranlarda iletilir. Örneğin ısı iletimi kemikte kasa kıyasla daha zayıftır. Vertebra gövde lezyonlarında kortikal kemik yalıtkan görevi görerek spinal kordun hasarlanmasını engeller. Sirotik doku ısıyı iyi iletmez. Bu nedenle hepatosellüler karsinomu çevreleyen sirotik doku iyi bir yalıtım sağlayarak ısının kitle içinde sınırlanmasını ve yükselmesini sağlar (fırın etkisi).
2. 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. Dokuya salın enjeksiyonu doku iyonitesini arttırarak ısı iletimini arttırır ve akımın daha güçlü olmasını sağlar. Aynı zamanda elektrot çevresindeki kömürleşmenin oluşmasına ve dolayısıyla doku direncinin artması sonucu enerjinin durdurulmasına engel olur. Böylelikle ablasyon alanı da genişletilmiş olur. Benzer şekilde demir bileşimleri de akım şiftinin yükseltilmesine yardımcı olur.
4. Akımın pulslar halinde yani yüksek ve düşük enerji periyodları şeklinde gönderilmesi dengeli bir oranda başarılırsa elektrodun hemen komşuluğunda oluşan yüksek ısının ve doku direncinin, akımın iletilmesinde engel oluşturması önlenmiş olur.
5. Tümörlerin ısıya duyarlılığının arttırılması da RF başarısına katkı sağlar. Vasküler oklüzyon (Pringle manevrası, emboloterapi...) oluşturarak ya da antianjiogenetik faktörler (endostatin gibi) kullanarak hücrel hipoksiye neden olmak ya da kemoterapi/ radyoterapi ile hücrel hasar meydana getirmek, dokuyu ısıya daha duyarlı hale getirir.
6. "Heat-sink" etkisi (ısı kaybına neden olan kan akımına bağlı doku soğuması): Hedef dokuya 1mm'den daha yakın komşuluktaki kan akımı koagülasyon için gerekli olan sıcaklığa ulaşılmasına engel oluşturur. Bu etkiyi azaltmak için birtakım yöntemler geliştirilmiştir. Açık cerrahi ya da laparoskopik işlem sırasında geçici olarak portal ven ve hepatik arterin oklüde edilmesi (Pringle manevrası) ablasyon zonunun genişlemesine fırsat tanırken safra yolu hasarı ve portal ven trombozu riskini arttırır. Diğer bir izlem ise anjiografik balon oklüzyonu ya da embolizasyon yapmaktır.

2.1.1.3 Uygulama

RF ablasyonu perkütan, açık cerrahi ya da laparoskopi eşliğinde gerçekleştirilebilir. Genellikle ultrasonografi (US) kılavuzluğunda yapılmakla beraber bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kılavuzluğu da tercih edilebilir. İşlem öncesinde IV yolla proflaktik antibiyotik verilir. Perkütan girişimlerde uygulanacak anestezi bilinçli sedasyon ya da sedoanaljezi şeklinde olabilir. Elektrotlar tümör içine yerleştirildikten sonra ablasyon sırasında US ile ekojenik kabarcık oluşumu takip edilir. Radyofrekans ablasyon yapılırken temel amaç ısı oluşturarak tüm tümör dokusunu harap etmek ve komşu vital yapılara zarar vermeden malign hücreleri öldürmektir. Bu tedavide lezyon çevresinde 1 cm kalınlığındaki sağlam dokuda da harabiyet oluşturulup güvenli tümör sınırı sağlanır. İşlem sonrasında tümörden yaklaşık 2 cm daha geniş bir alan izlenmelidir. İşlem bittiğinde olası tümör ekimi ve hemorajiyi engellemek için trakt ablasyonu yapılır (22).

2.1.1.4 Endikasyonları

Kolorektal hepatik metastazların tedavisinde cerrahinin altın standart olması nedeniyle RF ablasyon tedavisinin endike olabilmesi için hastanın cerrahi adayı olmaması gerekir. Ekstrahepatik tutulum varlığında da hastalığın kürabl olduğu düşünülürse RF ablasyonu uygulanabilir. Karaciğerdeki lezyon sayısının fazla oluşu kesin kontrendikasyon oluşturmaz. Bununla beraber çoğu merkez 5'ten az sayıda lezyonu bulunan olgularda bu yöntemi uygulamayı tercih etmektedir. Ayrıca en büyük lezyon boyutunun 4cm'den küçük olması istenir. İdeal lezyon; 3cm'den küçük, tamamı hepatik parankim ile sarılı, kapsülden ve major vasküler yapılardan 1cm'den daha uzak yerleşmiş metastazlardır. Subkapsüler lezyonlara yönelik uygulamalarda işlem sırası ve sonrasında ağrı ve komşu organlarda termal hasar riski vardır. Büyük vasküler yapılarla olan yakın komşuluk durumunda damar içinde akan kanın soğutucu etkisi ("heat-sink" etkisi)

nedeni ile yetersiz ablasyon söz konusu olabilir. Safra kesesi ve karaciğer hilusuna komşu lezyonlara yapılan RF uygulamaları ise biliyer sistemde termal hasara neden olabilir (25).

Cerrahi adayı olamayan hasta RF için uygunluk açısından kliniği, laboratuvar (tümör markerları (CEA), kanama parametreleri) değerleri ve görüntüleme bulgularıyla (toraks-abdomen BT, karaciğer MRG ve PET-BT) birlikte değerlendirilmelidir. Cerrahiyi etkileyen tüm olumsuz faktörler RF ablasyonu da etkiler (24).

Teknolojik gelişmeler ve artan deneyim ile RF süreleri günümüzde %50'den fazla kısalmış, RF uygulanan lezyon sayısı, çapı ve farklı lokalizasyondaki lezyonlarda uygulamalar artmıştır. Ekstrahepatik tutulumu bulunan olgularda akciğer metastazları varsa bunlara da RF ablasyon uygulanabilir. Subkapsüler lezyonlarda karaciğer komşuluğuna %5'lik konsantrasyonda dekstroz solüsyonu verilerek (hidrodiseksiyon) hem ağrı azaltılır, hem de komşu organlar korunur. Büyük vasküler yapılarla yakın komşuluk pratik uygulamada ciddi sorun oluşturmaya da "ısı kaybı etkisi" nedeniyle rezidü-lokal rekürrens riskini arttırır. Safra kesesi ve karaciğer hilusuna komşu lezyonlarda ise deneyimli ellerde nadiren gelişen, kendini sınırlayan kolesistit dışında ciddi komplikasyon görülmesi çok nadirdir (22).

Günümüzde RF ablasyon yönteminin; hepatik kolorektal metastazların tedavisi dışında hepatosellüler karsinom başta olmak üzere karaciğerin primer ve diğer sekonder malignitelerinde (29), akciğer ve böbreğin primer ve metastatik tümörlerinde (30, 31), atrial fibrilasyon gibi kardiyak aritmilerde (32), osteoid osteoma gibi kemik tümörlerinde (33, 34), Barrett özefagusunda (35), tiroid nodüllerinde (36), obstrüktif uyku apnesi, horlama, tonsiller hipertrofi, dil kökü hipertrofisi gibi patolojilerde (37), uterin leiomyomlar ve endometrial kanamalarda (38, 39), memenin malign lezyonlarında (40), venöz yetmezlikte

(41,42) ve transüretal olarak prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisinin tedavisinde (43, 44) kullanımı ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır.

2.1.1.5 Kontrendikasyonları

Tümörün ana safra kanalına ve ana venlere 1 cm'den daha yakın yerleşmesi, tıkanma sarılığı, kolanjit, karın ön duvarına yakın egzofitik lezyon, bilioenterik anastomoz varlığı, septisemi, aktif enfeksiyon, trombositopeni (<50.000/mm³) ve tedavi edilemeyen koagülopati (protrombin zamanı < %50) RF ablasyon işlemi için kontrendikasyon oluşturur (23, 45).

2.1.1.6 Görüntüleme

Radyofrekans ablasyonu yöntemi dahilinde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi gibi yöntemler kullanılır (10, 19, 24):

1)Planlama: Bu aşamada BT ya da MRG ile tümör sayısı, boyutu, şekil özellikleri, lokalizasyonu, damar, safra yolları ve diğer kritik yapılar (safra kesesi, diafragma, gastrointestinal trakt) ile ilişkisi belirlenir. Sonografi ise lezyonların yerinin belirlenmesini ve ulaşılabilirliklerinin değerlendirilmesini sağlar.

2)Hedefleme: İşlem sırasında RF elektrodunun tümör içerisine uygun şekilde yerleştirilmesi aşamasıdır. Kılavuzluk edecek görüntüleme yöntemi, işlemi yapacak kişinin tercihinine, deneyimine ve yöntemin kullanılabilirliğine göre seçilir. En sık tercih edilen modalite ultrasonografidir. Ultrasonografinin gerçek zamanlı görüntüleme sağlayabilme, taşınabilirlik, evrensel uygulanabilirlik ve düşük maliyet gibi avantajları vardır. Tek dezavantajı RF işlemi sırasında, koagülasyon nekrozu alanında oluşan hava kabarcıklarının oluşturduğu akustik gölgelenme nedeniyle, ablasyon yeterliliğinin net olarak değerlendirilememesidir. MRG, tümör-normal parankim ayırımını net yapabilir. 3 planda görüntü

oluşturarak lezyonun yerini belirlemede iyi bir kılavuzluk sağlar. Ancak pahalı ve MRG ile uyumlu malzeme gerektiren bir yöntemdir. BT ise özellikle ultrasonografi ile beraber kullanıldığında etkili bir kılavuz yöntemdir.

3)Monitörizasyon: İşlem boyunca ablasyonun etkilerinin takip edilmesidir. Tümörün ne kadar kapsandığına ve komşu kritik yapıların etkilenip etkilenmediğine dikkat edilmelidir. İşlem sırasında elektrot çevresinde progresif olarak artan hiperekoik odak izlenir. Zamanla bu alanda küçük gaz baloncukları oluşur. Baloncuklar içeren bu hiperekoik alan değişik boyutta, düzensiz şekil ve kontur özelliğinde olup yaklaşık 1 saatte rezolüsyona uğrar. Doppler US'nin koagülasyon alanını değerlendirmede önemli bir yeri yoktur.

4)Kontrol: İşlemin hemen sonrasında yapılan genel durum kontrolüdür. Özellikle hematoma gibi erken dönem komplikasyonların değerlendirilmesini sağlar.

5)Tedavi yanıtını değerlendirme ve takip: Bunun için kontrastlı ultrasonografi, kontrastlı BT veya MRG ve PET-BT incelemelerinden bir ya da birkaçı kullanılabilir.

Takipte ultrasonografinin yeri sınırlıdır. Ablasyon yeterliliğinden çok erken dönemde komplikasyon varlığını saptamak amacıyla kullanılabilir. Sonografik kontrast ajan enjeksiyonu sonrasında yapılan inceleme, işlemin hemen sonrasında rezidü ya da takip incelemelerinde rezidü-nükslerin gösterilmesinde değerlidir. Bunun dışında sonografik incelemenin takipte yeri yoktur (10, 19, 24).

Erken dönemde RF ablasyon alanı özellikle BT'de kontrastlanan ince bir çerçeve tarafından çevrelenen kontrastlanmayan alan olarak izlenir. İnflamatuar reaksiyona bağlı oluşan bu periferik kontrast tutulumu konsantrik, simetrik ve düzgün sınırlı olmalıdır. Bu geçici bulgu, termal enerjiye karşı gelişen benign fizyolojik cevaba karşılık gelir (erken dönemde reaktif hiperemi, geç dönemde

fibrozis) ve genellikle 1 ayda, en geç 6 ay içinde regrese olur. Rezidü tümör varlığında ise ekzantrik, dağınık ya da nodüler kontrastlanma dikkati çeker. Kontrastlı BT incelemesinde ablasyon odağı-rezidü tümör ayırımında; hepatosellüler kanser gibi hipervasküler kitlelerde hepatik arteriyel faz önemli iken kolorektal metastazlar gibi hipovasküler kitlelerde ise koagülasyon nekrozu alanı ile hipodens tümör ayırımı için portal venöz fazda ve postkontrast 5-10 dakikalarda alınan görüntüler değerlidir. Geç faz görüntülerde koagüle dokuda kalıcı hipoattenüasyon izlenirken rezidü tümör dokusunda ise sebat eden kontrastlanma dikkati çeker. Yapılan takiplerde, ablasyon alanının hacminde zamanla %20'den daha az bir oranda küçülme izlenir (10, 19, 24).

BT'deki x-ışını dozunun yüksekliği nedeni ile son zamanlarda daha çok MRG ile takip tercih edilmektedir. Özellikle RES-hepatobiliyer sisteme özgü ajanlar rezidü/rekürrens ile hiperperfüzyon alanlarının ayrılmasında değerlidir. MRG'de RF ablasyon odağı T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens sinyal özelliğinde izlenirken yapılan dinamik kontrastlı görüntüleme bu alanda kontrast tutulumu saptanmaz. BT'de izlenen inflamatuvar reaksiyona bağlı kontrast tutulumu gösteren ince çerçeve MRG sekanslarında da izlenebilir. Ayrıca difüzyon incelemesi, nekroz ile tümör dokusunun ayırımı sağlar. Difüzyon katsayısı (ADC- Görünür Difüzyon Katsayısı) hücresel bütünlük ve su moleküllerinin termal indüklenen hareketini belirler. Tümör dokusunda hücre duvarları intakt olup su moleküllerinin hareketi kısıtlıdır. Bu durumda ADC değeri düşük ölçülür. Hücre nekrozunda ise membran geçirgenliğinde ve su moleküllerinin hareketinde artış meydana gelir ve ADC değeri artar (10, 19, 24).

Ablasyon tedavisi sonrasında klinik sonuçların tam değerlendirilebilmesi için bazı kavramların iyi bilinmesi gerekir (25):

- ✓ 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 0,5-1 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.

2.1.1.7 Komplikasyonlar

Komplikasyonlar kendi içerisinde ağırlık derecesine göre majör ve minör, ortaya çıkış zamanına göre erken (ilk 6-24 saatte), periprosedürel (ilk 30 gün içerisinde) ve geç (30 günden sonra) olmak üzere sınıflandırılabilir (10).

Majör komplikasyonlar: Hastanede yatış süresini uzatan, kalıcı sekeller ya da ölüme yol açabilen komplikasyonlardır (46). Başlıcaları kanama, karaciğer absesi ve tümör ekimi gibi elektrot yerleştirilmesine bağlı komplikasyonlar ile intestinal perforasyon, safra yolu hasarı ve safra kaçağı, biloma, mide veya diafragma hasarı, kolesistit, pnömotoraks, hemotoraks, semptomatik plevral effüzyon ve geri dönüşüm paleti yanıkları gibi termal tedaviye bağlı komplikasyonlardır (47, 48). Perihepatik abse, lezyon lokalizasyonunda abse, elektrot trasesinde ya da lezyon içerisinde hemoraji, subkapsüler hematom, karaciğer yetmezliği, biliyer hasar, asit ve hidropnömotoraks ilk 30 gün içerisinde gelişirken; biloma, biliyer fistül, arteriovenöz fistül ve abse geç dönemde ortaya çıkabilir(48).

Mortalite nedenleri arasında sepsis, hepatik yetmezlik ve kolon perforasyonu sayılabilir(10, 48).

Kanama: Hastanın var olan koagülopati problemi en önemli risk faktörüdür. Bu nedenle işlemden önce ve hemen sonra mutlaka tam kan sayımı ve kanama parametreleri değerlendirilmelidir (49). Tüm hastalarda elektrot tüm trasesi boyunca dikkatlice ilerletilerek tümör içerisine yerleştirilmelidir. Periferik yerleşimli tümörlerin ablasyonunda ve intraabdominal asit varlığında kanama olasılığı artar. Asit tümörün cilde uzaklığını arttırarak katedilmesi gereken mesafeyi arttırır. Ancak bazı yazarlar asit varlığının sonografik görüntülemeye katkıda bulunması ve diafragma hasarı riskini azaltması gibi olumlu birtakım özellikleri nedeniyle asitli olgularda parasentez önermemektedir (46).

Vasküler hasar: Vasküler hasar ısı kaybı etkisi (“heat-sink effect”) nedeniyle çok sık görülmez. Ayrıca RF dalgalarının koterize edici etkisi de bu riski azaltır (46). Venöz kanama kendini sınırlarken, arteriyel kanamalarda konservatif tedaviden ameliyata kadar birtakım tedavi seçenekleri gerekli olabilir. Kanamanın yanı sıra arteriovenöz fistül, psödoanevrizma ya da hepatik/ portal venöz tromboz gelişebilir (49).

Abse: RF ablasyon sonrası ateş görülmesi çok nadir değildir. Post-ablasyon sendromunun ağrı dışında görülen en sık komponenti olan ateş 1-9 gün içerisinde %19-34 oranında görülürken, ateşin 2 haftadan uzun sürmesi abse oluşumu olasılığını düşündürmelidir. Abse oluşumunun mekanizması henüz aydınlatılamasa da bilioenterik anastomoz, endoskopik papillotomi, bilioenterik fistül, eksternal biliyer drenaj gibi durumlara bağlı bakteriel kontaminasyon ya da diabet gibi immün sistemin baskılandığı durumlar abse oluşumu ve takiben sepsis gelişimi için risk faktörleridir. Risk grubunda; işlemden önce mutlaka antibiyotik profilaksisi yapılması gerekir. Abse formasyonu ne kadar erken tespit ve tedavi (antibiyotik tedavisi ve perkütan drenaj) edilirse prognoz o kadar iyi olur (47, 49).

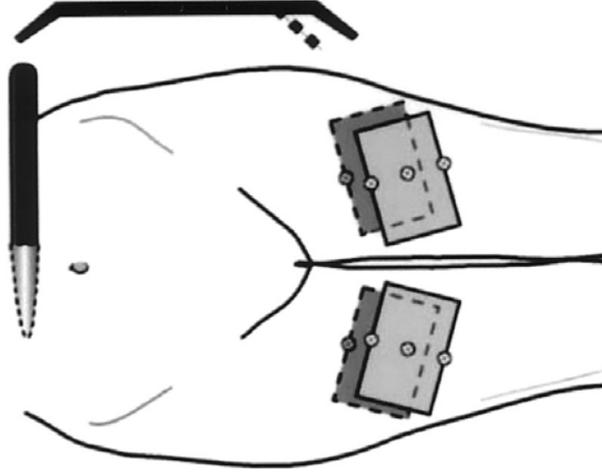
Komşu organ hasarı: Safra yolları seyirleri boyunca vasküler yapılara eşlik ettiğinden “ısı kaybı etkisi” safra yollarını termal hasardan korur. 3mm’den daha ince damarlara eşlik edenlerde ise risk daha fazladır. Safra yollarında dilatasyon ve bilioma oluşumu, kolanjit ya da enfeksiyon eşlik etmediği sürece tedavi gerektirmez. Daha önceden geçirilmiş kolesistit, geçirilmiş operasyona sekonder yapışıklık olması ve kolesistostomi varlığı safra kesesi hasarı açısından risk faktörleridir. Safra kesesine 5 mm’den daha yakın mesafeye kese duvarına paralel olacak şekilde ablasyon uygulanırsa perforasyon olasılığı artar (46). Gastrointestinal sistemin termal hasarı ölümlle sonuçlanabilir. Lezyon karaciğer kapsülüne 1 cm’den daha yakın ve gastrointestinal lümen komşuluğunda ise perforasyon oluşma riski yüksektir. Perforasyon riski en fazla olan organ, ince barsak ve mideye kıyasla hareketsiz ve ince duvarlı olması nedeniyle kolondur. Midenin duvar kalınlığının fazla olması ve ince barsağın mobil oluşu, bu organları hasarlanmadan korur (46, 47).

Toraksa ait komplikasyonlar: Özellikle karaciğer kubbesine yakın olan lezyonların ablasyonu sonrasında ortaya çıkabilir. Diafragma hasarı kendini sınırlayan, konservatif yaklaşım ile tedavi edilebilen bir komplikasyondur. RF ablasyonu sonrasında daha sıklıkla tedavi gerektirmeyen minimal plevral effüzyon ya da çok nadiren hidropnömotoraks görülebilir (49).

Tümör ekimi: Subkapsüler yerleşim en önemli risk faktörüdür. Ekim riskini azaltmak için girişim sayısı ve tümör içerisinde iğnenin yer değiştirme miktarının azaltılması ve iğne trasesinde tümörden önce bir miktar normal parankim bırakılması önerilmektedir (49). Ayrıca elektrot hattının ablasyonu da tümör ekimi riskini azaltır (46).

Cilt yanığı: Monopolar elektrot sistemlerinde aktif elektrot ucundaki akım miktarı, topraklama için cilde yerleştirilen paletlerde de aynıdır. Bu enerji miktarını azaltmak için mümkün olduğunca paletlerin sayısı fazla ve yüzey alanı geniş olmalıdır. Paletlerin uzun aksları aktif elektroda paralel olacak şekilde

horizontal olarak cilde yerleştirilmelidir. Yerleştirilen paletler aktif elektroda eşit mesafede olmalıdır (46, 47).



Şekil 6. Topraklama paletlerinin doğru yerleştirilmiş şekli (47)

Minör komplikasyonlar: Minimal tedavi ile sekelsiz iyileşen, gözlem için kısa süre hastanede takip edilebilen komplikasyonlardır. Ablasyon alanında ağrı, sağ omuz ağrısı, ateş, bulantı-kusma, artralji, baş ağrısı, halsizlik, perihepatik sıvı başlıca minör komplikasyonlardır.

Post-ablasyon sendromu: Ateş, halsizlik, titreme, bulantı ve ağrı ile karakterize grip benzeri semptomlar, ablasyon işlemi sonrasında yaklaşık 1 hafta kadar sürebilen bir durumdur. Tipik olarak ateş işlemden 3 gün sonra, diğer semptomlar ise 5 gün sonra pik yapar ve bu semptomlar 2 hafta içinde geriler. Daha sıklıkla büyük ya da çok sayıda lezyonun ablate edildiği olgularda gözlenir (46).

Komplikasyon gelişiminin ve morbiditesinin azaltılmasında 3 basamak önemlidir:

1) Önlem: Yüksek risk taşıyan olgularda işlemden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Varolan risk faktörlerini ekarte etmek için gerekli profilaksiler ve

tedaviler uygulanmalıdır. İşlem deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. İşlem sırasında olgu için en uygun görüntüleme yöntemi ve tedavi yaklaşımı (açık cerrahi ya da perkütan) belirlenmelidir (49).

2) Erken tanı: Enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonların sıklığını azaltmasa da oluşan komplikasyonun klinik şiddetini azaltmak açısından önemlidir. Bu nedenle işlemi yapan radyolog RF ablasyon sonrasında görülebilecek çeşitli komplikasyonlar hakkında bilgili ve uyanık olmalıdır. Tedavi sonrası yapılan yakın klinik takip ve laboratuvar takibi erken tanıda önemli olmakla birlikte gereklilik halinde yapılan erken radyolojik tetkikler de komplikasyonları saptamada gereklidir (49).

3) Uygun tedavi: Komplikasyon erkenden saptansa bile uygun bir şekilde tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanabilir. Gelişen komplikasyonlar dinamik bir süreç olduğundan uygun tedavinin en erken zamanda başlanması gereklidir (49).

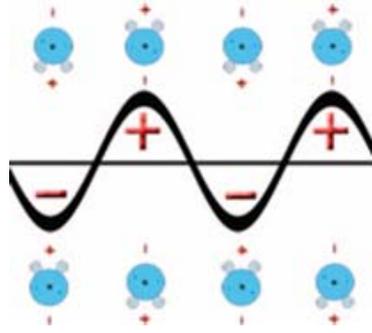
2.1.2 Mikrodalga Koagülasyon Tedavisi

Tümör ablasyon yöntemleri arasında en yeni teknik mikrodalga ablasyondur. Mikrodalga radyasyon, elektromanyetik spektrumda kızılötesi radyasyon ile radyo dalgaları arasında yer alan 900-2450 MHz frekansta akımlardır (9).

Bu yeni tekniğin, dünyada yaygın olarak kullanılan RF ablasyon teknolojisiyle kıyaslandığında daha yüksek intratümöral sıcaklık ve daha geniş ablasyon hacmi oluşturması, daha hızlı olması, gelişmiş ısı yayımı sağlaması, daha az ağrıya neden olması ve kistik kitlelerde de optimal ısıtma oluşturması gibi birçok avantajı vardır (50).

Yüksek frekanslı mikrodalga enerji dokuda dielektrik ısınmaya neden olur. Dielektrik ısınma; ya doğrudan akımın ya da alternatif akımın, iletken olmayan bir

madde üzerinde yüksek frekansla titreşme hareketinin bir sonucu olarak meydana gelir. Elektromanyetik alan su moleküllerinin osilasyonuna ve saniyede 2-5 milyon kez ileri-geri devinimine neden olur. Bu kinetik enerji sürtünmeyle ısıya dönüşerek dokunun sıcaklığını yükseltir. Oluşan ısı RF ablasyonda anlatılan mekanizmaya benzer şekilde koagülasyon nekrozuna neden olur (9, 51).

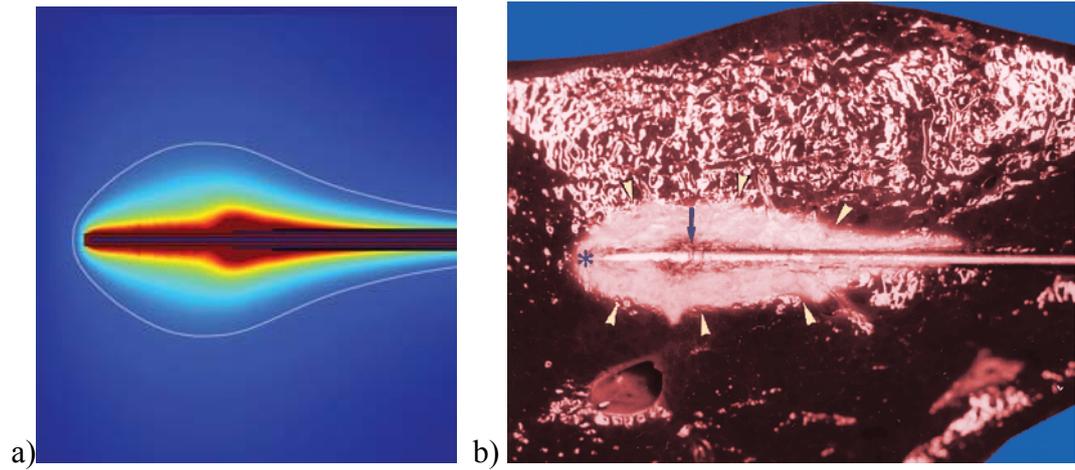


Şekil 7. Su moleküllerinin mikrodalga enerjisine bağlı devinim hareketi (9)

Mikrodalga ablasyon ile radyofrekans ablasyon arasındaki temel fark; mikrodalga ablasyonda ısınma, anten çevresinde hacimsel olarak izlenirken RF ablasyonda ısınma yüksek akım yoğunluğuyla sınırlıdır. RF elektriksel ve termal iletkenliğe gereksinim duyarken mikrodalga sıfır ya da düşük iletkenliğe sahip dokularda da yayılabilir. Mikrodalga radyasyon; dokular üzerinde yüzey başına watt 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 (52). 100 C°'nin üzerinde, akımın iletilmesi için gerekli olan su kaynamaya başladığından ve doku impedansı arttığından RF akımı dokuda iletilmez. Ancak mikrodalgalar her sıcaklıkta ve her su içeriğinde dokuda iletilir. Mikrodalga ısıtma radyofrekansla ısıtmaya göre daha avantajlıdır. Çünkü ısıtılan dokunun derinliği ve hacmi çok daha fazladır (53). Ablasyon alanının genişliği dalga boyu ve anten tasarımına bağlıdır. Kömürleşme ya da buharlaşma gibi elektriksel yalıtkanlar mikrodalga ablasyonunu engellemez (51).

Mikrodalga ablasyonu, RF ablasyonunun tüm kazançlarını sağlamasının yanı sıra hızlı oluşu ve yüksek sıcaklıklara ulaşabilmesi nedeniyle özellikle damar komşuluklarında RF ablasyona kıyasla daha etkilidir (53).

Bilinçli sedasyon oluşturarak, gerekli durumlarda lokal anestezi de yapılarak, ultrasonografi ya da bilgisayarlı tomografi eşliğinde tümör yeri belirlenerek ince (14,5G) mikrodalga anteni tümör içine yerleştirilir. Her jeneratör 915MHz frekansta 60W güç oluşturabilir. Bu frekanslarda doku penetrasyonu daha fazladır. Bu yöntemde alternatif akım oluşmaması nedeniyle, topraklama amacıyla cilde palet yerleştirilmesine gerek yoktur (9).



Şekil 8.a) Mikroablasyon yöntemi sırasında anten çevresinde oluşan elektriksel alan b) Mikroablasyon uygulanan domuz karaciğeri. Monopolar mikroablasyon anteni (siyah ok) ve elektrot ucu (asteriks) çevresinde oluşan eliptik ablasyon alanı (sarı ok başları)(23, 54)

Shibata ve arkadaşlarının kolorektal karaciğer metastazı bulunan 175 hastada yaptığı çalışmada hepatik rezeksiyon ve mikrodalga ablasyon tedavisi sonrası sağkalım oranlarında anlamlı fark bulunmamış olup 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %69,%23 ve %71,%14 olarak kaydedilmiştir. Sonuç olarak mikrodalga ablasyon rezeksiyon ile benzer etkinliğe sahip olmasının yanı sıra daha az invaziv olması nedeniyle cerrahiye iyi bir alternatiftir (55).

Hepatik kolorektal metastazların tedavisinde mikrodalga ablasyon tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda sağkalım ortalamaları 24-36 ay, komplikasyon oranları % 6,6-29,8 ve lokal rekürrens oranları ise % 2,7-51 olarak belirtilmiştir (55, 56, 57, 58, 59, 60).

Komplikasyon oranları RF ablasyon ve kriyoterapiye göre daha az olmakla birlikte karaciğer absesi, ampiyem, safra yolları hasarı, biloma, kolon perforasyonu, hemoraji, tümör ekimi ve torasentez gerektirecek plevral effüzyon görülebilecek majör komplikasyonlardır. Minör komplikasyonlar ise ateş, ağrı, asemptomatik plevral effüzyon, arterioportal şant ve safra kesesi duvarında kalınlaşmadır (61).

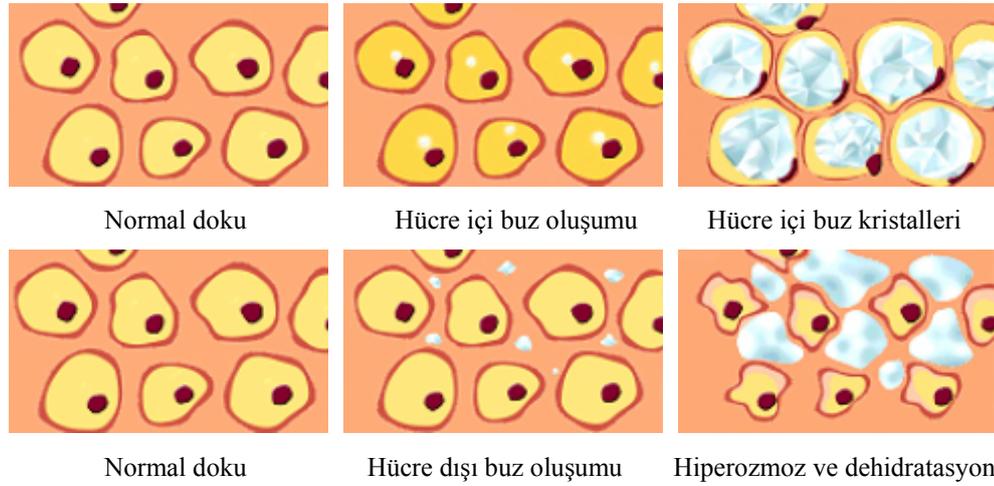
Primer ve sekonder karaciğer tümörleri dışında akciğer maligniteleri, renal ve adrenal tümörler ve kemik tümörleri mikrodalga ablasyonun diğer klinik kullanım alanlarıdır. Akciğer tümörlerinde, semptom palyasyonunda ve radyoterapi-kemoterapinin etkinliğini artırma kullanılırken; evre 1A tümörlerde küratif olabilir. Renal ve adrenal tümörlerde kullanımı ile ilgili literatürde yeterli bilgi olmamakla birlikte adrenal metastazların kistik natürü nedeniyle mikrodalga ablasyon tercih edilebilir. Kemik metastazlarında ise ağrı palyasyonu için radyoterapiye alternatif olabilir (9).

2.1.3 Kriyoablasyon

Ablasyon tedavileri arasında ilk kullanılan tedavi yöntemi kriyoablasyondur. 1800'lü yılların başında İngiliz bilim adamı James Arnott buz ve tuz bileşiminin dokuda nekroz oluşturarak hasarlanma ortaya çıkardığını bulmuş ve bu birleşim ile tedavi edilen meme ve serviks kanserli hastalarda tümör boyutlarında küçülme ve ağrı miktarında azalma olduğunu belirtmiştir. 1890'larda sıvı hava ve karbondioksit, 1950'lerde ise sıvı nitrojenin, kriyojen (soğutucu madde) olarak kullanımı gündeme gelmiştir. 1970-80'lerde sıvı nitrojen kullanan kriyoablasyon sistemleri prostat, böbrek ve karaciğer tümörlerinde kullanılmaya

başlanmıştır. Son teknolojik gelişmeler sonucunda kriyoablasyon sistemlerinde argon gazı da kullanılmaktadır (62).

Kriyoablasyon tedavisinin mekanizması üç faz içerir: 1) ani donma sürecinde, hücre içi ve hücre dışı alanda oluşan buz kristallerine sekonder oksidatif fosforilasyon bozulur, oluşan osmotik gradient nedeniyle hücre membranı yırtılır ve sitokin bağımlı sistemik inflamatuvar reaksiyon meydana gelir. 2) Ortaya çıkan sitotoksik oksijen radikalleri ve nitrik oksit hücre hasarının artmasına ve immün sistemin de bu sürece katılmasına neden olur. 3) Tümörü besleyen mikrovasküler yapılarda oluşan endotel hasarı ödeme, trombosit agregasyonuna, tromboza ve vasküler tıkanmaya yol açarak hücrel hipoksiye neden olur. Tekrarlayan donma-erime periyodlarına bağlı oluşan nekroz ve geri dönüşümsüz hasar, tümörün yok edilmesini sağlar (8, 20, 62).

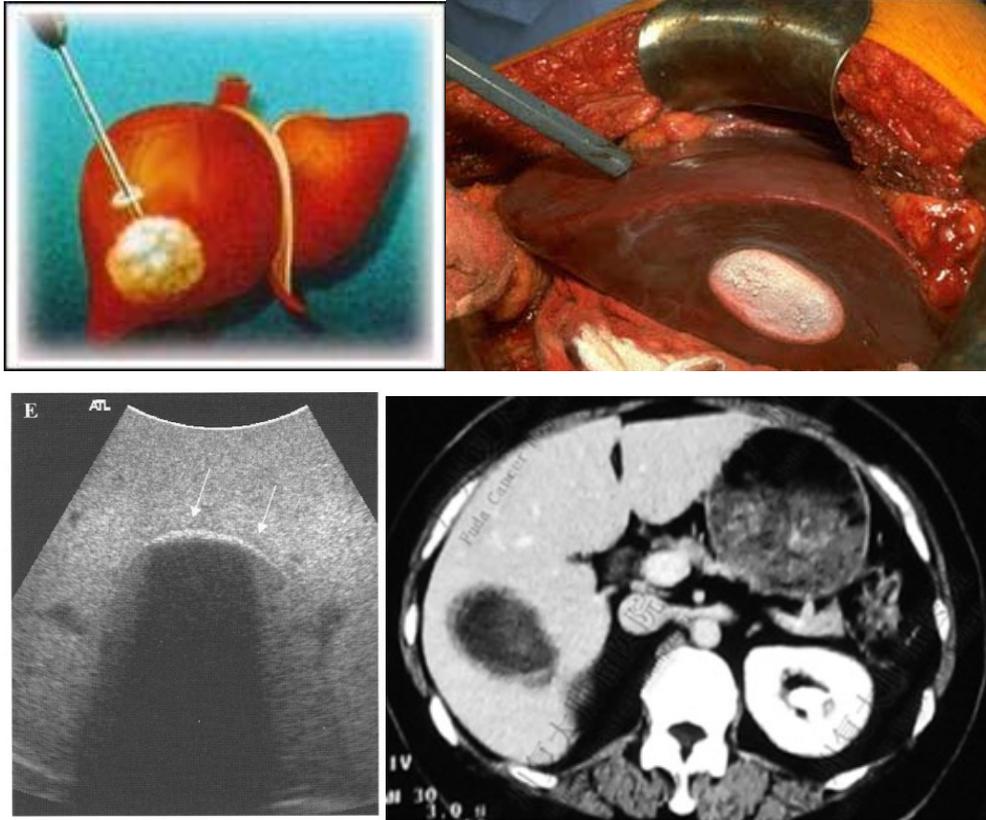


Şekil 9. Kriyoablasyon sonrası dokuda izlenen değişiklikler (63)

Günümüzde kullanılan kriyoablasyon sistemleri, donma-erime döngülerini oluşturmak için ısı transferi ya da iş üretimi olmaksızın gazların genişmesi sırasında ısılarının değişmesi prensibine dayanan Joule-Thomson etkisini kullanmaktadır. Normal basınç ve ısı altında, hidrojen ve helyum dışındaki bütün gazlar, genişleme sırasında gaz atomlarının çekim gücüne karşı yapılan iş nedeniyle soğurlar. Argon geniştiğinde soğuyan gazlardan biridir ve termal iletim ile genişterek ısıyı -140 C° 'ye kadar düşürebilir (23).

Bu teknoloji sayesinde kitle içine yerleştirilen problar aracılığıyla uygulanan sıvı nitrojen ya da argon gibi soğutucu ajanlar tümörü dondurur. Geri dönüşümsüz hücre hasarı olabilmesi için ısının -20 ile -40 C°'ler arasında olması gerekir. Hasar, donma hız ve süresi ile birlikte erime oranıyla ilişkilidir. Helyum gazı ise erimeye neden olarak destrüksiyon oluşturur (20, 62).

Ultrasonografi ile yapılan görüntüleme, posteriorunda belirgin akustik gölgelenme veren hiperekoik görünüm, “buz topu oluşumu” izlenebilir. Posterior akustik gölgelenme buz topu sınırlarının net olarak değerlendirilmesini engeller. Erime süreci başladığında yavaş yavaş buz topu görünümü gerileyerek kriyoablasyon yapılan lezyon lokalizasyonunda normal parankime göre daha hipoekoik bir alan izlenir (64). Bilgisayarlı tomografide ise düşük attenuasyonlu, vasküler etkilenme sonucu enfarkt benzeri kama şekilli ya da kısmi vasküler korunma durumunda yuvarlak/ oval şekilli alanlar olarak izlenir (65).



Şekil 10. a) Karaciğere uygulanan kriyoablasyon yönteminin şematik gösterimi, b) açık cerrahi sırasında, c) ultrasonografik görüntüleme buz topu oluşumu, d) bilgisayarlı tomografide kriyoablasyon sonrası görünüm.(66, 67)

Bu tedavinin en önemli dezavantajı “kriyoşok” olarak tanımlanan post-kriyoablasyon sendromudur. Ablasyona karşı oluşan sistemik cevap; trombositopeni, koagülopati, plevral effüzyon, ARDS benzeri sendrom, myoglobinüri, karaciğer ve böbrek yetmezliğine neden olur. Bu durum %0-18 oranında ölümlerle sonuçlanabileceğinden önemlidir (20). Isı temelli ablatif yöntemlerde bu sistemik cevabın görülmemesinin nedeni ablasyon zonu komşuluğundaki damarların da koagülasyonu ve trombozu sonucu bu alanın izole edilmesi ve sistemik cevap oluşturabilecek maddelerin dolaşıma karışmamasıdır (7). Bunun dışında hemoraji, subfrenik abse, tümör ekimi, biloma ve biliyer fistül görülebilecek diğer lokal komplikasyonlardır (7, 20).

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 (20).

Cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan hastalarda en sık kullanılan ablatif tedavi yöntemleri kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyondur. Seifert ve arkadaşları karaciğer rezeksiyonu ile kriyoablasyonun pek çok parametresini karşılaştırdığı çalışmasında ortalama ve 5 yıllık sağkalım oranları arasında anlamlı fark yokken hastalısız sağkalım oranları rezeksiyon yapılan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca lokal rekürrens, kriyoablasyon yapılan hastalarda daha fazla oranda saptanmıştır. Buna karşın morbidite oranı rezeksiyona kıyasla kriyoablasyon yapılan hastalarda daha az kaydedilmiştir (68). Kriyoablasyon ile radyofrekans ablasyonu karşılaştıran çalışmalarda ise; lokal rekürrens oranı kriyoablasyon ve RF ablasyon için sırasıyla % 5-13 ve % 2-3 oranında bulunmuştur (69, 70, 71). Adam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %71 ve %19 olarak kaydedilmiştir (72). Komplikasyon oranları karşılaştırıldığında kriyoablasyona kıyasla RF ablasyona bağlı gelişen komplikasyonlar belirgin olarak daha azdır. Sağkalım oranları arasında anlamlı

fark saptanmamakla birlikte 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları kriyoablasyon için sırasıyla %77-95 ve %52-78 iken RF ablasyon için %58-93 ve %50-75'tir (71).

Perkütan kriyoablasyon tedavisi, böbrek, karaciğer, prostat, meme, kas-iskelet sistemi kanserleri ve uterin fibroidler gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılabilecek güvenli ve etkili bir yöntemdir (73). Günümüzde bu tedavi en sık fokal primer böbrek tümörlerinin tedavisinde ve kemik metastazlarının palyasyonunda kullanılmaktadır (23).

2.1.4 Perkütan Etanol Enjeksiyonu

Perkütan etanol enjeksiyonu (PEE), 1980'li yıllarda uygulanmaya başlanmıştır. Bu tedavi özellikle siroz zemininde gelişen hepatosellüler kanserli olgularda kullanılmıştır. Tümör karakteristikleri nedeniyle karaciğer metastazlarında çok etkili bulunmamış olup kolorektal karaciğer metastazlarında da önerilmemektedir (23).

Bu tedavi yöntemi alkolün tümör dokusu icine enjekte edilerek sitoplazmada dehidratasyon, protein denatürasyonu ve koagülasyon nekrozuna sebep olması prensibine dayanır. Ayrıca dolaşıma katılan alkol vasküler endotelde nekroz, trombosit agregasyonu, vasküler tromboz ve iskemik doku nekrozuna neden olur. Bu durum da tümör iskemisine zemin hazırlar (23).

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 edilebilir. Dolayısıyla tümör boyutlarının büyük olduğu hastalarda, lezyonun tümünde nekroz gerçekleşmediği durumlarda ya da lokal ablasyon endikasyonu bulunan yeni lezyonlar ortaya çıktığında işlem tekrarlanabilir.

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, miyoglobini, geçici hipotansiyon nadir görülen komplikasyonlar arasında yer almaktadır (74).

2.2 Hepatik Kolorektal Metastazların Tedavisinde Diğer Yöntemler

2.2.1.Cerrahi

Hepatik kolorektal metastazlarda altın standart tedavi seçeneği cerrahi olup 5 yıllık sağkalım oranı % 27-58 arasında verilmektedir (3,24). Ancak karaciğerle sınırlı kolorektal metastaz olgularının sadece % 10-25'i cerrahi rezeksiyon için uygundur (3, 6, 13, 24).

Hepatik kolorektal kanser metastazlarında birçok önemli prognostik faktör mevcuttur:

- Ekstrahepatik metastaz varlığı
- Primer kolorektal tümörle beraber lenf nodu metastazının olması
- Metastatik odak sayısının çok olması
- Her iki karaciğer lobunun tutulumu
- Serum CEA seviyesinin 200ng/ml' nin üzerinde olması
- Hepatik cerrahi sınırın pozitif olması
- Primer tümör evresinin yüksek olması
- Primer kolorektal kanserle beraber aynı anda karaciğer metastazının olması veya kolorektal tümörün rezeksiyonu sonrası 1 yıldan daha az hastalısız dönem olması
- Çapı 5 cm'den büyük metastaz olması

Hepatik rezeksiyon kararı verilecek hastaların seçiminde, prognozu kötü yönde etkileyen ve lokal rekürrens riskini arttıran bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (6, 75).

Kolorektal hepatic metastazların cerrahi rezeksiyonu, hastanın sağkalım süresini olumlu yönde etkileyen en önemli tedavidir. Hepatik rezeksiyonla eş zamanlı olarak primer tümör çıkarılacaksa, hepatic tutulum haricinde sistemik ya da intraabdominal metastaz yoksa, hastanın genel durumu major operasyonu tolere edecek durumda ise, hepatic tutulumun yaygınlığı rezeksiyona uygunsu ve rezeksiyon sonrası sağlam rezidü karaciğer hacmi tüm karaciğer hacminin %30'undan daha yüksek olacaksa metastaz rezeke edilebilir (6).

Metastatik karaciğer tümörlerinin rezeksiyonunun kontrendike olduğu durumlar ise şunlardır:

- Diffüz hepatic tutulum (tümörün 10 cm'den büyük olması veya altıdan fazla segmenti tutması)
- İlerlemiş siroz
- V. kava inferior ve V. porta tutulumu
- Ekstrahepatic metastazlar (pozitif portal lenf nodu metastazı)
- Karaciğerde 4 veya daha fazla metastatik lezyon varlığı
- 1 cm'den daha az temiz cerrahi sınır elde edilebilme olasılığı

Ancak günümüzde, gelişen cerrahi teknikler sayesinde metastaz sayısı ve büyüklüğü kesin kontraendikasyon oluşturmamakla birlikte her iki durumda da prognozun iyi olmadığı bilinmektedir. Bunlara ek olarak yetersiz karaciğer rezervi ve eşlik eden morbiditeler de rezeksiyon yapılmasını engelleyen durumlar arasında sayılabilir (6, 13, 48, 76).

Fong ve arkadaşları cerrahi girişimden fayda görebilecek hastaları belirlemede kullanılan “klinik risk skorunu” geliştirmişlerdir. Bu skorlamada yer alan faktörler:

- Nod pozitif primer hastalık
- Primer hastalısız dönemin 12 aydan kısa olması
- Birden fazla hepatik tümör varlığı
- Maksimum hepatik tümör boyutunun 5 cm’den fazla olması
- CEA seviyesinin 200ng/ml’den fazla olması

Bu ölçütlerden 2 ya da daha azı mevcut ise karaciğer rezeksiyonu genellikle iyi sonuçlanır (5 yıllık sağkalım %47). Ancak bu skor 3 ya da daha fazla ise tek başına cerrahi tedavi tercih edilmemelidir (5 yıllık sağkalım %24). Bu durumda cerrahiye tamamlayıcı adjuvan tedavi seçenekleri ya da cerrahiye alternatif olabilecek tedavi yöntemleri gündeme gelir (77).

Neoadjuvan kemoterapi, preoperatif portal ven embolizasyonu ve iki basamaklı rezeksiyon yaklaşımları ile birlikte cerrahi tedavinin kür sağlama şansı arttırılabilir (78). Portal ven embolizyonundaki amaç rezeke edilecek kesimde atrofi, rezeksiyon sonrasında kalacak olan kısımda ise hipertrofi oluşturmaktır. Benzer bir prensiple iki basamaklı hepatektomi de yapılabilir. Neoadjuvan kemoterapi ise rezeke edilecek metastatik tümör ya da tümörlerin boyutunda küçülme sağlanarak lezyonun rezektabl hale gelmesine olanak tanır. Ancak bu yaklaşımların da birtakım yan etkileri olduğu unutulmamalıdır (79).

2.2.2 Sistemik Kemoterapi

Kolorektal karaciğer metastazlarında sistemik kemoterapi genellikle cerrahiye takiben ikinci basamak tedavi yöntemi olarak kullanılır. Sistemik kemoterapi 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 (65).

Standart olarak 5-florourasil (5-FU) içeren rejimler tercih edilir. En sık kullanılan rejimler FOLFOX (folinik asit, florourasil, oksaliptatin) ve FOLFIRI (folinik asit, florourasil, irinotekan) rejimleridir. Bu rejimler ardışık olarak kullanıldığında hastaların ortalama sağkalım süresi 15-21 aydır. Bu tedaviye bevacizumab ya da cetuximab eklendiğinde ise sağkalım 20-21 aya uzar (80, 81, 82).

2.2.3 Hepatik Arteriyel İnfüzyon

Hepatik arteriyel infüzyon (HAİ) tedavisi genelde rezeksiyon ya da ablasyon tedavileri öncesinde kitleyi küçültmek amacıyla uygulanmakla birlikte bazen cerrahi sonrası tekrarlayan ya da ekstrahepatik yayılımı olan olgularda palyasyon amacıyla da kullanılır. Hepatik artere kateter ya da cerrahi port yerleştirilerek yapılan kemoterapi infüzyon tedavisinin sistemik kemoterapiye kıyasla tedaviye yanıt oranları daha yüksektir. Bu tedavi seçeneğinde 5 yıllık sağkalım oranının %45 civarında olduğu belirtilmiştir (83). 10 yıllık sağkalım, HAİ tedavisi görenlerde %41 iken, görmeyenlerde %27 olarak saptanmıştır (75).

Hepatik arteriyel infüzyon tedavisi karaciğerdeki metastatik tümörün rezektabl olmadığı, ekstrahepatik metastaz bulunmadığı, primer tümörün cerrahi tedavisinin tamamlanmış olduğu durumlarda yapılır. Aynı zamanda karaciğerdeki kitlenin büyüklüğü karaciğerin %50'sinden fazla olmamalı, hastanın iş görme gücünü gösteren Karnofsky indeksi %60'ın üzerinde olmalı, karaciğer fonksiyonları kompanse durumda bulunmalıdır. Massif asit, ensefalopati, yüksek billirubin seviyesi (3 g/dl üstünde), hipoalbuminemi (3 g/dl altında), portal ven

trombozu ve trombositopeni bulunmamalı, karaciğerin arter anatomisi kateter uygulamasına uygun olmalı ve hastanın yaşam beklentisi kısa olmamalıdır (6).

Kontraendikasyonları; cerrahiye uygun olma, karaciğerin %75'inden fazlasının etkilenmesi, karaciğer yetmezliği, myelodepresyon ve beyin metastazıdır. Portal ven oklüzyonu kısmi kontraendikasyon oluşturur (83).

Bu tedaviye bağlı komplikasyonlar verilen ilaca bağlı, infüzyon pompasına bağlı ya da vasküler olabilir. Yüksek doz kemoterapiye bağlı hepatit ve bilier skleroz en sık görülen komplikasyonlardır. İki haftada bir karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, özellikle alkalen fosfataz düzeylerinde artışın takip edilmesi hepatik toksisiteyi sınırlamada önemlidir. Ayrıca kimyasal kolesistit, mide ve duodenumdaki irritasyona bağlı epigastrik ağrı; pompa ile ilgili olarak infüzyon pompasının tıkanması, bağlantısında kopma, pompanın bulunduğu yerde ağrı, hematom, enfeksiyon; periferik arteriyel embolizasyon, mezenterik iskemi ve hepatik arter trombozu diğer görülebilecek komplikasyonlardır (80, 83).

2.2.4 Transarteriyel Kemoembolizasyon

Kemoembolizasyon, intraarteriyel kemoterapi ile arteriyel embolizasyonun kombinasyonundan oluşmaktadır. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ilk olarak karaciğer tümörlerinin tedavisinde tanımlanmıştır (84)

Karaciğer dual kanlanması olan bir organdır. Normalde hepatik arterin karaciğer kanlanmasına katkısı %20–25, portal venin ise %75–80 oranındadır. Ancak karaciğerin primer ve metastatik malignitelerinin kanlanmaları % 90–95 oranında hepatik arterden kaynaklanır. Bu durum normal karaciğer dokusunda anlamlı hasara yol açmadan tümöre yönelik intraarteriyel tedavilerin gerçekleştirilmesini olanaklı kılar (85).

Öncelikle Seldinger tekniğiyle femoral arterden giriş yapılarak konvansiyonal anjiografi ile selektif çölyak ve süperior mezenterik arter anjiografileri yapılır. Çölyak trunkus ve dalları, gastroduodenal arter çıkış noktası ve tümörü besleyen arter görüntülenir. Tümörü besleyen segmental, subsegmental hepatic arter dallarına kateter aracılığıyla lipiodol + kemoterapötik ajan karışımı verilerek kemoembolizasyon gerçekleştirilir (80).

TAKE'de en sık kullanılan kemoterapötik ajanlar doksorubisin ve sisplatindir. Kolon tümörü metastazlarında 5-Flourourasil, Kalsiyum Folinat ve Mitomisin-C kullanılmaktadır. 5-Fluorouracil ve Kalsiyum Folinat kolorektal metastazlı hastalarda tümörü besleyen artere infüzyon şeklinde verilir. Diğer kemoterapötik ajanlar ise lipiodol ile karışım haline getirilerek ilgili artere enjekte edilir. Lipiodol, kemoterapötik ajanı tümöral dokuya taşıyabilen, aynı zamanda embolik özellik gösteren bir maddedir. Selektif olarak hepatic artere enjekte edildiğinde tümöral lezyonların hipervaskülaritesine bağlı olarak bu lezyonlar tarafından selektif olarak tutulur ve bu lezyonlarda Kupfer hücresi bulunmadığından birkaç haftadan bir yıla kadar değişiklik gösterebilecek süreler içinde lezyonda kalır. Lipiodolün diğer bir rolü kemoterapötik ajanların tümör hücresine taşınmasını ve hücre tarafından tutulumunu kolaylaştırmaktır (76).

İşlemden sonra noniyonik kontrast madde ile embolizan madde (Polivinil alkol, gelfoamin) kombinasyonu verilerek tümörün vaskülarizasyonu devre dışı bırakılır. Ayrıca işlem sırasında hastanın ağrısını gidermek amacıyla intraarteriyel lidokain, intavenöz fentanil ve morfin verilebilir. İşlem sonrasında intravenöz antibiyotik ve antiemetikler verilir (80).

TAKE çoğunlukla cerrahi yapılamayan tümörün palyasyonunda; cerrahi rezeksiyon ya da transplantasyon öncesi köprüleme tedavisinde ya da diğer ablatif tedavilerle birlikte pekiştirme amacıyla kullanılır.

Endikasyonları; kitlenin cerrahi olarak eksize edilememesi (tümörün büyüklüğü, yerleşimi, sayısı ve karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olması nedenleriyle inoperabl olan hastalar), tümörün kemoembolizasyona cevap veren türden olması (Hepatosellüler karsinom; kolorektal, nöroendokrin, oküler melanom, gastrointestinal sarkom metastazları gibi), karaciğer dışı metastazların bulunmaması, inoperabl metastaz hastalarında hastalığın karaciğer ağırlıklı olması ve sistemik tedaviye rağmen progresyon görülmesidir (85, 86). TAKE yapılabilmesi için portal venin patent olması, karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması, serum bilirubin düzeylerinin 2 mg/dl'den az olması ve anjiyografi için majör kontraendikasyon olmaması gerekir (86).

Kontrendikasyonlar; düzeltilemeyen koagülopati, trombositopeni (trombosit <50,000/mm³) ya da lökopeni (beyaz küre < 1000 /lL), eşlik eden böbrek yetmezliği (serum kreatinin >2 mg/dl) veya kalp yetmezliği, hepatik ensefalopati, sarılık, intrahepatik safra yollarında dilatasyon, fazla miktarda asit, genel durum bozukluğu (Karnofsky <%70)'dur. Akut karaciğer yetmezliği riskinin yüksek olduğu durumlar (LDH > 425 U/L, AST >100 U/L, serum total bilirubin >2 mg/dl ve tümör hacminin karaciğer hacmine oranı>%50) da kontraendikasyon oluşturur. Portal ven oklüzyonu ise kısmi kontrendikasyondur. Ana portal vende tümör trombozu varlığında portal ven oklüzyonunun yanı sıra hepatik arter de embolize edilince karaciğer kanlanması ileri derecede azalacak ve zaten bozuk olan karaciğer fonksiyonları daha da kötü duruma gelecektir. Ancak portal venin intrahepatik segmental dallarında tümör trombozu varsa lipiodol ve kemoterapötik ajan dozu azaltılarak TAKE uygulanabilir (80, 81, 85).

TAKE sonrası en sık görülen (%80-90) komplikasyon, birkaç saat ya da gün sürerek kendini sınırlayan, sağ üst kadran ağrısı, ağrı, ateş, bulantı ve kusma ile karakterize post-embolizasyon sendromudur (80, 83). Bunun dışında karaciğer yetmezliği, enfarkt, hepatik abse, tümör rüptürü, kolesistit, mide/ince barsak embolizasyonu, kardiyak problemler, böbrek yetmezliği ve transfüzyon gerektiren anemi diğer görülebilecek komplikasyonlardır (76, 80).

TAKE işleminin terapötik etkinliğinin artırılması için yeni çalışmalar devam etmektedir. Bunlardan birisi de TAKE işleminin, RFA gibi diğer tedavi yöntemleri ile beraber kullanılmasıdır. TAKE ve RFA işlemlerinin beraber uygulanmasının nekroz alanını genişlettiği ve revaskularizasyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Bloomston ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hepatosellüler karsinomu olan 7 hasta, kolon kanseri nedeniyle karaciğer metastazı bulunan 6 hastaya TAKE ile birlikte RFA tedavisi uygulanmıştır. Sadece TAKE tedavisi gören 24 hasta (15 hepatosellüler karsinom, 9 kolon kanseri karaciğer metastazı) ile karşılaştırıldığında TAKE+RFA tedavisi görenlerin bir yıllık sağkalım oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir. TAKE ve RFA tedavisi görenlerde bu oran %100 iken sadece TAKE tedavisi alanlarda %67'dir (87). Multifokal rekürrensi olan hastalarda da RFA, TAKE ile tamamen tedavi edilemeyen lezyonların tedavisinde tamamlayıcı bir yöntem olabilir (88).

2.2.5 Radyoembolizasyon

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. İşlemin iki ayrı bileşeni vardır: Birincisi embolik parçacıkların taşıyıcı olarak enjeksiyonu ve ikincisi radyasyonun bu embolik taşıyıcılar aracılığı ile uygulanmasıdır. Radyasyon, uygulandığı dokuda tümör tipinden bağımsız olarak nekroza sebep olur. Bu, radyoembolizasyonun transarteriyel kemoembolizasyona önemli bir üstünlüğüdür (89). Çok yeni bir teknoloji olduğundan etkinliğiyle ilgili henüz yeterli çalışma yoktur (76).

Portal ven trombozu olan ya da olmayan hepatosellüler kanserli hastalarda kullanımı FDA onaylı olan, cam bazlı TheraSphere® (MDS Nordion Inc. Ontario, Kanada) ve metastatik kolorektal kanser ile meme kanseri, pankreas kanseri ve nöroendokrin tümörler gibi özellikle karaciğere metastaz yapan diğer kanserlerde

kullanımı FDA onaylı olan, reçine bazlı SIR-Spheres® (SIRTeX Medical Ltd. Sidney, Avustralya) günümüzde kullanılan radyoembolizasyon ajanlarıdır (76).

Radyoembolizasyon için hasta seçim ölçütleri genel olarak kemoembolizasyondakine benzerdir (86).

Kontraendikasyonları; akciğer dozunun 30 Gy'in üzerinde olması ve gastrointestinal sisteme radyomikroküre kaçığıdır. Düşük karaciğer rezervi, irreversibl yüksek bilirubin düzeyleri, portal ven trombozu ve ekstrahepatik tümör yükü ise kısmi kontraendikasyonları oluşturur (90).

Komplikasyonları; postembolizasyon sendromu, radyasyona bağlı kolesistit, gastrik ülser, gastroduodinit, pankreatit, radyasyon pnömonitisi ve radyasyona bağlı karaciğer hastalığıdır (RILD). RILD, hepatik radyasyondan 1-4 ay sonra, kilo alımı, hepatomegali, abdominal çap artışı, anikretik asit ve belirgin şekilde yüksek alkalen fosfataz seviyesi ile kendini gösteren klinik bir antitedir (90).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2007- Nisan 2011 tarihleri arasında, Genel Cerrahi ve Onkoloji birimleri tarafından; lezyonların yaygınlığı, lokalizasyonları (bilobar tutulum, vasküler-biliyer komşuluklar, rezidüel parankim yetersizliği) ve eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle rezeksiyon yapılamayan hepatik kolorektal metastazı bulunan ve bölümümüze radyofrekans ablasyonu için yönlendirilen 21'i (% 36,2) kadın ve 37'si (% 63,8) erkek, toplam 58 olgu çalışmaya katıldı. Olgu yaşları 32-84 arasında değişmekte olup ortalama yaş 58,7 idi. 43 olguda (%74,1) primer kolon tümörü sol kolonda yer alırken, 14 olguda (%23,1) sağ kolonda ve 1 olguda (%1,7) ise multifokal olması nedeniyle hem sağ hem sol kolonda izlenmekteydi. Başta diabetes mellitus ve hipertansiyon olmak üzere 30 hastada eşlik eden komorbidite mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	n (%)
Yaş [<i>ortalama±ss (min-maks)</i>]	58,7±12,0 (32-84)
Cinsiyet	
<i>Erkek</i>	37 (63,8)
<i>Kadın</i>	21 (36,2)
Primer Tümör Lokalizasyonu	
<i>Sağ kolon</i>	14 (24,1)
<i>Sol kolon</i>	43 (74,1)
<i>Multifokal</i>	1 (1,7)
Komorbidite	30 (51,7)

ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum.

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 ise hastalığın evrelendirilmesinin yapılmasında ve karaciğerdeki lezyonların özelliklerinin (lokalizasyon, sayı, boyut) belirlenmesinde kullanıldı. Görüntüleme çalışmaları sonucunda, işlem için uygun olgulardan tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kanama parametreleri ve hepatit belirteçleri istendi. Trombosit sayısı 50000/mm³'ün altında ve 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 58 olguda, toplam 278 lezyonun 18'ine metastazektomi 260'ına RF ablasyonu yapıldı. İlk geliş anında olguların 20'sinde (%34,5) tek bir lezyon, 27'sinde (%46,6) 2-5 lezyon, 11'inde (%19) 5'ten fazla lezyon izlendi. İlk uygulamada toplam 168 lezyon tedavi edildi. Olguların RFA yapılan lezyon sayıları 1-9 adet olup ortalama lezyon sayısı 2,9'du (ortanca:2). Lezyon çapları 1-10 cm arasında değişmekteydi (ortalama:2,2cm; <2cm n=144; 2-5cm n=111; >5cm n=5). İşlemlerin 89'u (%95,7) US kılavuzluğunda 3.5MHz prob kullanılarak, 4'ü (%4,3) US ve BT kılavuzluğunda uygulandı (Tablo 2).

Tablo 2. Lezyonların Özellikleri

Değişkenler	n (%)
Toplam Lezyon Sayısı	278 (100)
<i>RFA Yapılan</i>	260 (93,5)
<i>Metastazektomi</i>	18 (6,5)
RFA Yapılan Lezyonlar	
<i>Primer</i>	168 (64,6)
<i>Rezidü- Rekürrens</i>	92 (35,4)
RFA Seans Sayısı	93 (100)
<i>RFA</i>	58 (62,4)
<i>reRFA</i>	35 (37,6)
Uygulama Şekli (seans)	
<i>Intraoperatif</i>	33 (35,5)
<i>Perkütan</i>	60 (64,5)
Lezyon Sayısı	
<i>1</i>	20 (34,5)
<i>2-5</i>	27 (46,6)
<i>>5</i>	11 (19,0)
RFA Yapılan Lezyon Boyutları	
<i>< 2 cm</i>	144 (55,4)
<i>2-5 cm</i>	111 (42,7)
<i>>5 cm</i>	5 (1,9)
Olgularda RFA Yapılan En Büyük Lezyon Boyutu	
<i>< 2cm</i>	14 (24,1)
<i>2-5 cm</i>	40 (69,0)
<i>>5 cm</i>	4 (6,9)

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

Ablasyon işlemine başlarken sedoanaljezi uygulandı. İntravenöz yolla 1-3 mg/kg propofol ve 1mg 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 14 G çapında, 15cm ve 25 cm uzunluğunda 2 probu mevcuttur. 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 1cm'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 11. a) RITA Model 1500X RF jeneratörü, b) StarBurst Talon RFA elektrodu (91)

Radyofrekans ablasyon sırasında alternatif elektrik akım oluşacağından, işlem öncesi ‘topraklama’ amacıyla her iki uyluk ön yüzüne paletler 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 yapılmasına dikkat edildi.

22 olguda 23 seansta, karaciğer kubbesinde ya da subkapsüler alanda, diafragma, mide, duodenum, kolon ve böbrek komşuluğunda yerleşmiş 40 lezyonda, işleme başlamadan önce karaciğer komşuluğuna 18G Chiba iğnesi yardımıyla yeterli miktarda %5 dekstroz solüsyonu verilerek hidrodisseksiyon sağlandı. Böylelikle komşu organların hasarlanma riski azaltılmış oldu.

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.

Çalışmamıza dahil 32 olguda 33 seansta radyofrekans ablasyon işlemi intraoperatif olarak gerçekleştirildi. 20 olguda primer tümör cerrahisi nedeniyle, 8 olguda 9 seansta metastazektomi nedeniyle, 2 olguda ileostomi/kolostomi kapatılması nedeniyle, 1 olguda primer tümör cerrahisi lokalizasyonunda gelişen insizyonel herninin onarımı nedeniyle ve 1 olguda nüks kolon kitlesi cerrahisi nedeniyle operasyona alınan olgularda RFA işleminin intraoperatif yapılması tercih edildi. Toplam 93 seans RFA işleminin 33 seansı intraoperatif, 60 seansı ise perkütan yaklaşımla gerçekleştirildi.

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.

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 işlemten 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 görüntülemeye ise ablate edilen lezyon lokalizasyonunda T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens sinyal özelliğinde, T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı görüntülemeye kontrast tutulumu göstermeyen, difüzyon sekansında difüzyon kısıtlamasının izlenmediği ve hücre nekrozuna bağlı yüksek ADC (Apparent Diffusion Coefficient- Görünürdeki Diffüzyon Katsayısı) 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 takibi sürdürüldü. Rezidü, lokal progresyon ya da rekürrens saptanan olgularda yeniden RF ablasyonu yapıldı ve/veya ek tedavi yöntemleri uygulandı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma (minimum - maksimum) veya ortanca (minimum - maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

Kategorik değişkenlere göre rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Log-Rank testi

kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin sağkalım hızları ve ortalama yaşam süresi ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda rekürrenssiz sağkalım üzerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünölen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere Çoklu Değişkenli Geriye Dönük Adımsal Elemeli 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. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 58 olgunun Nisan 2011 tarihine kadar yapılan takip sonuçları göz önünde bulunduruldu. Takip süresi 1 ile 48 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 16,6 aydı (ortanca: 13 ay).

Takip sırasında toplam 18 olguda 8 adet RF ablasyonu lokalizasyonunda rezidü alan, 30 adet lokal progresyon gösteren lezyon ve 54 adet rekürrens gösteren lezyon olmak üzere toplam 92 lezyona yeniden RF ablasyonu uygulandı. 8 olguya 1 kere, 4 olguya 2 kere, 5 olguya 3 kere ve 1 olguya 4 kere tekrar RF ablasyonu yapıldı. Böylelikle 58 seans ilk kez RFA işlemi ve 35 seans reRFA olmak üzere toplam 93 seans RFA gerçekleştirildi.

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. 50/58 (% 86) 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 1 ile 35 ay arasında değişmekte olup medyan rekürrens zamanı 6 ay olarak hesaplandı. 37 olguda intrahepatik rekürrens gelişmiş olup 29 olguda (%50) RFA sonrası ilk 6 ay içerisinde, 8 olguda (%13,8) ise 6 aydan sonra rezidü-rekürrens izlendi. Rezidü-rekürrens saptanan 18/58 (% 31) olguda 35 seans reRFA uygulandı. Takip sonunda 28 olguda (%48) rekürrens ya da ekstrahepatik metastazının olmadığı, 5 olguda (%9) ise karaciğerde rekürrensi olmamasına rağmen ekstrahepatik metastazının bulunduğu saptandı. Bu aşamada intrahepatik rekürrens saptanan 5 olguya (%9) reRFA planlandı. 7 olguda (%12) ise yaygın hepatic metastaz nedeniyle takip kararı alındı (Tablo 3).

Eşlik eden komorbiditesi (solunum yetmezliği) nedeniyle takiplerine gelemeyen 1 olgu ve primer tümör cerrahisi ile birlikte intraoperatif RFA yapıldıktan hemen sonra hayatını kaybeden 1 olgu dışında 56 hastaya işlem sonrasında sistemik kemoterapi tedavisi başlandı. Takipleri sırasında yaygın intrahepatik metastaz nedeniyle 2 olguda radyoembolizasyon, 4 olguda transarteriyel kemoembolizasyon (2 olgu 1seans, 1 olgu 4 seans, 1 olgu 3 seans) tedaviye eklendi.

Çalışmamızda toplam 19 olguda (%33) karaciğer dışı metastazlar ortaya çıktı. Ekstrahepatik metastazın en sık görüldüğü yer akciğer olup kemik, sürrenal, periton, over ve dalak diğer metastaz görülen organlardı. 9 olguda (%16) sadece akciğer, 3 olguda (%5) akciğer ve sürrenal, 3 olguda (%5) akciğer ve kemik, 1 olguda (%2) kemik, 1 olguda (%2) periton, 1 olguda (%2) over ve 1 olguda (%2) dalak metastazları izlendi.

Solunum yetmezliği nedeniyle kontrollerine gelemeyen 1 olgu takipten çıkarılmakla birlikte sağkalımı hakkında bilgi yakınlarından alındı. 11 olgu (%19) dissemine hastalık nedeniyle, 1 olgu (%2) ise primer tümör cerrahisi-karaciğer RFA sonrasında operasyona sekonder genel durum bozukluğu nedeniyle olmak üzere toplam 12 olgu (%21) ex oldu.

Tablo 3. Takip Sonuçları

Değişkenler	n=58
Rezidü-Rekürrens [n(%)]	37 (63,8)
<i>İlk 6 ay İçerisinde[n(%)]</i>	29 (50,0)
<i>6 Aydan Sonra[n(%)]</i>	8 (13,8)
Ekstrahepatik Metastaz	19 (32,8)
Exitus [n(%)]	12 (20,7)
Takip Süresi [ortanca (min-maks)]	13 (1-48)

min: minimum, maks: maksimum.

İşlem sonrasında 1/58 (% 2) olguda trakt ablasyonuna bağlı cilt yanığı, 4/58 (% 7) olguda plevral effüzyon, 6/58 (% 10) olguda ise RFA alanında apse, 1/58 (% 2) olguda safra yolu hasarı ve 1/58 (% 2) olguda abse ve hepatikojejunal fistül saptandı. Toplam 5 olguda görülen cilt yanığı ya da plevral effüzyon gibi minör komplikasyonlar konservatif yaklaşımla takip edildi ve takip sonunda bulgular geriledi. RFA alanında saptanan abse formasyonları, perkütan drenaj ve iv. antibiyotik ile tedavi edildi. Safra yolu hasarı olan olguda ise anjiyografi birimimizde perkütan transhepatik kolanjiyografi ile değerlendirildikten sonra biliyer drenaj kateteri ile safra yollarının eksternal drenajı sağlandı (Tablo 4).

Tablo 4. Komplikasyonlar

Değişkenler	n (%)
Majör komplikasyonlar	
<i>RFA alanında abse</i>	6 (10)
<i>Safra yolu hasarı</i>	1 (2)
<i>Hepatikojejunal fistül</i>	1 (2)
Minör komplikasyonlar	
<i>Cilt yanığı</i>	1 (2)
<i>Plevral effüzyon</i>	4 (7)

Rekürrenssiz ortalama sağkalım süresi 13,3 ay olmakla birlikte medyan yaşam süresi 6 ay olup % 95 güven aralığı 1,3-10,7 arasındaydı. 6 aylık, 1 yıllık ve 30 aylık rekürrenssiz sağkalım oranları sırasıyla %47,8, %34,2 ve %27,2 idi. Yapılan tek değişkenli analiz sonucu rekürrenssiz sağkalım üzerinde, olgu yaşı (p=0.123), cinsiyeti (p=0.847), uygulama şeklinin intraoperatif ya da perkütan olması (p=0.172) ve komorbidite varlığı (p=0.827) gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı. Rekürrenssiz sağkalım hızını etkileyen faktörler lezyon sayısı (p=0,016) ve lezyon boyutu (p=0,047) idi. Lezyon sayısı arttıkça rekürrenssiz sağkalım süresi azalmaktaydı. Tek lezyonu olanlarda ortalama sağkalım süresi 19,1 ay iken, bu süre lezyon sayısı 2-5 olanlarda 9,9 ay,

5'ten fazla lezyonu olanlarda ise 5,8 aydı. Tek lezyon grubu ile 2-5 lezyonu olan grup arasındaki ($p=0,018$) ve tek lezyon grubu ile 5'ten fazla lezyonu olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,010$) bulundu. Benzer şekilde lezyon boyutunun artışı rekürrenssiz sağkalımı olumsuz etkilemekteydi. Ortalama rekürrenssiz sağkalım süresi lezyon boyutu 2 cm'den küçük olanlarda 18,3 ay, 2-5 cm olanlarda 10,8 ay, 5 cm'den büyük lezyonu olanlarda ise 2,2 aydı. 2 cm'den küçük lezyonu olan grup ile 2-5 cm lezyonu olan grup ($p=0,027$) ve 5 cm'den büyük lezyonu olan grup ($p=0,029$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 5, Grafik 1-2).

Genel sağkalım oranları ise 1 ve 3 yıl için sırasıyla %86,6 ve %55 olarak hesaplandı. Ortalama yaşam beklentisi 37 ay olarak bulundu (%95 güven aralığı=31,7-42,3). Yapılan tek değişkenli sağkalım analizi sonucu genel sağkalım üzerinde, olgu yaşı ($p=0.949$), cinsiyeti ($p=0.453$), uygulama şeklinin intraoperatif ya da perkütan olması ($p=0.680$), komorbidite varlığı ($p=0.753$) ve ekstrahepatik metastaz varlığı ($p=0.479$) gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı. Lezyon boyutları ve sayısı rekürrenssiz sağkalımı etkilerken bu faktörlerin genel sağkalım oranları üzerinde etkisi (sırasıyla $p=0,728$ ve $p=0,239$) anlamlı bulunmadı (Tablo 6, Grafik 3-4).

Tablo 5. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Rekürrenssiz Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Sağkalım Süresi Ortalama (%95GA)	Log- Rank	p- değeri
	6- Aylık	12- Aylık	30- Aylık			
Cinsiyet					0,037	0,847
Erkek	47,7	39,8	25,8	11,9 (7,6-16,1)		
Kadın	50,0	41,7	31,3	14,3 (6,9-21,8)		
Lezyon Sayısı					8,222	0,016
Tek	62,6	62,6	52,2	19,1 (12,8-25,3) ^{a,b}		
2-5	43,3	26,0	17,3	9,9 (4,3-15,5) ^a		
>5	31,8	0,0	-	5,8 (2,8-8,8) ^b		
Lezyon Boyutu					6,13	0,047
<2 cm	64,3	55,1	44,1	18,3 (9,1-27,4) ^c		
2-5 cm	47,0	30,2	HY	10,8 (7,3-14,4) ^d		
>5 cm	0,0	-	-	2,2 (0,0-4,7) ^{c,d}		
Uygulama Şekli					1,861	0,172
Intraoperatif	47,7	21,8	HY	7,9 (5,5-10,4)		
Perkütan	48,2	48,2	48,2	17,9 (11,4-24,4)		
Komorbidite					0,048	0,827
Yok	44,8	44,8	25,6	12,7 (6,8-18,7)		
Var	50,4	35,3	HY	10,7 (6,8-14,5)		
Genel	47,8	34,2	27,2	13,3 (9,1-17,4)	-	-

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılamadı, a Tek lezyon grubu ile 2-5 lezyon grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,018), b Tek lezyon grubu ile >5 lezyon grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,010), c <2 cm grubu ile >5 cm grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,027), d 2-5 cm grubu ile >5 cm grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,029).

Tablo 6. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Genel Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

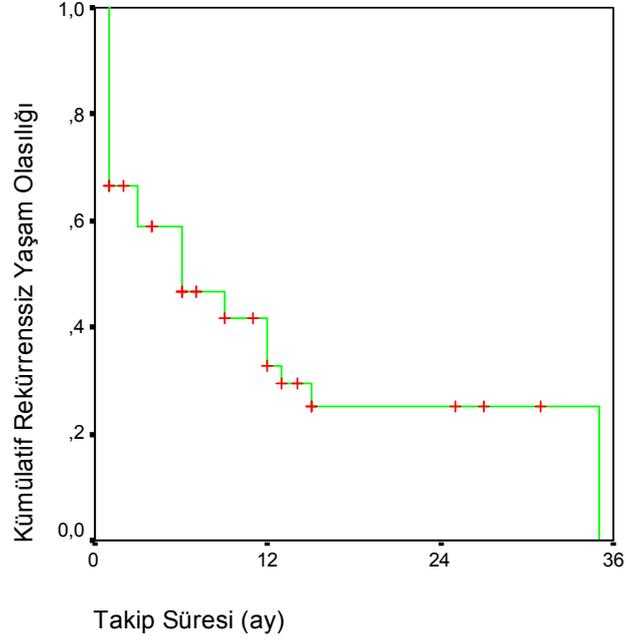
Değişkenler	Sağkalım Hızları %		Sağkalım Süresi Ortalama (%95GA)	Log- Rank	p- değeri
	1-Yıllık	3-Yıllık			
Cinsiyet				0,564	0,453
Erkek	88,5	41,4	32,2 (27,5-36,9)		
Kadın	82,5	82,5	40,6 (32,8-48,3)		
Lezyon Sayısı				2,865	0,239
Tek	100,0	49,8	38,4 (30,1-46,7)		
2-5	84,7	72,6	33,2 (26,9-39,6)		
>5	77,9	0,0	26,8 (17,5-36,2)		
Lezyon Boyutu				0,63	0,728
<2 cm	80,0	80,0	40,3 (30,7-49,8)		
2-5 cm	91,4	42,2	31,7 (27,7-35,7)		
>5 cm	66,7	66,7	31,3 (9,5-53,2)		
Uygulama Şekli				0,170	0,680
Intraoperatif	84,8	54,5	33,8 (27,7-39,9)		
Perkütan	88,5	59,0	30,6 (25,4-35,8)		
Komorbidite				0,099	0,753
Yok	92,0	62,1	35,2 (29,7-40,8)		
Var	85,9	51,5	33,7 (26,3-41,0)		
EH Metastaz				0,500	0,479
Yok	88,9	66,7	35,5 (27,1-43,8)		
Var	81,3	48,1	31,7 (24,8-38,5)		
Genel	86,6	55,0	34,3 (29,2-39,3)	-	-

GA: Güven Aralığı, EH: Ekstrahepatik.

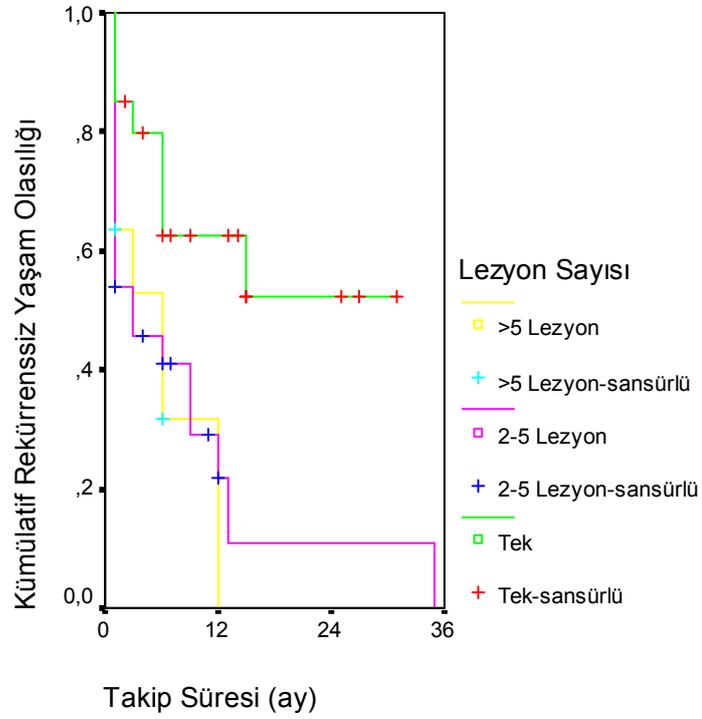
Tablo7. Rekürrensiz Sağkalım Üzerine Etkili Olabilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Geriye Dönük Adımsal Elemeli Cox'un Oransal Hazard Yöntemiyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

Modeller	Değişkenler	Rölatif Risk	p-değeri	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Model 1	Lezyon boyutu 2-5 cm	1,321	0,539	0,543	3,216
	Lezyon boyutu >5 cm	3,517	0,067	0,918	13,484
	2-5 adet lezyon	2,997	0,030	1,113	8,071
	>5 adet lezyon	3,193	0,053	0,987	10,333
	Intraoperatif Uygulama	0,659	0,349	0,275	1,577
	Yaş	0,980	0,167	0,953	1,008
Model 2	Lezyon boyutu 2-5 cm	1,308	0,552	0,540	3,170
	Lezyon boyutu >5 cm	3,130	0,088	0,843	11,614
	2-5 adet lezyon	2,339	0,049	1,004	5,452
	>5 adet lezyon	2,388	0,090	0,872	6,542
	Yaş	0,983	0,221	0,955	1,011
Model 3	2-5 adet lezyon	2,404	0,041	1,036	5,580
	>5 adet lezyon	2,754	0,045	1,021	7,425
	Yaş	0,984	0,258	0,958	1,012
Model 4	2-5 adet lezyon	2,505	0,032	1,082	5,801
	>5 adet lezyon	3,068	0,024	1,156	8,148

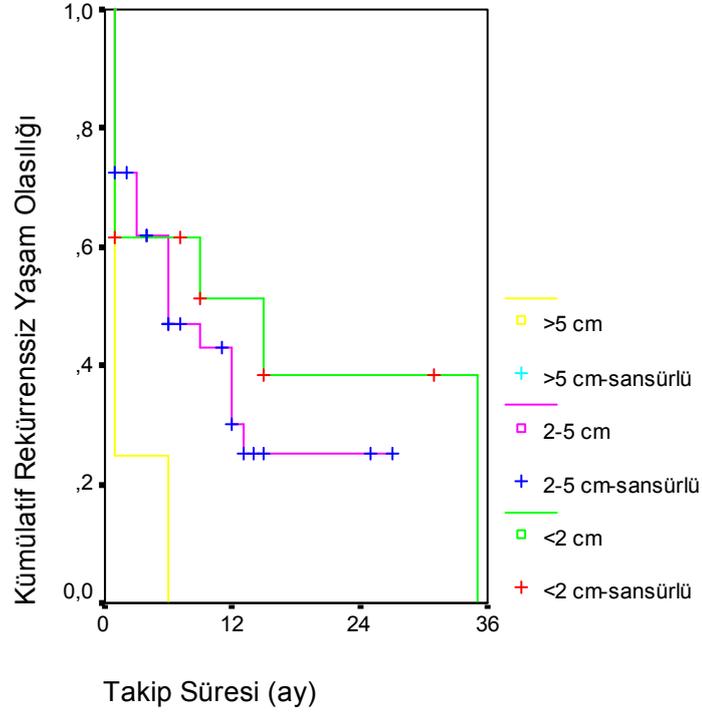
Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda rekürrensiz yaşam üzerinde etkili olan en büyük lezyon boyutu ve lezyon sayısı ile çoklu değişkenli analizde etkili olabileceği düşünülen yaş ve uygulama şekli birlikte değerlendirildiğinde çoklu değişkenli geriye dönük adımsal elemeli Cox'un Oransal Hazard regresyon yöntemine göre rekürrens üzerinde en fazla belirleyici olan risk faktörünün lezyon sayısı olduğu görüldü. Lezyon sayısı kümülatif olarak arttıkça rekürrens görülme hızı da kümülatif olarak artmaktaydı (Tablo 7).



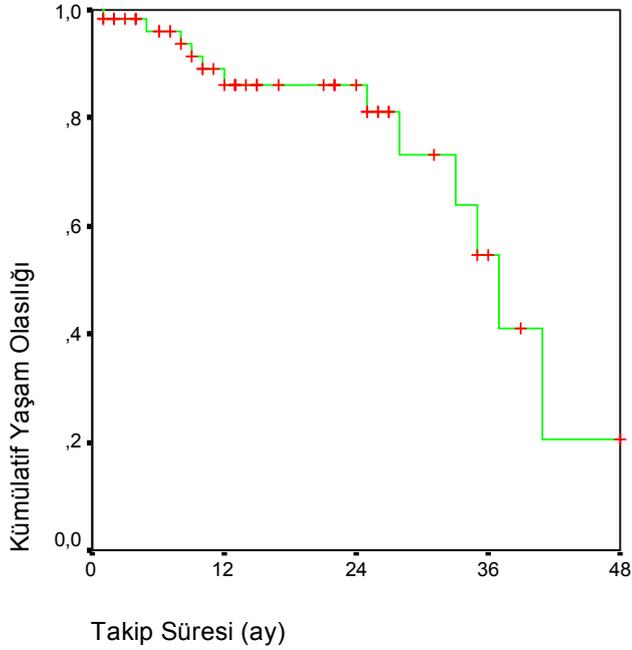
Grafik 1. Tüm Olgular İçerisinde Kümülatif Rekürrensiz Yaşam Olasılığını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi



Grafik 2. Lezyon Sayısına Göre Kümülatif Rekürrensiz Yaşam Olasılığını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi



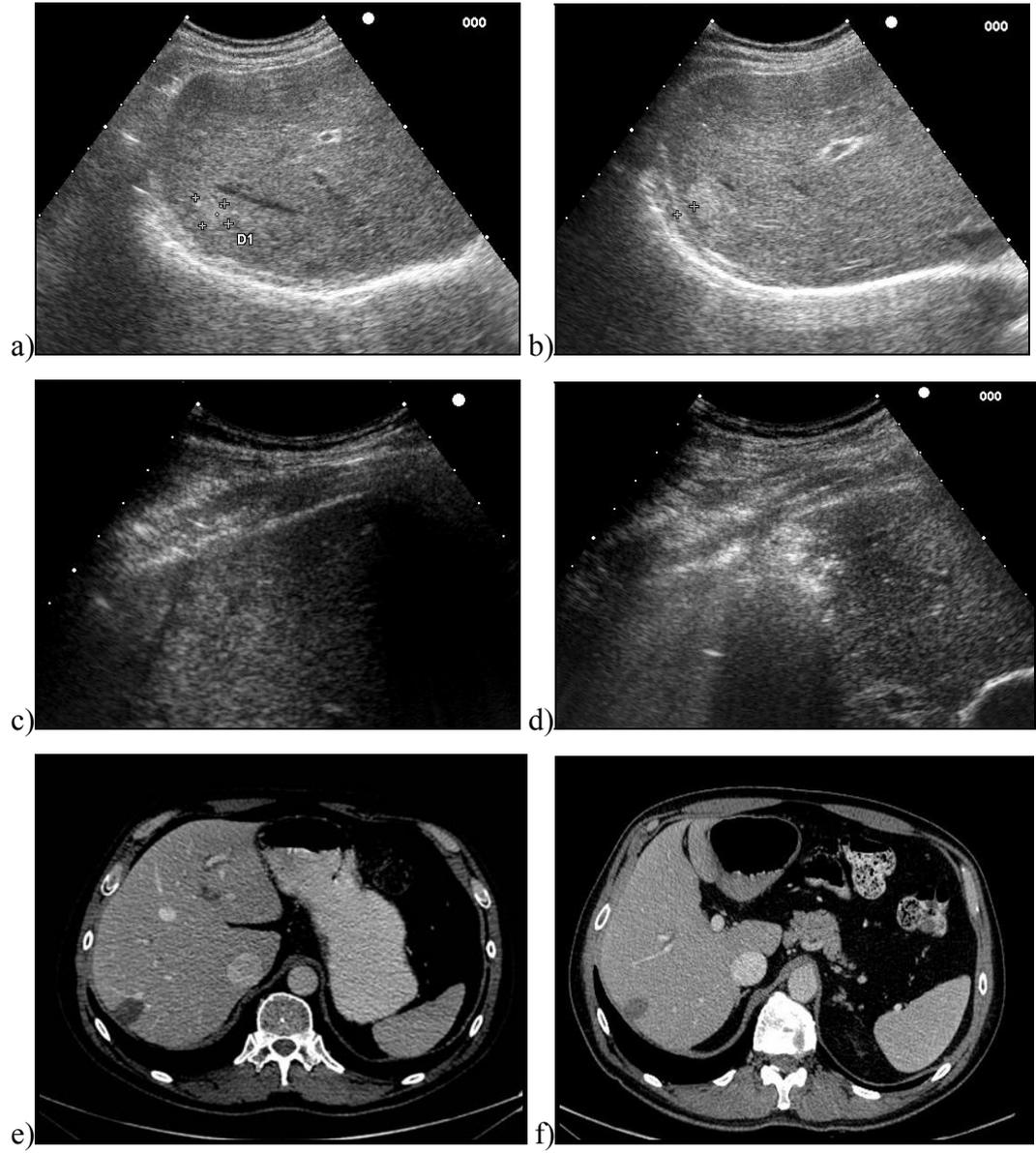
Grafik 3. RF Yapılan En Büyük Lezyon Boyutuna Göre Kümülatif Rekürrensiz Yaşam Olasılığını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi



Grafik 4. Tüm Olgular İçerisinde Kümülatif Yaşam Olasılığını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi

OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU1



54 yaşında erkek olgu. Mayıs 2007’de kolon Ca tanısı konarak opere olan olgunun takiplerinde karaciğer metastazı olması nedeniyle Ağustos 2008’de, karaciğerindeki lezyona RF ablasyon tedavisi uygulandı.

a)US incelemesinde segment 6-7’de 1,5 cm çapında hiperekoik lezyon izlendi.

b)Tanımlanan lezyonun subkapsüler yerleşimli (kapsülden uzaklığı 6,5mm) olması nedeniyle, komşu organ hasarını engellemek amacıyla lezyon komşuluğuna 200 cc %5 dekstroz solüsyonu verildi.

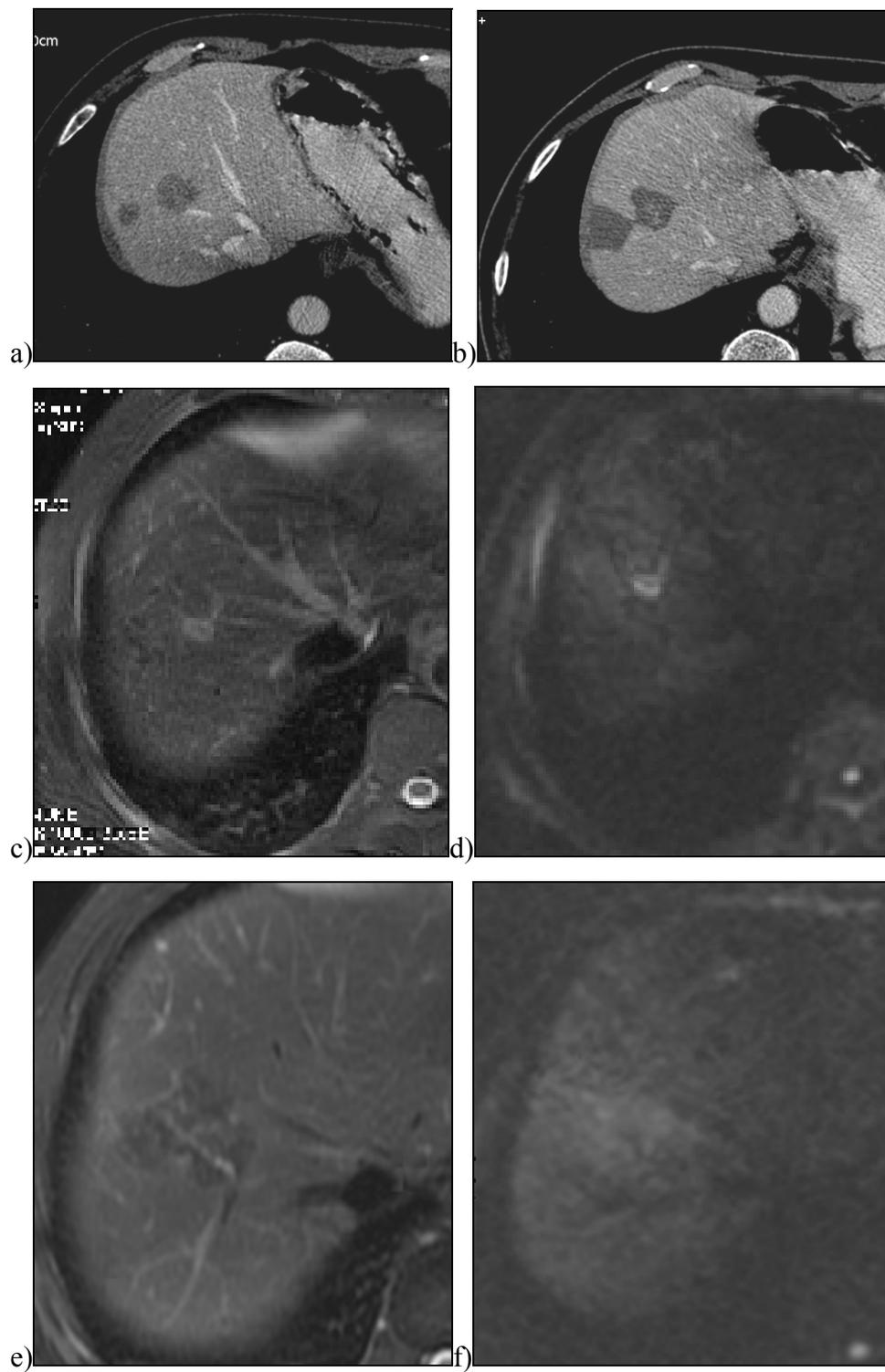
c)US kılavuzluğunda elektrot lezyon içerisine yerleştirildi. Güvenli ablasyon sınırı oluşturmak amacıyla aktif elektrot iğneleri 3 cm açılarak 5 dakika ablasyon yapıldı.

d)İşlem sırasında lezyon boyutlarından daha geniş bir alanda hava habarcıklarına ait hiperekojen görünüm izlendi.

e)6. ay kontrol kontrastlı BT incelemesinde rezidü-nüks düşündürür kontrast tutulumu göstermeyen RF ablasyon odağına ait hipodens alan izlendi.

f)2.yıl kontrol kontrastlı BT incelemesinde takipte stabil RF ablasyon odağına ait hipodens alan izlendi.

OLGU2.



71 yaşında erkek olgu. Aralık 2007'de kolon Ca ve sinkron karaciğer metastazları saptanan olguya primer kolon tümörü rezeksiyonu sırasında intraoperatif olarak RF ablasyon işlemi uygulandı.

a)Kontrastlı dinamik BT incelemesinde segment 5,6 ve 8'de izlenen büyüğü segment 8'de 2,5 cm çapında olan hipovasküler, hipodens metastatik kitleler

b)RF ablasyon sonrası 3. Ay kontrol kontrastlı BT incelemesinde daha önce metastatik kitle tanımlanan lokalizasyonlarda kontrast tutulumu göstermeyen, güvenli ablasyon sınıрыyla uyumlu olarak kitle boyutlarından daha geniş, RF ablasyon alanlarına ait düzgün sınırlı hipodens alanlar

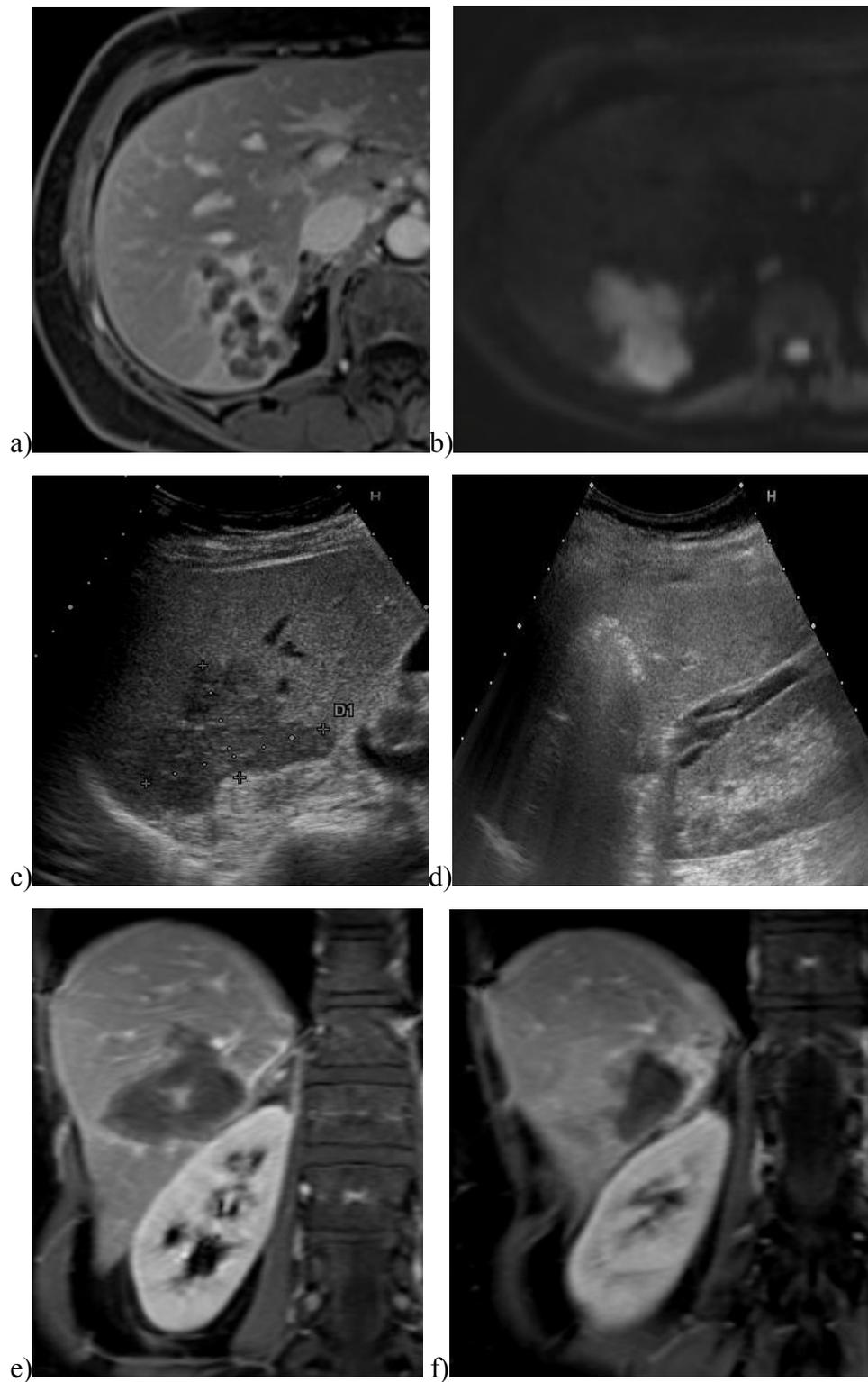
c)RF ablasyon sonrası 12. Ay kontrol MRG incelemesinde segment 8'de 2,5 cm çapında, T2 ağırlıklı sekansa hiperintens sinyal özelliğinde yeni bir lezyon izlendi.

d)Karaciğerde izlenen rekürren lezyon difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde difüzyon kısıtlaması göstermekteydi.

e)Tanımlanan lezyonuna yönelik yapılan hastanın 2.RF ablasyon tedavisi sonrası 1.ay kontrol MRG incelemesinde T2 ağırlıklı görüntüde hipointens sinyal özelliğinde olduğu dikkati çekti.

f)Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde ise belirgin difüzyon kısıtlaması göstermeyen RF ablasyon odağına ait görünüm mevcuttu.

OLGU3.



56 yaşında kadın olgu. 11/2009 tarihinde kolon Ca tanısı ile opere olan olgunun eş zamanlı karaciğerinde subkapsüler 1 cm çapında kitle lezyonu saptandı. Olgu kemoterapi altında takip edilirken BT incelemelerinde lezyon boyutlarının artması üzerine olguya RF ablasyon tedavisi planlandı.

a)İşlem öncesinde yapılan MRG incelemesinde segment 6-7 lokalizasyonunda 6,5x4,5x4 cm boyutlarında kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde yoğun heterojen kontrast tutulumu gösteren kitle izlendi.

b)Bu lezyon yapılan difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde difüzyon kısıtlaması göstermekte olup bu alanda yüksek hücresel içeriği düşündürür düşük ADC değerleri ölçülmekteydi.

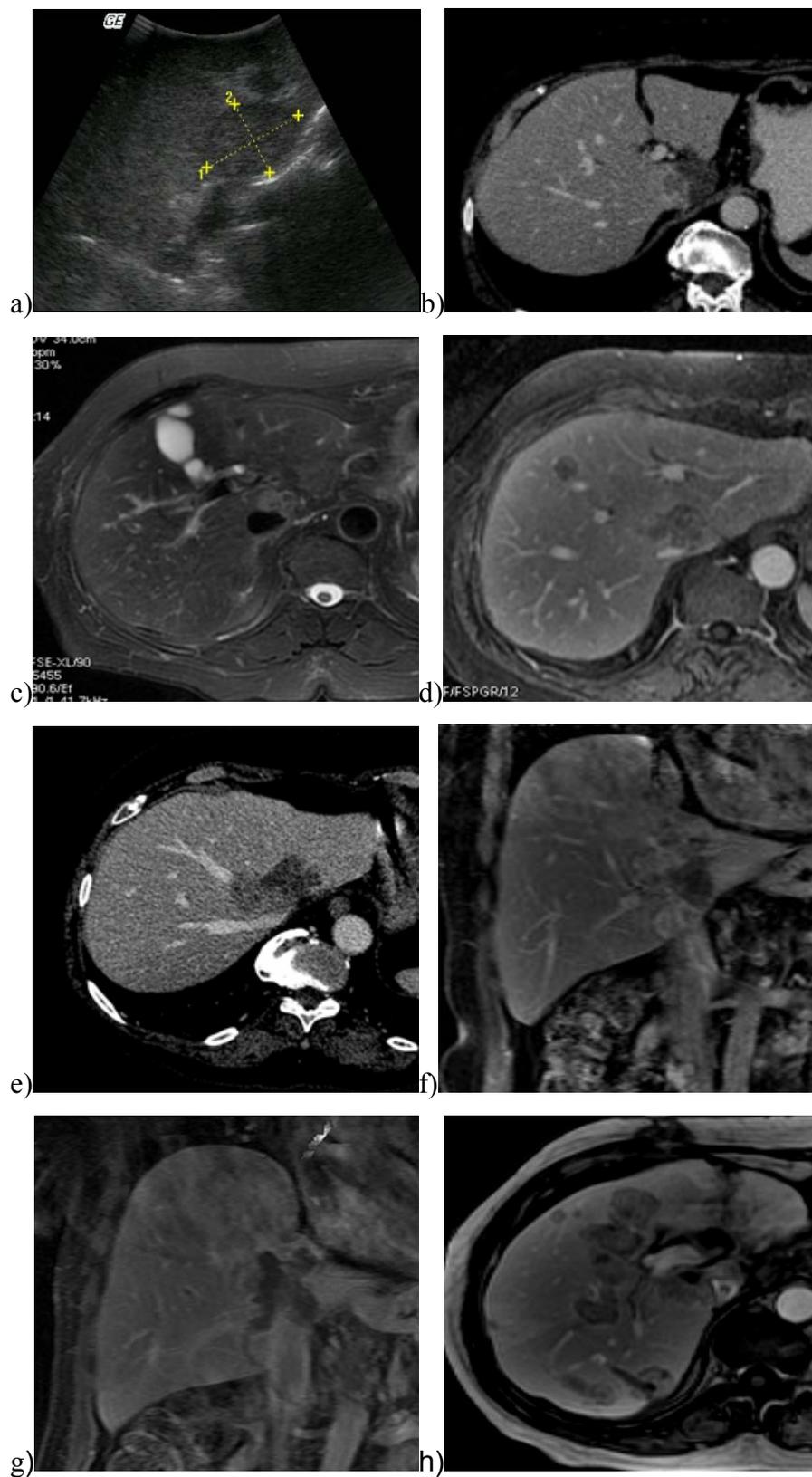
c)İşlem sırasında yapılan sonografik incelemede subkapsüler yerleşimli büyük hipoekoik kitle izlendi.

d)Lezyonun lokalizasyonu ve subkapsüler olması nedeniyle komşu organ hasar oluşma riski yüksek olduğundan lezyon komşuluğuna %5 dekstroz enjeksiyonu yapıldı(ok). İşlem sırasında RFA yapılan alanda hiperekoik hava kabarcıkları dikkati çekti(asteriks).

e)Post-RF 1.ay kontrol MRG incelemesinde kontrastlı T1 ağırlıklı serilerde geniş RF ablasyon alanı izlendi.

f)Aynı incelemede RF ablasyon alanı süperomedial komşuluğunda rezidü kitle ile uyumlu fokal kontrast tutulumu saptanan alana tekrar RF ablasyon planlandı.

OLGU4.



72 yaşında kadın olgu. 2004 yılında kolon Ca tanısı ile opere olan olgunun Mayıs 2008 yılında anastomoz düzeyinde nüks kitlesi saptanması nedeniyle olgu operasyona alındı.

a)US'de kaudat lobda izlenen 4x3 cm boyutlarında hipoekoik heterojen kitlesine intraoperatif olarak RF ablasyonu yapıldı.

b)RFA sonrası 1. ay kontrol kontrastlı BT incelemesinde kaudat lobda tanımlanan kitle lokalizasyonunda kontrast tutulumu göstermeyen RF ablasyon odağı komşuluğunda rezidü kitleye ait kontrast tutulumu dikkati çekti (ok) ve bu alana reRFA planlandı.

c)2.RF sonrası 9.ayda vena kava inferior anterior komşuluğunda T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal özelliğinde lokal progresyon gösteren kitle izlendi.

d)Kaudat lobda tanımlanan lokal progresse kitlenin takibinde 15. ayda boyut artışı göstermesi nedeniyle RFA planlandı.

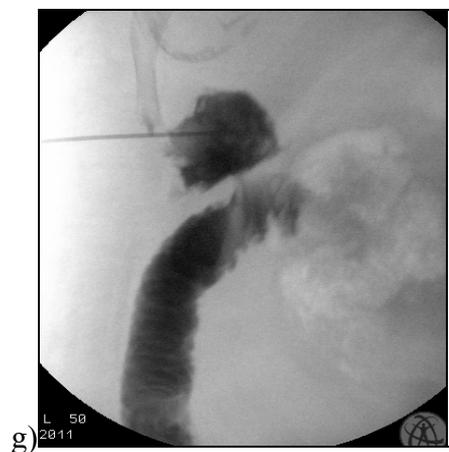
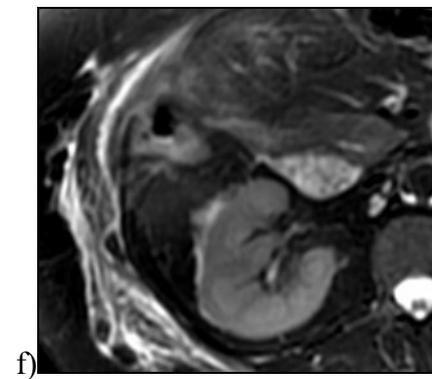
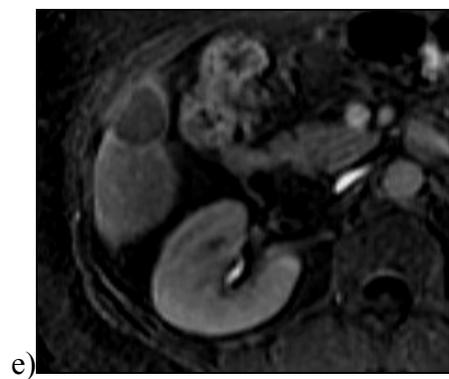
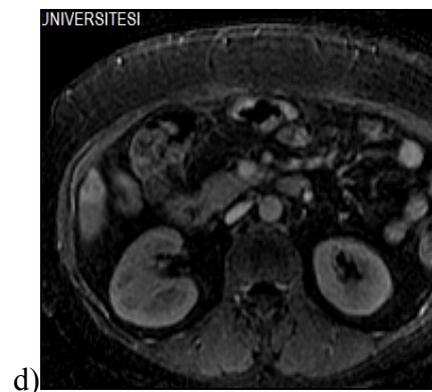
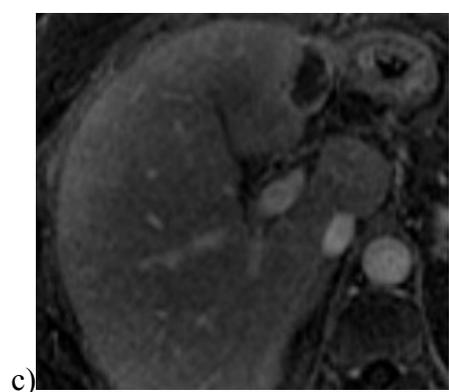
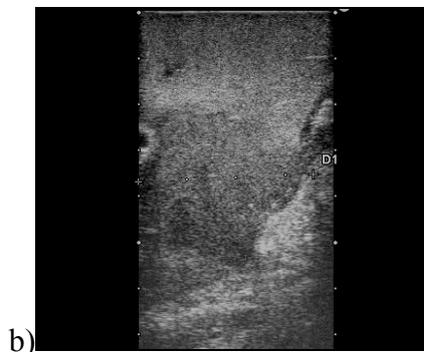
e)3.RFA sonrası 1.ay kontrol BT incelemesinde RFA alanı posterosüperior komşuluğunda kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonu izlendi.

f)Kaudat lobda, vena kava inferior anterior komşuluğunda "ısı-kaybı etkisi" nedeniyle sürekli tekrarlayan kitleye yönelik bu etkinin daha az görüldüğü mikrodalga ablasyonu tedavisi uygulanması uygun görüldü.

g)Mikrodalga ablasyonu tedavisi sonrasında tam ablasyon sağlanan, kontrast tutulumu göstermeyen alan izlendi.

h)4. ablasyon işleminden 3 ay sonra, karaciğer tüm segmentlerinde multipl rekürrensler izlenmesi üzerine olgu radyoembolizasyon tedavisi için yönlendirildi.

OLGU5.



56 yaşında kadın olgu. Aralık 2008 tarihinde kolon Ca tanısı alan olgunun yapılan tetkiklerinde eş zamanlı olarak karaciğer metastazları izlendi. Primer tümör cerrahisi sırasında intraoperatif olarak karaciğer kitlelerine RF ablasyon planlandı.

a)Olgunun işlem öncesinde yapılan sonografik incelemesinde büyüğü segment 4'te 2 cm boyutunda olan toplam 3 metastatik lezyona RFA uygulandı.

b)Segment 2'de izlenen lezyona yönelik ise metastazektomi yapıldı.

c)RF ablasyon sonrası 3.ay MRG kontrolünde alınan T1 ağırlıklı postkontrast görüntülerde kontrast tutmayan ablasyon odaklarına ait alanlar izlendi.

d)Takiplerinde 6.ay kontrol MRG görüntülemesinde segment 6 lokalizasyonunda rekürrens izlenmiş olup subkapsüler yerleşimi nedeniyle kitle komşuluğuna 40 cc %5 dekstroz solüsyonu verilerek bu lezyona reRFA yapıldı.

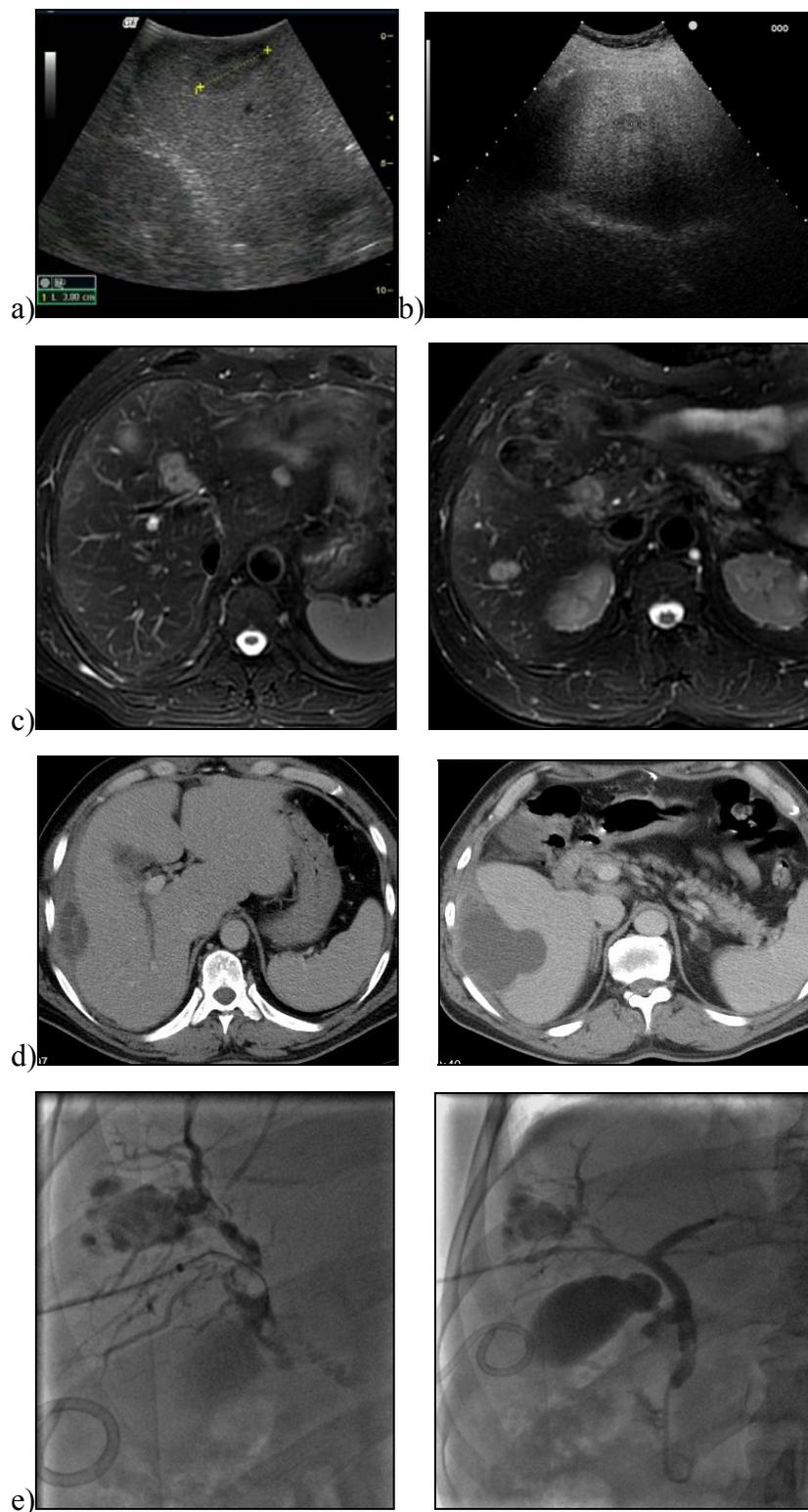
e)Olguya yapılan 2.RF işlemi sonrasında 6.ay kontrol MRG incelemesinde segment 6'da postkontrast T1 ağırlıklı serilerde RF ablasyonuna sekonder kontrast tutulumu göstermeyen alan izlendi.

f)Yapılan 2. RFA işleminden 18 ay sonra segment 6 lokalizasyonunda, komşu ince barsak ansı ile yakın ilişkide, kalın-düzensiz duvarlı abse formasyonu (ok) ve cilt-cilt altı dokularda ödem (ok başı) saptandı.

g)Segment 6'da saptanan absenin skopi altında yapılan drenajı sırasında kavite içerisine verilen opak maddenin komşu jejunal barsak ansına geçtiği dikkati çekti (hepatikojejunal fistül). Abse kavitesi içerisine kateter bırakılan olgu takibe alındı.

h)Drenajdan 1 ay sonra yapılan BT incelemesinde abse alanının büyük ölçüde kaybolduğu dikkati çekti.

OLGU 6.



47 yaşında erkek olgu. Haziran 2007'de kolon Ca tanısı alan ve neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi planlanan olgu Nisan 2008'de opere edildi.

a)Operasyon sırasında segment 6'da izlenen 1,5 cm boyutundaki lezyona RF ablasyon yapıldı.

b)İşlem sonrası 6.ayda segment 8'de gelişen 1 cm boyutunda rekürrense yönelik RFA uygulandı.

c)2.RFA sonrası 1 yıl rekürrenssiz takip edilen olguda kontrol MRG incelemesinde T2 ağırlıklı serilerde hiperintens sinyal özelliğinde 7 adet rekürrens saptandı ve bu lezyonlar da ablate edildi.

d)3.RFA sonrası takipte 9.ayda, ablasyon alanlarında abse formasyonları izlendi.

e)Kliniği kötüleşen olgunun yapılan perkütan transhepatik kolanjiografi incelemesinde sağ ana safra yolunda hasarlanma saptanması üzerine biliyer drenaj kateteri yerleştirildi. Multipl ekstrahepatik metastazları da gelişen olgu, ilk RFA işleminden 3 yıl sonra kaybedildi.

5.TARTIŞMA

Tüm dünyada, kadın ve erkeklerde, en sık görülen ve ölüme yol açan üçüncü kanser türü kolorektal kanserdir (1). Erkeklerde görülme sıklığı biraz daha fazladır. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup beşinci dekat civarında pik yapar(2,92). Primer kolorektal kanserlerin %95'ini adenokarsinomlar oluşturmakta olup kolon kanserlerinin %60'ı distal kolonda yerleşir ve sıklık proksimale gittikçe azalır (93).

Kolorektal kanserli olguların %50-60'ında metastaz gelişmekte olup karaciğer, sıklıkla metastatik hastalığın ilk tespit edildiği yerdir. Kolorektal kanserli olgularda ilk tanı anında (sinkron) %15-25 oranında karaciğer metastazı izlenirken, primer tümörün rezeksiyonu sonrasında (metakron), çoğunlukla ilk 2 yıl içerisinde, %40-60 olguda metastaza rastlanır. Olgular yaşamlarını yitirdiklerinde yaklaşık %40'ında karaciğer metastazı bulunmaktadır (2, 3, 4, 24).

Hepatik metastazı saptanan ve tedavi edilmeyen kolorektal kanserli olgularda 5 yıllık sağkalım %1'den az iken tanı anından itibaren yaşam beklentisi 7,5 aydır. Yalnız kemoterapi uygulanan olgularda ise yaşam süresi 16-24 aya kadar uzamaktadır (94, 95).

Hepatik kolorektal metastazlarda altın standart tedavi cerrahidir. Hepatik rezeksiyonun büyük oranda kür sağlayabildiği ve sağkalımı arttırdığı belirtilmektedir (2). Genellikle tanı anında ekstrahepatik metastaz sıklığı az olduğundan, diğer metastatik kanserler ile karşılaştırıldığında hepatic kolorektal metastazlar, karaciğere yönelik cerrahi ya da cerrahi dışı lokal tedavilerden daha fazla fayda görürler (7). Yapılan çalışmalarda cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı % 27-58 arasında değişmektedir. Ancak karaciğerle sınırlı metastaz olgularının sadece %10-25'i rezeksiyon açısından uygundur (3, 6, 13, 24). Genel durum bozukluğu, eşlik eden hastalıkların genel anestezi ve cerrahi prosedüre engel olması, karaciğer rezervinin azlığı, lezyonların yaygınlığı ve

lokalizasyonları (bilobar ya da diffüz tutulum, vasküler-biliyer komşuluklar) nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanamayan olgularda cerrahiye alternatif olabilecek tedavi yöntemlerinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır (3, 96). 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 (3). Bu lokal ablatif tedaviler arasında günümüzde en yaygın kullanılan radyofrekans ablasyonudur.

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 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 (13, 14, 19, 20, 21, 22, 23).

RF enerjisinin malignitelerin tedavisinde kullanılması aslında çok yeni bir uygulama değildir. İlk kez Cushing ve Bovie tarafından 1928 yılında intrakranial tümörlerin tedavisinde kullanılmıştır (4). 1980'lerde RF akımlarının ısıya dönüşerek karaciğer dokusunda nekroz sağlayabildiği 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 (17, 18).

Abdalla ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada; RFA, hepatik rezeksiyon ve RFA+hepatik rezeksiyon yaklaşımları karşılaştırılmıştır. Sadece rezeksiyon yapılan hastalarda diğer seçeneklere kıyasla lokal rekürrens oranı daha azdır (RFA'da % 9, RFA+rezeksiyonda % 5, rezeksiyon sonrası % 2). Çalışmacılara göre bunun olası açıklamalarından biri, rezeksiyon sırasında daha geniş bir alan çıkarıldığından yeni lezyon gelişecek karaciğer parankiminin de azalmış olmasıdır. Bu çalışmada genel sağkalım oranı rezeksiyon yapılan hastalarda en yüksek iken (5 yıllık sağkalım %58) hastalısız sağkalım oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma; literatürdeki diğer çalışmalar gibi cerrahi tedavinin rezektabl kolorektal kanser metastazlarında altın standart olduğunu savunmakla birlikte rezeksiyonun kontrendike olduğu durumlarda RF ablasyonun, tedavi edilebilir hasta sayısını artırma konusunda etkili olduğunu belirtmiştir (97).

Mulier ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu, kolorektal metastazların tedavisinde RF ablasyon uygulanan; 5 yıllık sağkalım, tedavi yaklaşımı, mortalite, tümör sayısı ve çapının belirtildiği 8 ayrı çalışmayı içeren derleme yazısında, 5 yıllık genel sağkalım oranları %14-55 arasında değişmekte olup cerrahi rezeksiyon ile sağlanan sağkalım oranlarına yakın olarak değerlendirilmiştir. Lokal rekürrens insidansı cerrahi rezeksiyon sonrasında %3,8-10,4 ve RF ablasyonu sonrasında % 2-40 olarak hesaplanmıştır. Tekrar RF yapılan olgularda ise lokal progresyon riskinin ilk kez yapılan olgulara göre 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (98). RF ablasyon ile hepatik rezeksiyon karşılaştırıldığında mortalite oranları sırasıyla % 0-0,5 ve % 0-6,6 olup RF ablasyon sonrası daha düşük olarak bulunmuştur (98, 99) .

Günümüze kadar olan değişik serilerde RFA yapılan olgularda takip süresince sırası ile 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları % 79-96, % 20-68 ve % 17-55 arasında verilmektedir (94). Bizim serimizde takip süremiz 1-48 ay olup olguların tümünde 4 yıllık takip elde olunamadığından 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları değerlendirildi. Buna göre 1 ve 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %86,6 ve

%55 olarak bulundu. Literatürdeki pek çok yayınlara karşılaştırıldığında oranlarımızın, çoğu çalışmadan daha yüksek olduğu dikkati çekti.

Literatürdeki ilk serilerde, tam ablasyon olguların ancak % 60-70'inde sağlanabilirken sonraki serilerde uygun olgu seçimi ve teknik gelişmeler sayesinde bu oran % 91-97'ye ulaşmıştır. 1997-1998'de Solbiati ve arkadaşları ile Lencioni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında tam ablasyon sırasıyla %66 ve %77 oranında sağlanmışken McKay ve arkadaşlarının yayınladığı derleme yazısında komplet tümör nekrozu sağlanma oranı %50 ile %98 arasında belirtilmiştir. Bu aralığın genişliği ise tercih edilen görüntüleme yönteminin farklılığına ve öznelliğine bağlanmıştır (96, 100, 101). Bizim çalışmamızda da olduğu gibi yeni ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde ablasyon alanı daha iyi değerlendirilebilmekte, rezidü tümör varlığı daha net ortaya konabilmekte ve bunlara daha erken müdahale edilebilmektedir. 58 olgu içeren serimizde ilk ay MR kontrolünde 50 olguda (% 86) tam ablasyon izlendi.

Stang ve arkadaşlarının 2009 yılında 13 geniş klinik seri ve 8 karşılaştırma çalışmasını inceleyerek derlediği yayınında lokal rekürrens oranını %5-42 arasında bulmuş olup rekürrenslerin çoğu ilk 6 ayda (aralık: 1,5-39 ay) RF ablasyon alanını çevreleyen alanda saptanmıştır (95). RF ablasyon yapılan olguların çoğunda ilerleyen zamanlarda, 9-13 ay içerisinde hepatic ya da ekstrahepatik metastaz gelişmiştir. Serimizde bu literatürle benzer şekilde olgulardaki rekürrensler çoğunlukla ilk 6 ay içinde ortaya çıkmış (aralık:1-35 ay) olup rekürrenssiz ortalama sağkalım süresi 13,3 ay olarak hesaplandı. Rekürrens gelişen 18 olgunun 92 lezyonuna tekrar RFA yapılarak olguların sağkalım sürelerine katkı sağlandı.

RF ablasyonu işlemi temel olarak açık cerrahi, laparoskopik ve perkütan olmak üzere 3 yaklaşımla yapılır. Her yaklaşımın avantajları, dezavantajları ve farklı kullanım nedenleri bulunmaktadır. Her yaklaşımda izlenen lokal rekürrens oranı %6-40 arasında değişmektedir. Açık cerrahi (intraoperatif) yoluyla yapılan

RF ablasyonunda işlemin invaziv ve genel anestezi altında olması nedeniyle morbidite oranları daha fazladır. Çoğunlukla boyutça büyük, sayıca fazla, lokalizasyon açısından riskli lezyonlarda ve aynı seansta primer tümör cerrahisi de yapılacaksa tercih edilir. Laparoskopik yaklaşım minimal invaziv olmakla birlikte genel anestezi gerektirir. Bu yaklaşımla, işlem sırasında hepatik ya da ekstrahepatik ek metastaz varlığının saptanması ve müdahale edilmesi mümkündür. Genellikle primer kolon tümör cerrahisinin laparoskopik olarak yapıldığı durumlarda uygulanır. Perkütan yaklaşımda ise genel anestezi sonucu ortaya çıkabilecek sorunlar olmayacağından, morbidite oranı ile hastanede kalış süresi ve gelişen teknolojiyle birlikte işlem sırasındaki riskler daha az olduğundan bu yaklaşımın diğerlerine göre daha avantajlı olduğu düşünülmektedir (94, 102).

Mulier ve arkadaşlarının RF ablasyon ile tedavi edilen 763 hasta ile yaptığı metaanalizde lokal progresyon oranı %14,7 olarak belirtilmiştir. Lokal rekürrens riskini arttıran faktörler ise lezyonun yerleşimi (vasküler yapılara yakınlık), lezyon boyutu, lezyon sayısı ve tedavi yaklaşımı (perkütan/açık cerrahi/laparoskopik) olarak saptanmıştır. Lokal progresyon oranı açık cerrahi yaklaşım sonrası % 3,5 iken perkütan yaklaşım sonrası ise % 26,4 olarak bulunmuştur (98, 103). Bleicher ve arkadaşları ise açık cerrahi, laparoskopik ve perkütan yaklaşımlar için bu oranı sırasıyla % 6,7; % 9 ve % 15,1 olarak göstermişlerdir (104). Baere ve arkadaşlarının çalışmalarında RFA işlemini 10-42 mm çapında, 88 metastazlı 47 olguya perkütan; 5-20 mm çapında, 33 metastazlı 21 hastaya ise intraoperatif olarak uygulamışlar ve tedaviden sonra 2-3 aylık aralıklarla BT ve MRG ile takip etmişlerdir. Toplam takip süresi 4-23 ay olup ablasyon başarısı açısından perkütan (%90) ve intraoperatif (%94) yöntemler arasında anlamlı fark saptamamışlardır (105).

Literatürün tersine bizim serimizde, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, intraoperatif yaklaşıma kıyasla perkütan yaklaşımda rekürrensiz sağkalım süresi ve oranının daha fazla olduğu dikkati çekti. Serimizde çok sayıda, büyük boyutta ya da işlem açısından sıkıntılı yerleşim gösteren

lezyonlarda intraoperatif yaklaşım tercih edilmiş olup rekürrensiz sağkalım bu olgularda daha düşük saptandı. İntraoperatif ya da perkütan yaklaşımla tedavi edilen olgu sayılarının ve takip sürelerinin aynı olmamasının bu sonuçta etken olduğu düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda genel olarak sinkron metastazı bulunan olgulara intraoperatif, metakron metastazı bulunan olgulara ise perkütan yaklaşımla RFA uygulandı. Lokal rekürrens oranının sinkron metastazı olan olgularda %15,4 ve metakron metastazı olan olgularda %9,5 olduğunu belirten yayın ile perkütan yaklaşımın avantajları birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda ortaya çıkan sonucun rastlantısal olmayabileceği düşünüldü (106).

Olgularımızın hepsine kemoterapi uygulandığından rekürrensiz sağkalım ve genel sağkalım açısından elde edilen sonuçlarımız kemoterapi tedavisi altında RF ablasyonu yapılan olguların sonuçlarıdır. Dolayısıyla literatürdeki pek çok yayında olduğu gibi bizim serimizde de elde edilen sağkalım sonuçları sadece RF ablasyonu sonuçlarını yansıtmamaktadır. Çünkü ister cerrahi olarak ister ablasyon tedavileriyle tedavi edilsin, olgulara neoadjuvan ve/veya adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. (102). Literatürde RF ablasyon gibi termal ablatif tedavilerin sistemik ya da intravasküler kemoterapi ile birlikte kullanılmasının nekroze tümör hacmini ve tümör içi ilaç birikimini arttırdığı belirtilmiştir. Özellikle liposomal taşıyıcılarla yapılan kemoterapi yöntemlerinde ısı- kaynaklı ablasyon ile sağlanan hipertermi, sitotoksik etkinin yanısıra hücrel apoptoz mekanizmalarını da tetikler. Böylece tümör harabiyeti artırılmış olur (23). RF ablasyonu ile birlikte kemoterapi uygulanan olgularla, yalnızca kemoterapi uygulanan olgular karşılaştırıldığında sağkalım süresinde anlamlı uzama saptanmıştır. Ruers ve arkadaşları 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranını sadece RFA yapılan olgularda % 39, RFA+kemoterapi kombinasyonunda ise % 60 olarak bulmuşlardır (107).

Literatürde RFA yapılan olgularda sağkalımı etkileyen pek çok risk faktörü araştırılmış olup bunlar içinde en önemli prognostik faktörün tedavi edilen lezyonun boyutu olduğu belirtilmiştir. Çoğu araştırmacı RFA yapılacak lezyon boyutunun en fazla 5 cm olması gerektiğini savunmuştur. Tümör boyutu ile ilgili

yapılan çalışmalarda ablasyon başarı oranları 2,5-3,5 cm boyutundaki lezyonlar için %70-90; 3,5-5 cm boyutundakiler için %50-70 ve 5 cm'den büyük lezyonlar içinse <%50 olarak gösterilmiştir (105, 108). Solbiati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lokal tümör kontrolü $\leq 2,5$ cm lezyonlarda %78 oranında sağlanabilirken ≥ 4 cm lezyonlarda bu oran %32'ye düşmektedir (108). Gilliam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lezyon sayısı ve boyutunun sağkalım üzerinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre 5 yıllık sağkalım oranı; 5 cm'den küçük ve 5'den az lezyonu bulunan hastalarda % 34 iken 3,5 cm'den küçük ve 3 'ten az lezyonu olanlarda ise bu oran % 40'a çıkmaktadır (109). Günümüz teknolojisi ile artık lezyon sayısı ve boyutu ile ilgili bir sınır konulmamakla birlikte büyük ve çok sayıda lezyonu olan olgularda lokal rekürrens oranlarının daha fazla olacağı belirtilmektedir (96).

Çalışmamızda lezyon boyutları ve sayısı rekürrenssiz sağkalımı etkileyen en önemli faktörler olup bu faktörlerin genel sağkalım oranları üzerindeki etkisi ise anlamlı bulunmadı. 6 aylık rekürrenssiz sağkalım hızı <2cm, 2-5 cm ve >5cm grupları için sırasıyla %64, %47 ve %0 olarak bulundu. Buna göre, lezyon boyutu arttıkça rekürrenssiz sağkalım azalmaktaydı. 5 cm'den büyük lezyonlarda bu oranın %0 olarak hesaplanmasının nedeni bu gruptaki lezyon sayısının diğer gruplara göre çok az olmasına bağlandı. (<2cm n=144 lezyon; 2-5cm n=111 lezyon; >5cm n=5 lezyon). 3 yıllık genel sağkalım oranları ise 2 cm'den küçük lezyonlarda %80 iken, 2-5 cm arası lezyonlarda %42, 5 cm'den büyük lezyonlarda ise %66,7 olarak bulundu. Benzer şekilde lezyon boyutu arttıkça sağkalım süreleri azalsa da sağkalım oranları arasındaki uyumsuzluğun gruplar arasındaki sayı farklılığından kaynaklandığı düşünüldü.

Duijnhoven ve arkadaşlarının lokal rekürrens oranlarını etkileyen etmenleri inceledikleri çalışmalarında belirttikleri prognostik etmenler yaş, cinsiyet, tedavi yaklaşımı, lezyon boyutu ve lokalizasyonu olup yaş ve cinsiyetin lokal tümör kontrol oranını etkilemediği belirtilmiştir. Laparoskopik ve perkütan yaklaşımlar arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada lezyonların

çapı 0,5-11 cm arasında olup en önemli prognostik faktörün lezyon boyutu olduğu gösterilmiştir. Lokal rekürrens oranı %47 olarak bulunmuştur (110). Benzer bir çalışmada Machi ve arkadaşları yaş, cinsiyet, sinkron-metakron metastaz ve sayı parametrelerini değerlendirmiş ve bu etmenlerin genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır. Bu çalışmada lezyon boyutu <10 cm, ekstrahepatik metastazı olmayan ve intraoperatif olarak tedavi edilen olgularda sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (111). Berber ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaş, cinsiyet, primer tümörün sağ ya da sol kolondan kaynaklanması, sinkron-metakron metastaz oluşu ve ekstrahepatik metastaz varlığı parametreleri sağkalım üzerinde etkili bulunmamış olup lezyon sayısı ve boyutunun rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalımı etkilediği belirtilmiştir. Medyan rekürrenssiz sağkalım süresi 6 ay olarak hesaplanmıştır (112).

Bizim serimizde de erkek olgular kadınlara kıyasla daha fazla olup (E/K=37/21) olup ortalama yaş 58,7 (aralık: 32-84) idi. Çalışmamıza dahil 58 olgunun 43'ünde primer tümör sol kolonda iken 14'ünde sağ kolonda ve 1'inde multifokal olarak tespit edilmiş olup literatürle uyum göstermekteydi. Literatürdeki pek çok yayında olduğu gibi, yaptığımız tek değişkenli analizde olgu yaşı, cinsiyeti ve primer tümör lokalizasyonunun rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı.

Lezyon sayısı ile ilgili yapılan çalışmalarda; Navarra ve arkadaşları 7'den fazla lezyonu olan hastalarda genel sağkalımı 20 aydan az bulurken Gilliam ve arkadaşları 10'dan fazla lezyonu olanlarda medyan sağkalımı 16 ay olarak kaydetmişlerdir (113, 114). Çalışmamızda tek lezyonu, 2-5 lezyonu ve 5'ten fazla lezyonu olan olgularda sağkalım süreleri sırasıyla yaklaşık 38, 33, 27 ay olarak hesaplanmış olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 1 yıllık genel sağkalım oranı tek lezyonu olanlarda %100 iken 2-5 lezyonu olanlarda %84,7 ve 5'ten fazla lezyonu olanlarda ise %77,9 olup 1.yılda fazla sayıda lezyonu olan olgularda bile başarı oranının yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Ancak yapılan çoklu değişkenli incelemede ortaya çıkan sonuca göre lezyon

sayısı arttıkça rekürrens görülme hızı da arttığından 3.yılda saptanan genel sağkalım oranları tüm lezyon sayı grupları için düşüş göstermekteydi.

Literatürde lezyon boyutunun sağkalımı etkilediği çoğu yayında belirtilirken lezyon sayısı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle her ne kadar ideal lezyon sayısı <5 olsa da 5'ten fazla lezyona RFA yapılmasıyla ilgili literatürde kesin bir sınırlama yoktur.

Bazı araştırmacılara göre tanı anında hepatik metastazlarla birlikte ekstrahepatik metastaz varlığında RFA kontrendikedir. Ancak Gilliams ve arkadaşları bunu ablasyon tedavisi açısından engel olarak görmemiş ve yaptıkları çalışmada medyan genel sağkalımı, tanı anında karaciğer dışı metastazı olan olgularda 15 ay, olmayanlarda ise 31 ay olarak tespit etmiştir. Bizim çalışmamıza dahil olgularda RF ablasyonu tedavi kararı alınırken ekstrahepatik metastaz bulunmamaktaydı. Ancak takipleri sırasında 19 olguda en sık akciğerde olmak üzere ekstrahepatik metastazlar saptandı. Sağkalım süreleri ekstrahepatik metastazı olanlarda 31,7 ay, olmayanlarda ise 35,5 ay olup yapılan analizde karaciğer dışında da metastaz izlenmesinin rekürrenssiz ya da genel sağkalımı etkilemediği bulundu. Literatürde, 10 yıllık deneyimlerini paylaşan Siperstein ve arkadaşları da benzer şekilde ekstrahepatik olan ve olmayan gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptamamışlardır (115). Bazı araştırmacılar metastaz yaygınlığının sağkalımdan çok, olgunun yaşam kalitesini kötü yönde etkilediğini savunmaktadırlar (102).

Lezyonun yerleşimi ablasyon başarısını ve komplikasyon oluşumunu etkileyen önemli bir faktördür. Santral yerleşimli lezyonlarda özellikle hilusa yakın ve 1 cm'den geniş vasküler yapılara komşu ise "ısı-kayı etkisi" ile ablasyon güçleşir. Literatürde ısı kaybını önlemek amacıyla intraoperatif olarak Pringle manevrası, anjiyografik balon oklüzyonu ya da embolizasyon gibi yöntemler denenmiştir (22). Bizim serimizde vena kava inferior komşuluğunda lezyonu bulunan 1 olgumuzda "ısı-kayı etkisi" nedeniyle tam ablasyon

sağlanamadı ve bu lezyonuna yönelik 3 kez RF ablasyonu yapıldı. Aynı olgunun 4. tedavisinde, bu etkinin daha az görüldüğü mikrodalga ablasyonu uygulandı ve tam ablasyon sağlandı. Günümüzde “ısı-kayı etkisini” azaltacak ablasyon alternatifleri için araştırmalar sürmektedir.

Subkapsüler yerleşimli lezyonlarda, kapsül altında güvenli ablasyon sınırı oluşturmak güç olmakla birlikte kapsüle yakınlık nedeniyle işlem sonrası ağrı olasılığı ve diğer organlara yakın komşuluk nedeniyle komplikasyon riski de fazladır (22, 116). RFA sırasında intraperitoneal %5 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 (116, 117). Hinshaw ve arkadaşları ise işlem sonrası oluşan sağ üst kadranda ve sağ kol ağrısında belirgin azalma olduğundan ve buna bağlı olarak analjezik gereksiniminin azaldığından bahsetmişlerdir. Ayrıca barsak perforasyon riskinin de bu sayede azaldığı belirtilmiştir (116). Bizim çalışmamızda 22 olguda 23 seansta, karaciğer kubbesinde ya da subkapsüler alanda yerleşim gösteren 40 lezyonun komşuluğuna ablasyon işlemi öncesinde %5 dekstroz solüsyonu verildi (hidrodiseksiyon) ve böylelikle bu olgularda majör komplikasyon riski ortadan kaldırıldı. Hidrodiseksiyon yapılan 4 olguda muhtemel konjenital diafragmatik defekt nedeniyle solüsyonun transdiafragmatik geçişi nedeniyle asemptomatik plevral effüzyon izlenmiş olup takipte bu bulgu ortadan kayboldu. Bunun dışında bu olgularda başka minör ya da majör komplikasyon izlenmedi.

Livraghi ve arkadaşlarının 2320 hastanın 3554 lezyonununun RF ablasyon ile tedavi edildiği ve 41 farklı merkezden birleştirdiği olgularla yaptıkları geniş kapsamlı 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 (118).

Curley ve arkadaşları malign karaciğer tümörü nedeniyle RF ablasyon yapılan 608 hastada erken ve geç dönemde gelişen komplikasyonları tedavi yaklaşımlarını da karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Buna göre erken komplikasyon oranı açık cerrahi sırasında yapılan RFA'da %8,6 iken perkütan yaklaşımda bu oran %4,4 olarak bulunmuştur. Geç komplikasyonlar ise tedavi yaklaşımından bağımsız olup % 2,4 hastada izlenmiştir. 1997-2002 tarihleri arasında en az 6, en fazla 2320 hasta ile yapılan çalışmalarda RFaya sekonder komplikasyon oranları % 0-27 arasında raporlanmıştır (48). Bizim çalışmamızda komplikasyon oranı % 23 olup % 9 oranında cilt yanığı ve plevral effüzyon gibi minör komplikasyonlar, % 14 oranında hepatik abse, safra yolu hasarı ve hepatikojejunal fistül gibi majör komplikasyonlar görüldü. Literatürdeki bazı yayınlara göre komplikasyon oranımızın bir miktar yüksek olmasının, bu olguların çoğunda diabetes mellitus gibi immün durumu etkileyen ek hastalıkların bulunması ya da olguların çok sayıda lezyonuna müdahale edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Oluşan minör komplikasyonlar konservatif olarak tedavi edilirken majör komplikasyonlara yönelik gerekli girişimsel işlemler yapıp antibiyotik tedavisi ile birlikte başarı ile tedavi edildi. Literatürde en sık görülen intraabdominal kanama ise bizim olgularımızda izlenmedi.

RFA kapsamı içinde tanı, tedavi ve takip aşamalarında kullanılan görüntüleme yöntemleri ablasyon başarısını etkileyen diğer bir faktördür. Tanı aşamasında özellikle kontrast madde kullanılarak yapılan BT ve/veya MRG incelemeleri ile PET-BT'nin kullanımı hastalığın yaygınlığı, lezyonların özellikleri ile birlikte olgunun ablasyon tedavisine uygunluğunun belirlenmesinde önemlidir (10, 19, 24, 102). Ayrıca işlemden en fazla 1-2 hafta önce yapılan inceleme takipte ablasyona bağlı değişikliklerin karşılaştırılabilmesi için baz görüntü sağlar (22).

Lokal rekürrens oranlarının fazla olmasında tedavi sırasında kullanılan kılavuz yöntemin ultrasonografi olmasının da etkili olabileceği düşünülmüştür. İşlem sırasında ortaya çıkan hiperekoik baloncuklar kitleyi gizlemekte ve kısmen

gerçek ablasyon genişliğinin görüntülenmesine engel oluşturabilmektedir. Bu engeli aşmak amacıyla, ablasyon işlemi önce derin sonra yüzeysel lezyonlara yapılmaktadır. Kullanım kolaylığı ve ulaşılabilirlik gibi pek çok nedenden dolayı günümüze kadar literatürde yer alan çalışmaların çok büyük bir kısmı ultrasonografi kılavuzluğunda yapılmıştır. Ancak son zamanlarda teknolojik gelişmeler ve deneyimler sayesinde BT ve MRG kılavuzluğunda yapılan ablatif tedavilerle bu durum aşılmaya çalışılmaktadır (19, 23, 24). Bizim serimizde de literatürle uyumlu olarak yaptığımız perkütan işlemlerin 56'sı US ve yalnız 4'ü US+BT kılavuzluğunda uygulandı.

Takip aşamasında ilk kontrolün ne zaman yapılacağı konusu net olmamakla birlikte RFA sonrası görüntüleme zamanı 1-6 hafta arasında değişmektedir. İlk kontrolü takip eden incelemelerin ise 3-6 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir (119). Çalışmamızda olguların ilk kontrolleri 1.ayda yapılmış olup olgunun yakın takibini gerektirecek bir durumu yoksa bir sonraki kontrolü 6.aya ayarlandı. Bundan sonraki takipleri de olguların klinik ve radyolojik bulgularına göre 3 ya da 6 aylık aralıklarla yapıldı.

Serimizdeki RF ablasyonu uygulanan olguların takibinde dinamik kontrastlı BT/MRG ve/veya difüzyon MRG incelemelerinden yararlanıldı. Kolorektal karaciğer metastazlarının tanısında pek çok görüntüleme yöntemi kullanılmakla beraber yapılan son çalışmalarda T2 ağırlıklı ve postkontrast T1 ağırlıklı görüntülere kıyasla difüzyon ağırlıklı görüntülemenin lezyonları saptamada daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (120). RFA sonrası takipte difüzyon MRG kullanımı ile ilgili yayınlar ise son birkaç yıldır literatürde yer almakta olup bu inceleme günümüzde kemoterapi, radyoterapi ve ablatif tedavilerin yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Tam ablasyon sağlanmışsa RFA alanında, oluşan sinüzoidlerdeki genişleme, interstisyel ödem, hemoraji, kömürleşme, nekroz ve fibrosis gibi değişikliklere bağlı olarak yüksek ADC değerleri ölçülmekte iken rezidü, lokal progresyon ya da rekürrens varlığında yüksek hücresel içeriğe sekonder düşük ADC değerleri ölçülür (121,

122). Çalışmamızda difüzyon MRG uygulamasının ilk tanı ve takip aşamasında lezyonların varlığının ve sayısının belirlenmesinde ve dolayısı ile genel sağkalım oranlarının artmasında önemli katkı sağladığı düşüncesindeyiz.

6.SONUÇ

Günümüzde en sık görülen kanser türlerinden biri olan kolorektal kanserin karaciğer metastazlarının tedavisinde altın standart tedavi yöntemi cerrahidir. Bununla birlikte cerrahiye uygun olmayan olgularda radyofrekans ablasyon tedavisi, alternatif olarak uygulanan ve gün geçtikçe kullanımı artan bir tedavi yöntemidir. RF ablasyon tedavisi minimal invaziv, etkin ve morbiditesi düşük bir yöntemdir. Yapılan geniş kapsamlı pek çok çalışmada; rezektabl olmayan kitlelerde, RF ablasyonunun yüksek sağkalım oranları ile başarılı bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmektedir.

Etkin bir yöntem olmakla beraber RF ablasyonu tek başına tedavi sağlayıcı bir yöntem değildir. Cerrahinin yanı sıra kemoterapi ve/veya kemoradyoembolizasyon ile de kombine edilir. Bu nedenle tanı ve tedavinin tüm aşamalarında cerrah-onkolog-radyolog işbirliği tüm tedavi yöntemlerinden en yüksek yararın sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Genel olarak RF ablasyon tedavisi için 5'ten az sayıda ve 4-5 cm'den daha küçük lezyonları bulunan olguların en uygun olduğu kabul edilse de; teknolojideki son gelişmeler ve artan klinik deneyimler sayesinde, farklı lokalizasyonlardaki, çok sayıda ve büyük boyutlardaki lezyonlarda uygulamalar gün geçtikçe artmaktadır. Dolayısıyla prognozu en çok etkileyen bu faktörler ile ilgili sınırlamalar azalmakta ve daha fazla sayıda olgu RF ablasyon tedavisi için uygun aday olabilmektedir.

İntraperitoneal dekstroz uygulaması sayesinde daha fazla sayıda lezyonun güvenle ablate edilmesi sağlanmaktadır. İşlem sonrasında izlenen, başta ağrı olmak üzere olgu konforunu etkileyen semptomlar ile komşu organ hasarı gibi komplikasyonların görülme olasılığı bu uygulama ile azaltılmaktadır. Büyük vasküler yapılar, safra kesesi ve karaciğer hilusuna komşu lezyonlarda ise deneyimli ellerde ciddi komplikasyon görülmesi çok nadirdir.

RFA işlemi öncesinde yapılan difüzyon MRG lezyonların tamamının belirlenmesi, takipte yapılan difüzyon MRG ise lokal progresyon ya da rekürrenslerin saptanıp tedavi edilmesi açısından önemli katkı sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatürdeki pek çok çalışmanın sonuçlarını desteklemekte ve hepatik kolorektal metastazlı olguların tedavisinde RF ablasyonun güvenli, etkin ve sağkalımı uzatmada yardımcı bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.

7.KAYNAKLAR

- 1.** Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun M.J. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57; 43-66
- 2.** Porte R.J Epidemiology, Etiology and Natural History of Colorectal Liver Metastases. *Malignant liver tumors* 64-68
- 3.** Flanders VL, Gervais DA. Ablation of liver metastases: current status. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 214-222.
- 4.** Pereira PL. Actual role of radiofrequency ablation of liver metastases. *Eur Radiol* 2007;17: 2062-2070
- 5.** Weiss L, Grundmann E, Torhorst J et al .Haematogenous metastasis patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986; 150:195–203
- 6.** Dirican A, Yılmaz S. Kolorektal hepatik metastazların tedavisinde sitotoksik regional infüzyonun yeri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009, 16(1): 57-61
- 7.** Hinshaw JL, Lee FT. Cryoablation for Liver Cancer. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007 Mar;10(1):47-57.
- 8.** Paganini AM, Rotundo A, Barchetti L, Lezoche E. Cryosurgical ablation of hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol.* 2007;16(Suppl. 1): S137-140
- 9.** Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics.* 2005 Oct;25 Suppl 1:S69-83.
- 10.** 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.

11. Aral BS, 900MHz ve 1800MHz radyofrekans radyasyonun kan beyin bariyerine etkisi. Doktora tezi. 2008
12. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği.
13. Arıbaş BK. Karaciğer malign tümörlerinde perkutan radyofrekans ablasyon Güncel gastroenteroloji dergisi 2009; 81-88
14. Sackenheim MM. Radio Frequency Ablation The Key to Cancer Treatment. JDMS (2003)19:88-92
15. Ruers. JJT. Local Radiofrequency Ablation Techniques for Liver Metastases of Colorectal Cancer. Critical Reviews in Oncology/ Hematology 62(2007):153-163
16. 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.
17. 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.
18. McGahan JP, Browning PD, Brock JM. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. Invest Radiol 1990; 25: 267-270
19. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. AJR 2000 Feb;174(2):323-31.
20. N. Bhardwaj, AD.Strickland, F. Ahmad, AR. Dennison, DM. Lloyd Liver Ablation Techniques: A review Surg Endosc (2010) 24:254-265
21. Goldberg SN. Radiofrequency Tumor Ablation: Principles and techniques. European Journal of Ultrasound 13(2001):129-147

22. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD 3rd, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, Cho OK. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics*. 2001 Oct;21 Spec No:S17-35
23. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Goldberg SN. Principles of and Advances in Percutaneous Ablation. *Radiology* 2011, 258(2):351-369
24. 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
25. Crocetti L, Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 11-17
26. D'ippolito G, Goldberg SN. Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2002;5(3):141-155.
27. Pereira PL, Trubenbach J, Schenk M, Subke J, Kroeber S, Schaefer I, et al. Radiofrequency ablation: invivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology* 2004;232:482-90
28. www.openradiology.org Interventional radiology site; Bone metastasis radiofrequency ablation technique
29. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Bartolozzi C, "Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art", *Liver Transpl.* (2004);10: pp. S91-S97.
30. Pua BB, Thornton RH, Solomon SB. Ablation of pulmonary malignancy: current status. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Aug;21(8 Suppl):S223-32.
31. Stone MJ, Venkatesan AM, Locklin J, Pinto P, Linehan M, Wood BJ. Radiofrequency ablation of renal tumors. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2007 Jun; 10(2):132-9.

32. Lábrová R, Spinar J, Honzíkova N. Radiofrequency ablation in treatment of atrial fibrillation. *Physiol Res.* 2010;59 Suppl 1:S43-9.
33. Kurup AN, Callstrom MR. Ablation of skeletal metastases: current status. *J Vasc Interv Radiol.* 2010 Aug;21(8 Suppl):S242-50.
34. Volkmer D, Sichlau M, Rapp TB. The use of radiofrequency ablation in the treatment of musculoskeletal tumors. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009 Dec;17(12):737-43.
35. 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.
36. Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Dec;19(12):1363-72.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.

41. Perrin M. Endovenous radiofrequency ablation of saphenous vein reflux. The VNUS Closure procedure with Closurefast. An updated review. *Int Angiol*. 2010 Aug;29(4):303-7.
42. Gohel MS, Davies AH. Radiofrequency ablation for uncomplicated varicose veins. *Phlebology*. 2009;24 Suppl 1:42-9.
43. 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.
44. Blute ML, Larson T. Minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001 Dec;58(6 Suppl 1):33-40; discussion 40-1.
45. 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.
46. Lala MM, Brook OR, Midkiff BD, Brennan DD, Thornton E, Faintuch S, Sheiman RG, Goldberg SN. Quality Initiatives: Strategies for Anticipating and Reducing Complications and Treatment Failures in Hepatic Radiofrequency Ablation *Radiographics* (2010)30: 1107-1122
47. Rhim H, Dodd GD 3rd, Chintapalli KN, Wood BJ, Dupuy DE, Hvizda JL, Sewell PE, Goldberg SN. Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: lessons learned from complications. *Radiographics*. 2004 Jan-Feb;24(1):41-52.
48. Curley SA, Marra P, Beaty K, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004; 239: 450–458

49. Rhim H, Yoon KH, Lee JM et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: a spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003; 23: 123-34.
50. Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Microwave hepatic ablation: initial experience of safety and efficacy. *Journal of Surgical Oncology* 2007; 96 (6): 481–486.
51. Sindram D, Lau KN, Martinie JB, Iannitti DA. Hepatic Tumor Ablation. *Surg Clin N Am* 90(2010): 863-876
52. Şeker S, Çerezci O. Elektromanyetik alanların biyolojik etkileri güvenlik standartları ve korunma yöntemleri. Boğaziçi Üniv. Yayınları, 1991
53. Brace CL. Radiofrequency and Microwave Ablation of the Liver, Lung, Kidney and Bone: What are the differences. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009;38(3):135-143
54. Dodd G.D, Soulen M.C, Kane R.A, Livraghi T, Lees W.R, Yamashita Y, Gillams A.R, Karahan O.I, Rhim H. Minimally Invasive Treatment of Malignant Hepatic Tumors: At The Threshold of a Major Breakthrough. *Radiographics* 2000; 20: 9-27
55. Shibata T, Niinobo T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2000;89: 276–284
56. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM: Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: A prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17: 171–178.
57. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al.: Percutaneous microwave coagulation therapy for solitary metastatic liver tumors from colorectal cancer: A pilot clinical study. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 322–327.

- 58.** Liang P, Dong B, Yu X, et al.: Prognostic factors for percutaneous microwave coagulation therapy of hepatic metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1319–1325.
- 59.** Iannitti DA, Martin RC, Simon CJ, et al.: Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: The US Phase II Trial. *HPB (Oxford)* 2007;9: 120–124.
- 60.** Jagad RB, Koshariya M, Kawamoto J, et al.: Laparoscopic microwave ablation of liver tumors: Our experience. *Hepatogastroenterology* 2008;55: 27–32.
- 61.** P. Liang, Y. Wang, X. Yu, and B. Dong Malignant Liver Tumors: Treatment with Percutaneous Microwave Ablation--Complications among Cohort of 1136 Patients. *Radiology*, June 1, 2009; 251(3): 933 - 940.
- 62.** Weber S.M, Lee F.T. Cryoablation: History, Mechanism of Action and Guidance Modalities. *Tumor Ablation: Principles and Practice* (2005) 250-265
- 63.** <http://oncuraddaportfolio.com> Prostate Cryotherapy
- 64.** Weber M.S, Lee F.T, Warner T.F, Chosy S.G, Mahvi D.M, Hepatic Cryoablation: US Monitoring of Extent of Necrosis in Normal Pig Liver
- 65.** 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
- 66.** Mala T, Edwin B, Mathisen Ø, Tillung T, Fosse E, Bergan A, Sreide O, Gladhaug I. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumour control. *Scand J Gastroenterol.* 2004 Jun;39(6):571-8.
- 67.** Xu KC, Niu LZ, He WB, Hu YZ, Zuo JS. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. *World J Gastroenterol.* 2008 Mar 7;14(9):1430-6.

- 68.** Seifert JK, Springer A, Baier P, Junginger T. Liver resection or cryotherapy for colorectal liver metastases: a prospective case control study. *Int J Colorectal Dis.* 2005 Nov;20(6):507-20.
- 69.** Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: A proposed algorithm. *Arch Surg* 2000;135:657–62.
- 70.** Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999;178:592–9.
- 71.** Joosten J, Jager G, Oyen W et al. Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(10):1152-1159.
- 72.** Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, Krissat J, Savier E, Azoulay D, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002;137:1332–9.
- 73.** Tatli S, Acar M, Silverman SG. Percutaneous cryoablation: Techniques and clinical applications. *Diagn Interv Radiol.* 2010 Mar; 16(1):90-5.
- 74.** 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.
- 75.** Fahy BN, Jarnagin WR. Evolving Techniques in the Treatment of Liver Colorectal Metastases: Role of Laparoscopy, Radiofrequency Ablation, Microwave Coagulation, Hepatic Arterial Chemotherapy, Indications and Contraindications for Resection, Role of Transplantation and Timing of Chemotherapy *Surg Clin N Am* 86 (2006): 1005-1022

- 76.** Yamane B, Weber S. Liver-directed treatment modalities for primary and secondary hepatic tumors *Surg Clin N Am* 89 (2009); 97-113
- 77.** Fong Y, Fortner J, Sun R, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230(3):309–18.
- 78.** Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, Cho CH, Ko HK, Lee JT, Kim NK. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases *Am J Surg*. 2009; 197: 728-736
- 79.** Bismuth, H., Adam, R., Levi, F., Farabos, C., Waechter, F., Castaing, D., Majno, P., Engerran, L. (1996) Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*, 224(4): 509-20;
- 80.** Fraker DL, Soulen M. Regional therapy of hepatic metastases. *Hematol Oncol Clin N Am* (2002)16: 947-967
- 81.** Albert M, Kiefer MV, Sun W, Haller D, Fraker DL, Tuite CM, et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer*. 2011 Jan 15;117(2):343-52.
- 82.** Berlin J. Role of adjuvant chemotherapy in colorectal hepatic metastases treatment. *Adv Stud Med*.2006;6(5A):S382-387
- 83.** Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol*. 2007 Apr;17(4):1025-34
- 84.** 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

- 85.** Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO et al. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 2009; 250(1):281-9.
- 86.** Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *RadioGraphics* 1999; 19: 399–414.
- 87.** Bloomston M, Binitie O, Fraiji E, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization With or Without Radiofrequency Ablation in the Management of Patients With Advanced Hepatic Malignancy. *Am Surg* 2002; 68: 827-831
- 88.** Bloomston M, Binitie O, Fraiji E, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization With or Without Radiofrequency Ablation in the Management of Patients With Advanced Hepatic Malignancy. *Am Surg* 2002; 68: 827-831
- 89.** 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.
- 90.** Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, et al. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1237–1248.
- 91.** www.angiodynamics.com
- 92.** Mitchell S.Cappell, Pathophysiology, Clinical Presentation and Management of Colon Cancer, *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 1–24
- 93.** Onuk E, Tekin E. Kolon ve rektum kanserleri. Genel Cerrahi. Editör, Engin A, Ankara, Atlas kitapçılık, pp:574-580, 2000.
- 94.** Guenette JP, Dupuy DE. Radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases. *J Surg Oncol.* 2010 Dec 15;102(8):978-87.

- 95.** Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(10):1748-56. Epub 2009 Apr 6.
- 96.** McKay A, Dixon E, Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2006 Oct;93(10):1192-201.
- 97.** Abdalla EK, Vauthey J, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239(6):818–25.
- 98.** Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 144 –157.
- 99.** Simmonds P, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982–999.
- 100.** Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology*. 1997;205:367–373.
- 101.** Lencioni R, Goletti O, Armillotta N, et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol*. 1998;8:1205–1211.
- 102.** Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD 3rd, Dorfman GS, Eng C, Fong Y et al. American Society of Clinical Oncology 2009 Clinical Evidence Review on Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28(3); 493-508

- 103.** Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005; 242:158 –171.
- 104.** Bleicher R, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik LJ. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumours: lessons learned. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 52–58.
- 105.** DeBaere T, Elias D, Dromain C, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:1619 –1625.
- 106.** Alwan M, Stubbs R. Local recurrence in patients with synchronous or metachronous colorectal liver metastases--is there a difference? *N Z Med J.* 2005 Aug 26;118(1221):U1631.
- 107.** Ruers T, van Coevorden F, Pierie JPJ, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): interim results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol* 2008, ASCO annual meeting proceedings 2008;26: 4012
- 108.** Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159 –166.
- 109.** Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2009; 19: 1206-1213.
- 110.** Fredericke H. van Duijnhoven, Maarten C. Jansen, Jan M. C. Junggeburgt, Richard van Hillegersberg, Arjen M. Rijken, Frits van Coevorden, et al. Factors Influencing the Local Failure Rate of Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases *Annals of Surgical Oncology* Volume 13, Number 5, 651-658

- 111.** Junji Machi, Andrew J. Oishi, Kenneth Sumida, Kazuhiro Sakamoto, Nancy L. Furumoto, Robert H. Oishi, Jelle W. Kylstra. Long-Term Outcome of RFA Treatment for Unresectable Liver Metastases from CRC The Cancer Journal 2006;12: 318-326
- 112.** Berber E, Rogers S, Siperstein A, “Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study”, J. Clin. Oncol. (2005);23: 1358–1364.
- 113.** Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. Eur Radiol 2004;14(12):2261–7.
- 114.** Navarra G, Ayav A, Weber JC, et al. Short- and-long term results of intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases. Int J Colorectal Dis 2005;20(6):521–8.
- 115.** Siperstein A, Garland A, Engle K, et al: Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. Ann Surg Oncol 7: 106-113, 2000
- 116.** Hinshaw JL, Laeseke PF, Winter TC, Kliwer 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.
- 117.** 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.
- 118.** 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.

- 119.** Paulet E, Aubé C, Pessaux P, Lebigot J, Lhermitte E, Oberti F, Ponthieux A, Calès P, Ridereau-Zins C, Pereira PL. Factors limiting complete tumor ablation by radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008 Jan-Feb;31(1):107-15. Epub 2007 Oct 30.
- 120.** Hersh Chandarana, MDa, Bachir Taouli, MDb Diffusion-Weighted MRI and Liver Metastases *Magn Reson Imaging Clin N Am* 18 (2010) 451–464
- 121.** Anwar R. Padhani, Dow-Mu Koh, Diffusion MR Imaging for Monitoring of Treatment Response *Magn Reson Imaging Clin N Am* 19 (2011) 181–209
- 122.** Bachir Taouli, Dow-Mu Koh, Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver *Radiology*, 2010, 254(1);47-66

8.ÖZET

HEPATİK KOLOREKTAL METASTAZLARIN TEDAVİSİNDE RADYOFREKANS ABLASYON TEDAVİSİ: ORTA DÖNEM TAKİP SONUÇLARI

Rezektabl olmayan kolorektal kanser karaciğer metastazı olan olgularda, radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisi gün geçtikçe kullanımı artan cerrahiye alternatif bir termal ablasyon yöntemidir. Bu çalışmanın amacı RFA tedavisinin etkinliğini ve orta dönem sonuçlarını değerlendirmektir.

Bu çalışmaya, metastatik karaciğer tümörü bulunan kolorektal kanser tanısı almış, yaş aralığı: 32-84 (ortalama:58) olan toplam 58 olgu (37 erkek, 21 kadın) dahil edildi. Toplam 278 lezyonun 260'ına RFA, 18'ine ise metastazektomi yapıldı. RFA uygulanan lezyonların sayıları 1-11 (ortalama 5), çapları ise 1-9 cm.(ortalama 2,2 cm) arasındaydı. 93 seans RFA uygulaması (33 intraoperatif, 60 perkütan) yapıldı. Perkütan işlemlerin 56'sı yalnız US, 4'ü ise US+BT eşliğinde gerçekleştirildi. Tüm işlemlerde RITA Starbust Talon elektrodu kullanıldı. 22 olguda 23 seansta periferel-subkapsüler yerleşimli 40 lezyonda işlem öncesinde lezyon komşuluğuna % 5'lik konsantrasyonda dekstroz solüsyonu enjeksiyonu uygulandı. RFA sonrasında olgular birinci, 6. ayda ve sonrasında 6 aylık periyodlarla BT ve MR ile takip edildi.

İşlem sonrasında 1/58 (% 2) olguda trakt ablasyonuna bağlı cilt yanığı, 4/58 (% 7) olguda plevral effüzyon, 6/58 (% 10) olguda ise RF alanında apse, 1/58 (% 2) olguda safra yolu hasarı ve 1/58 (% 2) olguda abse ve jejunal fistül saptandı. Olgular 1-48 ay (ortalama 17 ay) takip edildi. 50/58 (% 86) olguda ilk takip incelemesinde tam ablasyon izlendi. Rekürrens saptanan 18/58 (% 31) olguda 35 seans reRFA uygulandı. Takipte 8/58 (% 14) olguda yaygın hepatik metastaz, 18/58 (% 31) olguda ise ekstrahepatik hastalık izlendi. Olgulardan 12/58'i (% 21) dissemine hastalık sonucunda kaybedildi.

RFA, cerrahiye uygun olmayan sınırlı sayıdaki hepatik kolorektal metastazların tedavisinde tercih edilen, etkin ve morbiditesi düşük bir yöntemdir. İntraperitoneal dekstroz enjeksiyonu sayesinde de daha güvenli bir ablasyon uygulanabildiğinden, daha zor olgularda daha fazla lezyona ablasyon yapılabilmesi ve ablasyon tedavisi için uygun hasta sayısının artırılması sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hepatik Koloektal Metastaz, Radyofrekans Ablasyon, Girişimsel Radyoloji

9.SUMMARY

RADIOFREQUENCY ABLATION IN THE TREATMENT OF HEPATIC COLORECTAL METASTASES: MID-TERM RESULTS

Radyofrequency ablation(RFA) is a widely used technique for local control of unresectable primary and metastatic liver tumors. The aim of this study is to evaluate the effectiveness and mid-term results after RFA in the treatment of hepatic colorectal metastases.

58 patients (37 men, 21 women; mean age 58 years, age range 32-84) with 278 hepatic colorectal metastases were involved in this study. 260 of the lesions were treated with RFA and 18 lesions were resected. All patients also received chemotherapy. The number of ablated lesions were between 1 to 11 (mean=5) and the largest diameter of lesions were between 1 to 9 cm.(mean=2,2 cm.). A total of 93 sessions of RFA were performed (33 intraoperative, 60 percutaneous). During percutaneous ablations, ultrasound (US) guidance was used in 56 sessions and a combination of US and CT guidance was preferred in 4 sessions. “RITA Starbust Talon” electrode was used in all RFA procedures. Before the treatment of peripherally located lesions (40 lesions in 22 cases), 5 % dextrose solution was injected into the peritoneal cavity with 18 gauge Chiba needle to isolate the liver. After RFA, patients were followed-up with CT and MRI at the first, sixth months and then with intervals of six months.

In one of the patients, skin burn was developed after tract ablation. In four patients pleural effusion, in six patients abscesses in the ablation area, and in one patient bilier duct damage and cholecystitis were developed. In one patient abscess in ablation area and then jejunal fistula was occurred. Follow-up periods were between 1 to 48 months (mean follow-up=17 months). In the first follow-up examination, complete ablation was observed in 50/58 (86 %) of the cases. 35 sessions of repeat RFA was performed in 18/58 (31 %) cases with recurrences. During the follow-up period, in 8/58 (14 %) widespread hepatic metastases and in

18/58 (31 %) extrahepatic disease was developed. 12/58 (21 %) of the cases were lost due to disseminated disease.

RFA is an effective treatment alternative in cases with hepatic colorectal metastases. Intraperitoneal dextrose injection provides safe ablation of more lesions and increases the number of patients suitable for ablation therapy.

Key words: Hepatic Colorectal Metastases, Radiofrequency Ablation, Interventional Radiology

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : AYLİN BİLLUR

Soyadı : ŞENDUR

Doğum Yeri ve Tarihi : ANKARA/ 11.06.1981

Eğitimi :

2006- ... Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı / Ankara

1999-2005 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ankara

1992-1999 TED Ankara Koleji / Ankara

1987-1992 Çankaya İlkokulu / Ankara

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar :

Türk Radyoloji Derneği,

Tıbbi Ultrasonografi Derneği,

RSNA (Radiologic Society of North America)

Bilimsel Etkinlikleri :

1. Hepatik Kolorektal Metastazlarda Radyofrekans Ablasyon Tedavisi: Orta Dönem Takip Sonuçları. C.Yücel, C.Yüce, A.B.Erdoğan, S.Özhan Oktar, H.Özdemir, G.Erbaş, A.Y.Öner, S.Büyükberber, M.Benekli, M.Şare, B. Aytaç, A.Karamercan, M.Oğuz. Sözlü Bildiri. 29. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2009.

2. FTY720D2301 ÇALIŞMASI: An Extension of the 24th month, double blind, randomized, multicenter, placebo controlled, parallel group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25mg and 0.5mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis ve FTY720D2301E1 ÇALIŞMASI (2008-2011)
3. Vena Kava Süperior Sendromunda Endovasküler Stent Uygulaması. H.Şendur, B.Coşkun, B.Şendur, A.B.Önal, E.T.İlgıt G.Erbaş. 31. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2010.
4. İyi ve kötü huylu kemik tümörlerinin ayırımında kontrastlı dinamik MRG etkinliğinin değerlendirilmesi. H.N.Şendur, N.Tokgöz, C.B.Ocaktan, A.B.Şendur, M.Uçar, S.A.Şimşek. Sözlü Bildiri, TMRD 16. Yıllık Toplantısı, İstanbul, 2011.