

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE RF ABLASYON TEDAVİSİ**

**Dr. Çetin Murat ALTAY**

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Cemil YAĞCI**

**Ankara  
2015**

# KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr. Çetin Murat Altay	Sınav tarihi: 23/02/2015
Anabilim/Bilim Dalı : Radyoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Cemil Yağcı	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Karaciğer Tümörlerinde RF Ablasyon Tedavisi.	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı  
Prof. Dr. Seddar Akyan  
Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi  
Prof. Dr. Erhan Sürücüoğlu  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi  
Prof. Dr. Cemil Yağcı  
Radyoloji Anabilim Dalı

## TEŞEKKÜR

Radyoloji Uzmanlık eğitimim süresince bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, özellikle girişimsel işlemlerdeki cesaretlendirici tavrından dolayı başta sayın hocam Prof. Dr. Cemil Yağcı'ya;

Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Prof Dr. Serdar Akyar'a, Prof. Dr. Umman Sanlıdilek'e, Prof. Dr. İlhan Erden'e, Prof. Dr. Sadık Bilgiç'e, Prof. Dr. Gülden Şahin'e, Prof. Dr. Ayşe Erden'e, Prof. Dr. Çetin Atasoy'a, Prof Dr. Suat Fitoz'a, Prof.Dr. Kıvılcım Yavuz'a, Doç. Dr. Nuray Ünsal Haliloğlu'na, Doç. Dr. Esra Özkavukçu'ya, Doç.Dr. Evren Üstüner'e, Uz. Dr. Ebru Düşünceli Atman'a, Uz. Dr. Çağlar Uzun'a, Uz. Dr. Elif Peker'e, Uz. Dr. Adalet Elçin Yıldız'a, Uz. Dr. Sinan Genç'e, Uz. Dr. Zehra Akkaya'ya, Uz. Dr. Başak Gülpınar'a,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını esirgemeyen radyoloji teknisyen ve hemşirelerine,

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda her konuda desteğini benden esirgemeyen, bu günlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan sevgili annem Sultan ve babam Cemal Altay'a

Ve hep yanımda olan sevgili eşim Sevgi Bilmez Altay ve sevgili kızım Zeynep Duru Altay'a

Saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Çetin Murat ALTAY**

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
RESİMLER DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KARACİĞERİN EMBRİYOLOJİSİ .....	3
2.2. KARACİĞERİN ANATOMİSİ.....	3
2.2.1. Anatomi .....	3
2.2.2. Segmenter Anatomi.....	5
2.2.3. Safra Yolları Anatomisi .....	7
2.2.4. Karaciğerin Vasküler Anatomisi.....	8
2.2.4.1. Hepatik Arter.....	8
2.2.4.2. Portal Ven.....	8
2.2.4.3. Hepatik Ven .....	9
2.2.4.4. Lenfatik Drenaj .....	9
2.2.4.5. Nöronal İnnervasyon.....	9
2.3. KARACİĞERİN TEMEL YAPISI.....	9
2.4. HEPATOSELLÜLER KANSERİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOPATOGENEZİ .....	11
2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji .....	11
2.4.2. Risk Faktörleri ve Patogenez.....	12
2.4.3. Bulgular ve Semptomlar .....	13
2.4.4. Tanı .....	14
2.4.5. Serum Belirteçleri .....	15
2.4.6. Evreleme .....	15

2.4.7. Prognoz .....	17
2.5. HEPATOSELLÜLER KANSERLERDE TEDAVİ .....	18
2.6. RADYOFREKANS ABLASYON .....	19
2.6.1. Tarihçe .....	19
2.6.2. Mekanizma .....	19
2.6.3. Uygulama .....	21
2.6.4. Teknik Başarının Değerlendirilmesi .....	22
2.5.2. Komplikasyonlar .....	23
3. MATERYAL VE METOD .....	25
3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	26
3.2. TEKNİK .....	27
4. BULGULAR .....	30
4.1. KOMPLİKASYON VE YAN ETKİLER .....	31
4.2. İLK KONTROL SONUÇLARI .....	32
5. TARTIŞMA .....	46
6. SONUÇ .....	54
ÖZET .....	55
SUMMARY .....	56
7. KAYNAKLAR .....	57

## KISALTMALAR

<b>AFP</b>	: Alfa fetoprotein
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>C</b>	: Santigrat
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virus
<b>HCC</b>	: Hepatosellüler kanser
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virus
<b>INR</b>	: International Normalised Ratio
<b>KHz</b>	: KiloHertz
<b>KV</b>	: KiloVolt
<b>MA</b>	: MiliAmper
<b>MHz</b>	: MegaHertz
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PEE</b>	: Perkütan Etanol Enjeksiyonu
<b>RF</b>	: Radyofrekans
<b>RFA</b>	: Radyofrekans ablasyon
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>TAKE</b>	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
<b>US</b>	: Ultrasonografi

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Tablo 2.1.</b> Karaciğerin segmentleri (Couinaud sınıflaması) .....	7
<b>Şekil 2.4.</b> Global HCC insidansı .....	12
<b>Tablo 2.2.</b> Karaciğer tümörlerinde TNM evreleme sistemi.....	16
<b>Tablo 2.3.</b> Child-Turcotte-Pugh sınıflaması .....	17
<b>Şekil 2.5.</b> Sıcaklığın Doku Etkileri.....	20
<b>Şekil 2.6.</b> Başarılı RF Ablasyon Zonu Şeması (META: Metastaz).....	23
<b>Tablo 3.1.</b> RFA tedavisi yapılmama kriterleri .....	26
<b>Şekil 3.1.</b> RFA'da kullanılan alternatif akım için "topraklama" pedleri. ....	28
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta ve Lezyon Özellikleri .....	30
<b>Tablo 4.2.</b> Minör Komplikasyonlar .....	31
<b>Tablo 4.3.</b> Major komplikasyonlar .....	31
<b>Tablo 4.4.</b> RFA Sonrası İlk Kontrol İncelemede Rezidü Oranları.....	33

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 2.1.</b> Hepatik vasküler yapıların ve safra yollarının şematik çizimi.....	4
<b>Şekil 2.2.</b> Karaciğerin segmenter anatomisi. ....	6
<b>Şekil 2.3.</b> Karaciğer asinüsü. ....	10



## RESİMLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Resim 2.1.</b> Aksiyel kesit kontrastlı BT incelemesinde karaciğerin Couinaud sınıflamasına göre segmentleri. ....	7
<b>Resim 3.1.</b> StarBurst® XL RFA probunun açık haldeki “şemsiye görünümü” .....	27
<b>Resim 3.2.</b> RITA model 1500X jeneratör. ....	27

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatosellüler kanser (HCC, diğer adıyla malign hepatoma), hepatositlerin malign transformasyonu sonucu gelişir. HCC tüm dünyada en sık 5. kanser olup, kansere bağlı ölümlerin en sık 2. nedenidir (1). Yetişkinlerde karaciğerin en sık malign primer tümörüdür. HBV ve HCV Güneydoğu Asya, Afrika, Orta Doğu ve bazı batı ülkelerinde HCC'nin primer nedeni iken, gelişmiş ülkelerde kronik alkol kullanımı primer nedendir.

HCC tedavisinde tümör rezeksiyonu, karaciğer transplantasyonu ve lokal ablatif tedavi yöntemleri mevcuttur. HCC'li hastaların %70-80'i ileri evrede tanı almaktadır. Cerrahi sonrası rezerv karaciğerin yeterli olmaması, tümörün önemli vasküler yapılara komşuluğu nedeniyle total rezeksiyonun yapılması ya da multifokalite tümörün unrezektabl olarak kabul edilmesine neden olmaktadır.

Karaciğer transplantasyonu HCC'li hastalarda en iyi küratif tedavi yöntemidir. Ancak organ bağış sayısının azlığı önemli kısıtlayıcı faktördür. Dünyanın birçok merkezinde HCC'li hastalar karaciğer nakil listesine alınmaktadır. Hastaların bir kısmı karaciğer nakil listesinde beklerken tümör büyümeye devam etmekte ve nakil şanslarını yitirmektedir. Bu olasılık 6 aylık bir süre için %7 ile %11, 12 aylık süre için yaklaşık olarak %38 olarak bildirilmektedir.

Bu nedenlerden dolayı HCC'li hastalarda lokal tedavi seçenekleri önem kazanmaktadır (2,3,4,5).

Lokal tedavi seçenekleri arasında perkütan etanol enjeksiyonu (PEE) ve radyofrekans (RF) ablasyon yer almaktadır.

Perkütan etanol enjeksiyonu, HCC'nin lokal tedavisinde geçtiğimiz yıllarda tüm dünyada en sık kullanılan yöntemdir. (6).

Ablatif bir tedavi yöntem olan RF ablasyon, erken evre HCC'lerde tüm dünyada en sık kullanılan yöntem haline gelmektedir (7). RF ablasyon HCC'li hastalarda minimal invaziv tedavi yöntemidir. RF ablasyon tedavisinde alternatif elektrik akımı (350-500 kHz) kullanılır. Tümör dokusu içerisine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla dokuda ısı artışı sonucu koagülasyon nekrozu gelişir. RFA genellikle hastalara lokal anestezi ve/veya sedasyon ile görüntüleme eşliğinde (genellikle US) uygulanmaktadır.

Radyofrekans ablasyon (RFA) endikasyonlarını;

1. Rezeksiyon için uygun olmayan küçük HCC,
2. 5 cm'den küçük tek lezyon ya da üçten az sayıda 3 cm'den küçük multipl lezyon,
3. Vasküler ya da komşu organ invazyonu olmayan HCC,
4. Child Pugh skoru A ve B olan HCC

olarak sıralamak mümkündür.

RFA'nın dezavantajları; büyük damarlara yakın yerleşimli tümörlerde kan akımına bağlı olarak ısının dağılması sonucu tümöral dokuda küratif etkinin azalması, komşu organ hasarına neden olması ve büyük tümörlerde nekroz oranının azalması olarak sıralanabilir (8).

US rehberliğinde yapılan RF ablasyon göreceli olarak daha güvenli, hasta tarafından daha fazla tolere edilebilir ve gerçek zamanlı olması nedeniyle operatör açısından daha kolaydır.

Hastanın durumuna ve tümörün lokalizasyonuna göre perkütan, laparoskopik ve açık cerrahi sırasında RF ablasyon yapılabilir (9).

Randomize kontrollü çalışmalar göstermektedir ki tümöral dokunun tedavisinde ve sağkalım sürelerinde RFA, PEE'den daha iyidir (10).

Çalışmamızda HCC'li hastalarda RFA tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KARACİĞERİN EMBRİYOLOJİSİ**

Hepatik primordial, intrauterin 3. haftada endodermal epitel çıkıntısı çölyak divertikülün son kısmı olan hepatik divertikül şeklinde 20-25'inci somitlerden oluşur. Endodermal epitel çıkıntısı hızlı çoğalan hücre bloklarından meydana gelir. Hepatik hücre blokları, septum transversumu penetre ederken, hepatik divertikül ile ön barsak arasındaki bağlantı gittikçe incelmeye başlar, bu alandan sonrasında safra kanalı meydana gelir. Safra kanalının ön bölümünden gelişen tomurcuktan kanalis sistikus ve safra kesesi meydana gelir (11).

Karaciğer intrauterin hayatın 10. haftasında toplam fetal ağırlığın yaklaşık %10'unu oluşturur. Karaciğer intrauterin 12. haftada safra üretmeye başlar (11).

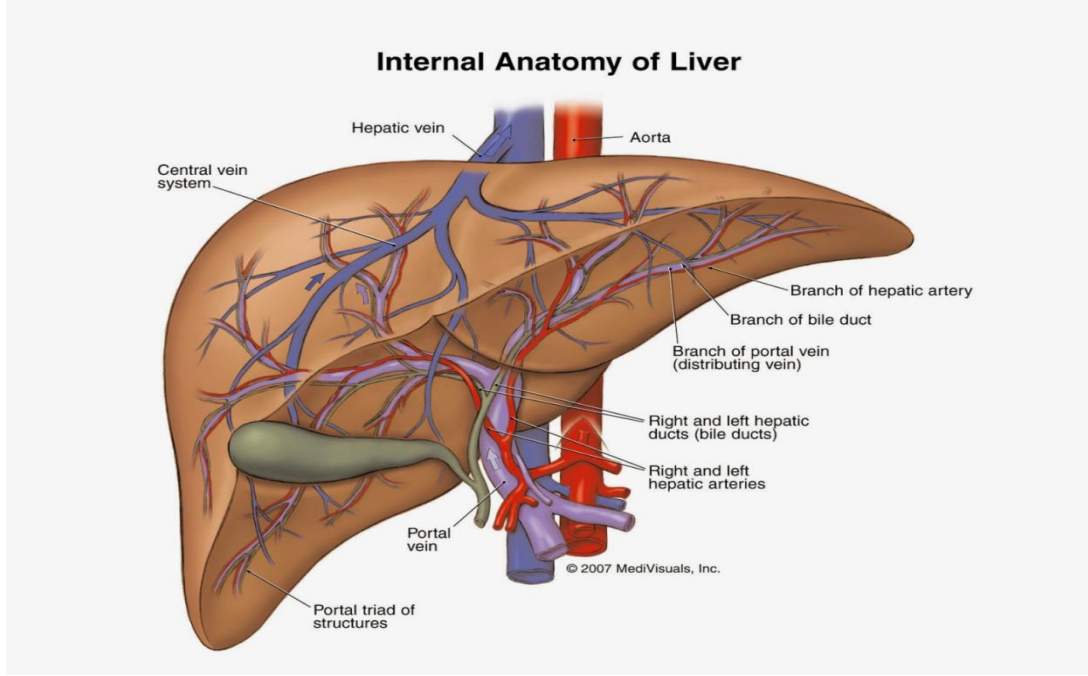
### **2.2. KARACİĞERİN ANATOMİSİ**

#### **2.2.1. Anatomi**

Karaciğer insan vücudunun en büyük solid organıdır. Hem endokrin hem de ekzokrin salgıları mevcuttur. Sağ üst kadranda yerleşimli olup yaklaşık ağırlığı 1500 gr'dır. Karaciğer 500'e yakın metaboliti sentezleyip kan dolaşımına ya da safra yollarına salgılar. Bununla birlikte birçok organik ve inorganik bileşik için depolama görevi yapar.

Karaciğerin primer kanlanması portal ven aracılığıyla, sekonder kanlanması ise çölyak trunkusun dalı olan hepatik arter ile olmaktadır. İnce barsak kapiller ağında oksijenin büyük bir kısmı tutulduğu için portal ven karaciğere düşük basınçlı venöz kan taşımaktadır.

Hepatik arterin ise oksijen saturasyonu yüksektir. Her iki damardan gelen kan kapiller yatakta karışarak santral ven ile inferior vena kavaya açılır.



**Şekil 2.1.** Hepatik vasküler yapıların ve safra yollarının şematik çizimi.

Karaciğer area nuda (pars afixa) hariç Glisson kapsülü (tunika fibroza) ile örtülüdür. Karaciğerin diyafragmatik ve viseral olmak üzere iki yüzü bulunmaktadır.

Diyafragmatik yüzü, süperiorda diyafram aracılığı ile soldan sağa doğru sol akciğer bazali, kalp ve perikard, sağ akciğer alt lobu, sağ plevra ile komşudur. Posterior yüzde ise diyafram ve alt kostalar ile komşudur. Area nuda bölgesinde sağ adrenal bez ile komşudur. Viseral yüzde ise çıkan kolonun parçası olan hepatic fleksura, transvers kolonun 2/3'lük proksimal bölümü, mide, duodenum ve safra kesesi ile komşudur.

Karaciğer round ve koronar ligament ile diyaframa tutunur. Glisson kapsülünün iki yaprağı ön ve arkada anterior ve posterior koronar ligamentleri oluşturur. Bu iki yapı sağda ve solda triangüler ligamentleri, önde

falsiform ligamenti oluşturur. Falsiform ligament karaciğeri karın ön duvarına güçlü bir şekilde bağlamaktadır. Falsiform ligament içinde umbilikal ven kalıntısı olan round ligament bulunmaktadır.

Falsiform ve round ligament karaciğeri anatomik olarak sağ ve sol loba ayırmaktadır (12-14).

### **2.2.2. Segmenter Anatomi**

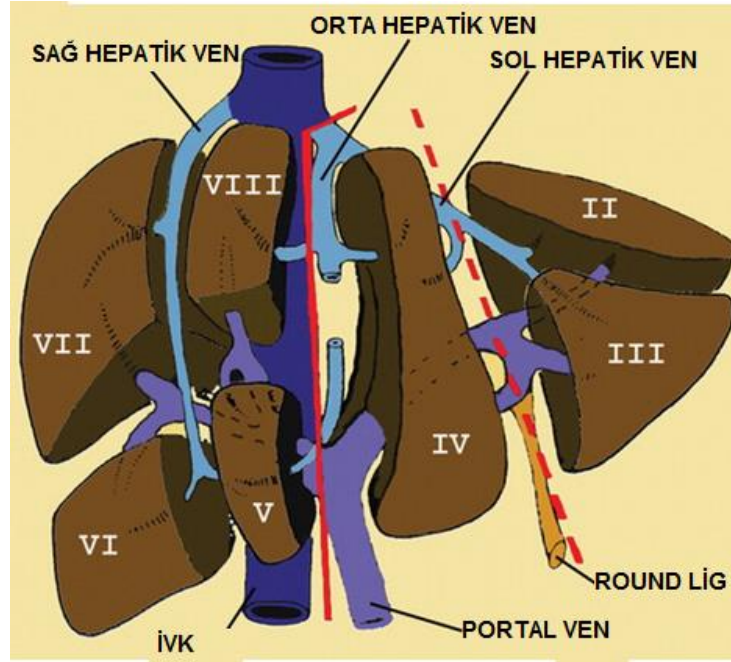
Anatomik sağ lob, kaudat ve kuartad lobu da içermektedir. Bu lobar anatomi safra yollarının ve portal-hepatik vasküler yapıların dağılımına uymamaktadır. Cantlie 1898 yılında fonksiyonel sağ ve sol lob tanımlı yaparak, karaciğeri safra kesesi yatağında inferior vena kavaya doğru çizilen bir hat ile iki loba ayırmıştır.

Karaciğerin segmenter anatomisinin temelini iki major vasküler sistem oluşturur. Bunlar hepatopedal sistem (arterial ve portal venöz sistem), ve karaciğerin drenajı sağlayan hepatik venöz sistemdir.

Modern segmental anatomi 1950'li yıllarda ilk kez Couinaud, Goldsmith ve Woodburne'un çalışmaları ile oluşmuştur. Goldsmith ve Woodburne'un sınıflamasına göre karaciğer üç loba ayrılır; sağ lob, sol lob ve kaudat lob. Orta hepatik ven karaciğeri sağ ve sol loba ayırır. Sağ lob sağ hepatik venle anterior ve posterior segmentlere bölünür. Sol lob, sol hepatik venle medial ve lateral segmentlere bölünür. Bu sınıflamada sağ anterior, sağ posterior, sol medial, sol lateral olmak üzere dört segment mevcuttur. Kaudat lob ise ayrılmıştır.

Couinaud portal ve hepatik venlerin dallanmasını esas alarak karaciğeri segment ve subsegmentlere ayırmıştır. Orta hepatik ven karaciğeri sol ve sağ diye iki loba böler. Her biri sağ ve sol hepatik venler ile medial ve lateral sektörlere ayrılır. Sağ lateral, sağ medial, sol lateral, sol medial olmak üzere dört sektör vardır. Her sektör sol ve sağ ana portal dallar

doğrultusunda çizilen hayali yatay hat ile anterior ve posterior segmentlere bölünür. Böylece karaciğerin bir transvers ve üç vertikal düzlem tarafından II, III, IV(IVa-IVb), V, VI, VII, ve VIII olarak sıralanan sekiz subsegmenti ve bir segmenti (segment I) tanımlanır.

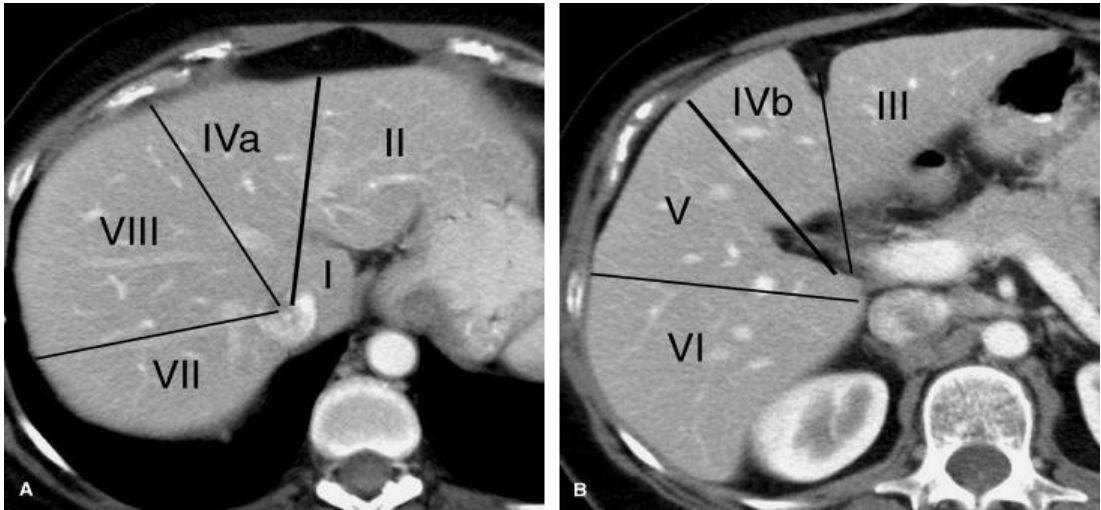


**Şekil 2.2.** Karaciğerin segmenter anatomisi.

Kaudat lob (Spiegel lobu) karaciğerin diğer sektör ve segmentlerinden bağımsız olarak kendi hepatik veni ile inferior vena kavaya dökülür (15, 16).

**Tablo 2.1.** Karaciğerin segmentleri (Couinaud sınıflaması)

I. segment.	Kaudat lob (Spiegel lobu)
II. segment	Sol posterior segment
III. segment	Sol anterolateral segment
IV. segment.	Sol anteromedial segment
V. segment	Sağ anteroinferior segment
VI. segment	Sağ posteroinferior segment
VII. segment	Sağ posterosuperior segment
VIII. segment	Sağ anterosuperior segment



**Resim 2.1.** Aksiyel kesit kontrastlı BT incelemesinde karaciğerin Couinaud sınıflamasına göre segmentleri.

### 2.2.3. Safra Yolları Anatomisi

Hepatositlerin arasında yer alan safra kanalikülleri terminal duktollere (Hering kanallarına) drene olur. Terminal duktoller birleşerek interlobüler safra yollarını oluşturur. İnterlobüler safra yolları birleşerek segmental safra yollarını, bunların birleşmesi ile intrahepatik safra yolları ve son olarak sağ ve sol hepatik safra kanalları oluşur. Sağ ve sol hepatik kanalların birleşmesi ile



duktus hepatikus oluşur. Sistik kanal ile duktus hepatikusun birleşmesiyle koledok oluşur.

Koledok hepatoduodenal ligament içinde anterolateralde seyrederek duodenum ikinci kıtasında, major papillaya açılır. Koledok pankreasın posteiior mediali pankreatik kanal ile anastomozlaşmasıyla hepatopankreatik ampulla (ampulla Vater) oluşur (17, 18, 20).

## **2.2.4. Karaciğerin Vasküler Anatomisi**

### **2.2.4.1. Hepatik Arter**

Ana hepatik arter abdominal aortanın ilk visseral dalı olan çölyak trunkustan köken alır. Ana hepatik arter pankreas başı düzeyinde gastroduodenal arter dalını verdikten sonra proper hepatik arter adını alarak hepatoduodenal ligament içinde anteromedialde portal hilusa kadar ilerler. Portal hilusta sağ ve sol hepatik arter dallarına ayrılır. Safra kesesinin arteri olan sistik arter sağ hepatik arterin dalıdır (21).

Hepatik arter karaciğer kan akımının %25'ini oluşturur (21).

### **2.2.4.2. Portal Ven**

Portal ven, ince barsakların tümünün, kolonun büyük bir kısmının, dalağın ve pankreasın venöz kanını karaciğere taşıyan toplardamardır. Karaciğer kan akımının %75'ini sağlar. Pankreas başı düzeyinde süperior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesi ile oluşur. İnfierior mezenterik venin portal vene katılımı çok sayıda varyasyon göstermektedir. Portal ven hepatoduodenal ligamentin içinde arkada yer alıp portal hilusta birçok varyasyon ile dallara ayrılır (22).

### **2.2.4.3. Hepatik Ven**

Sinuzoidlerin merkezinde yer alan santral ven, hepatik venöz sistemin başlangıcıdır. Santral venlerin bileşmesiyle sublobuler venler, bunların birleşmesiyle toplayıcı venler meydana gelir. Toplayıcı venler birleşerek üç adet hepatik veni oluşturur. Orta hepatik ven ile sol hepatik ven genelde ortak bir trunkus ile, sağ hepatik ven ise doğrudan inferior vena kavaya dökülür (22).

### **2.2.4.4. Lenfatik Drenaj**

Protein ve hücre içeriği yüksek olan hepatik lenf sıvısı, hepatositlerin oluşturduğu Remak plağı ile sinuzoidlerin arasında kalan ve potansiyel bir boşluk olan Disse aralığına, sonrasında portal traktusta yer alan lenfatiklere drene olur. Karaciğerin lenfatik drenajı esas olarak çölyak ve hepatik lenf bezlerindedir. Periton ile kaplı olmayan area nudanın lenfatik drenajı posterior mediastinal lenf bezlerine doğrudur.

### **2.2.4.5. Nöronal İnnervasyon**

Karaciğerin nöronal innervasyonu, portal ven ve hepatik arter çevresinde bulunan n.vagusun preganglionik parasempatik lifleri ve çölyak ganglionunda bulunan sempatik lifler ile sağlanmaktadır.

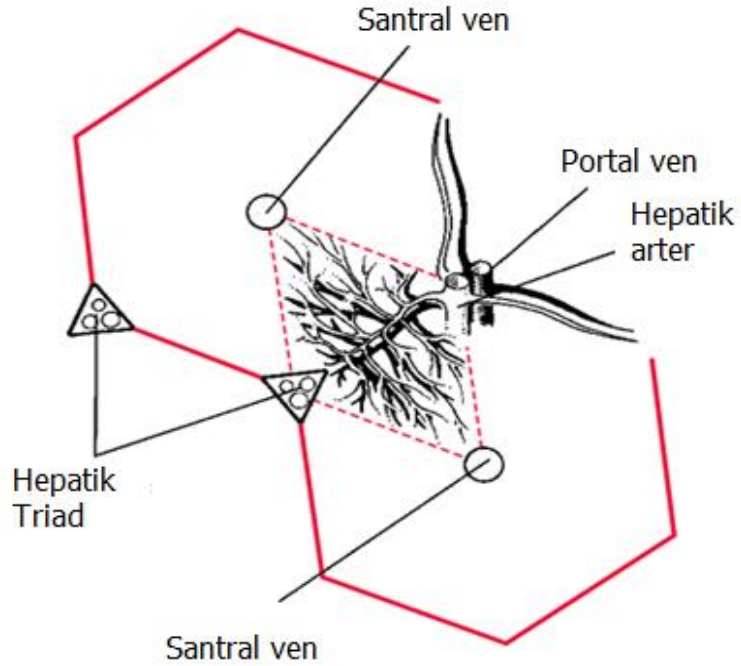
## **2.3. KARACİĞERİN TEMEL YAPISI**

Hepatik arter, portal ven, lenfatikler, sinirler ve ana hepatik safra kanalı portal hilusta bulunur. Bu hiler yapılardan safra kanalı, portal ven ve hepatik arter karaciğer parakiminde yan yana seyrederek birçok kez dallara ayrılır. Portal ven ve hepatik arterin taşıdığı kan karaciğerin kapiller ağı olan

sinuzoidlere dökülür. Sinuzoidlerdeki kan, toplayıcı sistemin başlangıcı olan santral ven ile hepatik venlere ve inferior vena kavaya drene olur.

Karaciğer lobülü, merkezinde santral ven bulunan altıgen şekilli, herbir köşesinde portal ven,hepatik arter ve safra kanalını (hepatik üçlü) içeren birimdir. Her lobül bir ya da iki sıra halinde dizilmiş hepatositlerden oluşur.

Asinüs ise portal kanalın santralde olduğu kenarlarda santral venin yer aldığı yapı olup karaciğerin fonksiyonel birimidir. Asinüs santralden perifere doğru periportal-zon 1, orta-zon 2, periferik - zon 3 olarak üç bölüme ayrılır (19).



**Şekil 2.3.** Karaciğer asinüsü. Hepatik asinüs altıgendir (kırmızı çizgiler), karaciğer asinüsü eşkenar dörtgen şeklindedir (kesik çizgiler)

## 2.4. HEPATOSELLÜLER KANSERİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOPATOGENEZİ

### 2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji

HCC hepatositlerin malign transformasyonu sonucu oluşur.

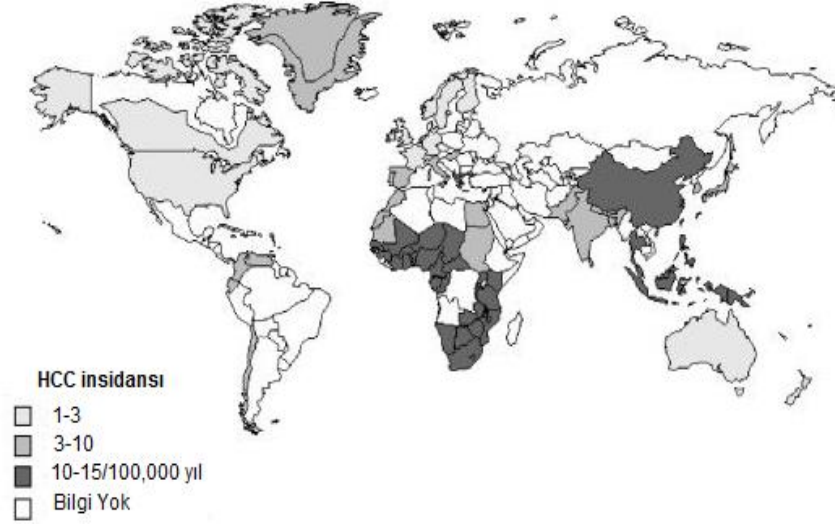
Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin önemli bir kısmını HCC oluşturmaktadır. Tüm dünyada yılda yaklaşık HCC'ye bağlı 600,000 ölüm bildirilmektedir. Kanser nedeniyle ölümlerde 2. sırada yer almaktadır.

Yeni vakaların büyük kısmını Asya ve Afrika ülkeleri oluşturmakta, gelişmiş ülkelerde ise insidansı yıldan yıla yükselmektedir. ABD'de son 30 yılda bildirilen vaka sayısı 3 kat artmış olup yıllık 20,000 vakaya ulaşmıştır. İnsidansı yaş, cinsiyet coğrafik dağılıma göre değişiklik göstermektedir.

Coğrafik dağılımdaki değişikliğin en önemli nedeni hepatit B ve hepatit C endemisidir. Hepatit B virus (HBV) taşıyıcılığı yüksek olan ülkelerde HCC sıklığı da artmıştır.

Yıllık insidansı 15/100,000'den fazla olan bölgeler yüksek sıklıklı bölgeler olarak tanımlanmaktadır. Bu bölgeler Sahraaltı Afrika ülkeleri, Çin Halk Cumhuriyeti, Tayvan ve Hong-Kong olarak sıralanmaktadır.

Hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada HCC'nin en sık nedenidir (1, 23, 24).



**Şekil 2.4.** Global HCC insidansı (23).

Türkiye’de HCC etyolojisinde sırasıyla HBV enfeksiyonu (%56), hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu (%23.2) ve üçüncü sırada alkolik karaciğer hastalığı yer almaktadır. (24)

Erkeklerde HCC kadınlara göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir. Nedeni tam olarak bilinmese de, viral hepatit taşıyıcılığı, çevresel toksinlere maruziyet ve androjenlerin trofik etkilerine bağlı olabileceğine dair görüşler bildirilmektedir (26).

#### **2.4.2. Risk Faktörleri ve Patogenez**

Tüm dünyadaki HCC vakalarının yarısına hepatit B enfeksiyonu neden olmaktadır. Kronik hepatit B enfeksiyonu hepatositlerde rejenerasyonu indüklemekte sonuç olarak onkogenik mutasyonların birikimine neden olmaktadır. Hepatit B DNA’sının konak hücre DNA’sına entegrasyonu onkogenlerin aktivasyonunu artırmakta ve HCC gelişmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı metabolik sendromun parçası olarak benign süreçtir. Ancak yağ birikimi oluşan hepatositlerde steatohepatitin gelişmesiyle, inflamatuvar süreçler başlamakta, uzun dönemde HCC riski artmaktadır.

Kronik HCV enfeksiyonuna sekonder gelişen fibrozis ve siroz HCC için majör risk faktörüdür (27).

Ayrıca kronik aflatoksin maruziyeti sonrası p53 tümör supressör geninde mutasyon sonucu HCC gelişmektedir.

Siroz zemininde gelişen displastik nodüllerin büyük bir kısmı zamanla malign transformasyona uğramaktadır. IGFIIr (Insulin like Growth Factor-II receptor), hücre membran reseptörü olup hücre ölümünün (apoptozis) aktivasyonunda ve anti-apoptotik sitokinlerin inaktivasyonunda önemli rolü bilinmektedir. Siroz zemininde gelişen HCC hücrelerinde IGFIIr reseptörlerinin büyük kısmının kaybolduğu keşfedilmiştir.

DNA mismatch repair genlerindeki mutasyon da diğer önemli faktördür.

Kronik inflamasyon hücre bölünmesini hızlandırmakta, tekrarlayan bölünmelerin her birinde telomerde kısalmayla sonuçlanmaktadır.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda hepatositlerde oksidatif stres faktörleri, HBV-DNA'sının hepatosit DNA'sına entegre olarak karsinogenezi indüklemesi, HBV'nin X proteininin aktivasyonu sonucu HCC gelişmektedir.

HCV RNA virüsü olduğu için hepatosit DNA'sına bağlanamaz ancak HCV RNA'sı hepatosit içinde onkojenik protein üretimini artırmaktadır (28).

### **2.4.3. Bulgular ve Semptomlar**

Hastaların büyük kısmının erken dönemde aktif yakınması yoktur. Kompanse sirozlu hastaların aniden dekompanse olması (asit, ensefalopati, sarılık, veya varis kanaması) HCC'nin olası hepatik ve portal ven invazyonunun göstergesi olabilir.

Halsizlik, kilo kaybı, erken doyma hissi gibi semptomlar veya üst batında ele gelen kitle gibi bulgulardan biri ya da birkaçı eşlik edebilir.

Daha az sıklıkta, tıkaçıcı tarzda sarılık (ana safra kanalına tümör invazyonu), diyare (hipoalbüminemiye sekonder), kemik ağrısı, dispne (metastaz bulgusu), batın içi kanama ya da ani hemoglobin düşüşü (tümör rüptürü), ateş, paraneoplastik semptomlar görülebilir.

Fizik muayenede splenomegali, asit, sarılık en sık bulgulardır.

Serum aminotransferazlar, alkalen fosfataz ve gammaglutamil transpeptidaz değerleri çoğunlukla bozuk olmakla beraber HCC için spesifik değildir (29, 30).

Ekstrahepatik metastaz genellikle 5 cm'den büyük tümörlerde görülmekte olup en sık yayılım akciğerler, intraabdominal lenf nodları, kemik, beyin ve sürrenal bezedir (31).

#### **2.4.4.Tanı**

HCC'de tanısı için patognomonik belirtilerin olmaması nedeniyle hastaların birçoğu geç tanı almaktadır (5).

Vasküler invazyon, kötü hepatik fonksiyonel skor, tümör boyutunun büyük olması ve metastaz kötü prognostik faktörlerdendir.

Ayrıca AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) rehberine göre siroz ya da kronik hepatit gibi kronik karaciğer parankim hastalığı olan hastalarda, serum AFP düzeyinin yükselmesi halinde HCC gelişimi açısından ileri tetkik yapılması önerilmektedir. Tanıda ilk basamak inceleme olarak kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme önerilmektedir. Bu incelemeler ile saptanan lezyonda hipervaskülarite, T2 hiperintensitesi, vasküler invazyon bulguları mevcut ise

tanı kesine yakın HCC'dir. Eğer bu bulgular yok ise doku tanısı için biyopsi önerilmektedir.

Yine AASLD rehberine göre kronik karaciğer parankim hastalığı olan hastalarda takip amaçlı yapılan incelemelerde saptanan lezyonun boyutuna göre takip aralığı değişmektedir.

Takip amaçlı US'de, insidental olarak boyutları 1 cm'nin altında nodül saptandı ise 3 ay aralıklarla takip edilmeli, lezyon karakterinde değişiklik veya lezyonda büyüme olursa ileri tetkik önerilmektedir. Eğer nodül boyutları 1 cm'nin üstünde ise dinamik kontrastlı çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (ÇDBT) ya da manyetik rezonans görüntüleme yapılması önerilmektedir. Bu incelemelerden herhangi birinde arteriyal fazda kontrast tutulumu gösterip venöz geç fazda kontrast yıkanması gösteren lezyon var ise HCC tanısı konur. Bu belirtilen görüntüleme bulguları yok ise lezyona biyopsi yapılması önerilmektedir (5).

#### **2.4.5.Serum Belirteçleri**

HCC'de serum belirteci olarak sıklıkla AFP kullanılmaktadır. Sirozlu hastalarda serum AFP düzeyinin yükselmesi HCC için anlamlı olabilir. AFP düzeyinin 500 ng/ml üzerinde olması sirotik hastalarda kesine yakın HCC tanısını koydurmaktadır. Ancak AFP düzeyi düşük olan hastalarda HCC tanısı almaktadır. (32).

#### **2.4.6. Evreleme**

Yetişkinlerde HCC genellikle siroz zemininde gelişen malignite olması nedeniyle tedavide hastanın klinik ve patolojik verilerle evrelendirilmesi önemlidir.



HCC için birçok evreleme sistemi mevcuttur. 2010 yılında 7. revizyonu yapılan AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM evrelemesi kullanılmaktadır (33).

**Tablo 2.2.** Karaciğer tümörlerinde TNM evreleme sistemi

<b>Evre</b>	<b>Tanım</b>
<b>Primer tümör büyüklüğü (T)</b>	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör yok
T1	<2 cm, tek, vasküler invazyon yok
T2	< 2 cm, tek, vasküler invazyon var ya da multpl tümör tek lobda <2 cm vasküler invazyon yok, ya da tek tümör >2 cm vasküler invazyon yok
T3	> 2 cm, tek vasküler invazyon var, ya da multpl tümör tek lobda <2 cm vasküler invazyon var, ya da tek tümör >2 cm vasküler invazyon var.
T4	birden çok lobda tümör, ya da portal ven ana veya hepatik ven dallarında tümör invazyonu
<b>Bölgesel lenf nodu (N)</b>	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0	Lenf bezi metastazı yok
N1	Lenf bezi metastazı var
<b>Uzak metastaz (M)</b>	
MX	Uzak organ mesatazı bilinmiyor
M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı var.
<b>Evre</b>	
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T1N1M0 T2N1M0
	T3, herhangi N, M0
IVA	T4, herhangi N, M0
IVB	T4, herhangi N, M1

TNM evreleme sisteminin önemli özelliği tümörün cerrahi olarak total çıkartılmasında ve hastanın sağkalım süresinde etkili olan T evresinin tümör boyutu ve vasküler invazyonu içeriyor olmasıdır (33).

Ayrıca HCC için klinik evreleme sistemleri arasında Okuda sistemi (tümör boyutu, asit, serum albumin ve serum bilirubini), CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) sistemi (morfoloji, Child-Pugh skoru, serum AFP düzeyi, portal ven trombozu varlığı), BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) sistemi (performans durumu, tümör boyutu, karaciğer fonksiyonları) mevcuttur (34).

#### 2.4.7. Prognoz

Child-Turcotte-Pugh daha yaygın adıyla Child Pugh skoru kronik karaciğer hastalıklarında özellikle sirozda prognozu değerlendirmek için kullanılan bir skorlama sistemidir. Child Pugh skoru başlangıçta cerrahi şant gerektiren hastaları belirlemede kullanılırken günümüzde siroz hastalarının prognozunu ve karaciğer nakli gereksinimlerini belirlemek için kullanılmaktadır.

Skorlamada, karaciğerin fonksiyonlarını gösteren 5 farklı klinik ölçüm kullanılmakta olup 1 en hafif, 3 en ağır olmak üzere 1-3 arasında puanlanmaktadır.

**Tablo 2.3.** Child-Turcotte-Pugh sınıflaması

	1puan.	2puan.	3puan.
Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
Serum albumin, g/dl	>3.5	2.8-3.5.	<2.8
Asit Yok. Hafif. Şiddetli PT INR (saniye)	<1.7	1.71-2.30	> 2.30
Hepatik ensefalopati	Yok.	Grade 1-2.	Grade 3-4

Hastanın klinik durumuna göre aldığı puanlar toplanıp hastalık A-C arası skordardan birini alır.

A:5-6 (İyi kompanse hastalık)

B: 7-9 (Ciddi fonksiyonel bozukluk)

C: 10-15 (Dekompanse Siroz) (34).

## **2.5. HEPATOSELLÜLER KANSERLERDE TEDAVİ**

Karaciğer tümörlerinde tedavi seçeneklerini cerrahi ve cerrahi dışı olmak üzere iki ana grup altında toplamak mümkündür. Cerrahi tedavi seçeneği olarak subsegmentektomi, segmentektomi, bisegmentektomi ve karaciğer transplantasyonu yer almaktadır. Karaciğer transplantasyonu erken evre küçük HCC'li hastalarda en uygun tedavi yöntemidir

Cerrahi dışı tedavi seçeneklerini ise lokal ablatif yöntemler, embolizasyon/kemoembolizasyon olarak sınıflandırabiliriz. Lokal ablatif tedavi yöntemleri ise radyofrekans ablasyon, perkütan etanol enjeksiyonu, perkütan kriyoablasyon ve en yeni yöntem olan mikrodalga koagülasyon yer almaktadır.

Perkütan etanol enjeksiyonunun lokal ablatif etkinliğinin RFA kıyasla daha az olması nedeniyle günümüzde daha az sıklıkla kullanılmaktadır (35,36,37).

Mikrodalga koagülasyon tedavisinin, RF ablasyona kıyasla daha yüksek intratümöral sıcaklık sağlaması, hızlı olması, daha az ağrıya neden olması gibi avantajları mevcuttur. Ayrıca RFA yapılan hastalarda tümörün büyük damarlara yakın yerleşimli olması nedeniyle uygun sıcaklığın sağlanamadığı lezyonlarda mikrodalga koagülasyon tedavisi daha üstündür (38, 39).

## **2.6. RADYOFREKANS ABLASYON**

### **2.6.1. Tarihçe**

Elektromagnetik spektrumun bir parçası olan radyofrekans (RF) dalgaları, 0 kHz ile 900 MHz arasında değişen düşük frekanslarda enerji akımlarıdır.

İlk kez 1891 yılında Jacques-Arsène d'Arsonval canlı dokulardan geçen radyofrekans dalgalarının nöromüsküler uyarılara neden olmaksızın, doku sıcaklığını artırdığını tanımlamıştır.

Radyofrekans dalga akımlar tümör tedavisinde kullanımı 1900 yılların başlarına kadar uzanmaktadır.

Karaciğer tümörlerinde radyofrekans ablasyon tedavi Rossi ve arkadaşları tarafında ilk kez 1993 yılında küçük HCC'lerin tedavisi için kullanıldı (40, 41).

Tedavide kas ve sinirlerde herhangi uyarıya neden olmayan, 200-1200 kHz frekansta alternatif elektrik akımı kullanılmakta olup sadece lokal ısı artışına neden olmaktadır. Hedef doku içine yerleştirilen yalıtılmamış elektrotlara düşük voltajlı, yüksek frekanslı elektrik akımının verilmesiyle ablasyon oluşturulur.

Modern RFA jeneratörleri 50-200 W ve 900 kHz altında (300-500 kHz) alışır.

### **2.6.2. Mekanizma**

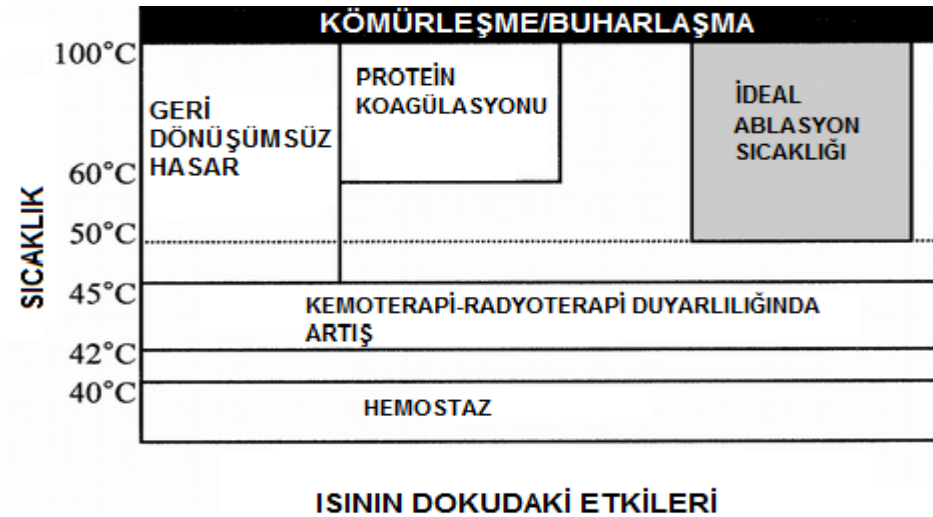
Alternatif akım uygulanan dokuda, doku iyon hareketleri artar, dolayısıyla iyonların sürtünmeleri artar, sonuç olarak doku ısınır. Isınan dokuda intrasellüler su buharlaşarak koagülasyon nekrozu oluşur (42).

Dokuda meydana gelen koagülasyon nekrozu elektrodun boyutuna, şekline ve pozisyonuna bağlıdır.

Hücrelerdeki termal etki-hasar hücre tipine göre değişiklik göstermektedir. Hücre sıcaklığı hipertermiye (42-45° C) ulaştığında kemoterapötik ilaçlara duyarlılık artar. Geri dönüşümsüz hücre hasarı ortaya çıkarmak için 46° C 60 dakika ya da 50-52 C° 4-6 dakika maruziyet gereklidir. 60-100° C arasında ise hücre için proteinlerde denaturasyon, hücre membran bütünlüğünde bozulma, membranda yer alan lipitlerde erime meydana gelir.

100-110° C sıcaklıkta ise hücrede koagülasyon nekrozu oluşur (43).

Hücrelerin daha yüksek sıcaklıklara uzun süreli maruziyeti dokuda kömürleşmeye diğer adıyla karbonizasyona neden olmaktadır. Kömürleşme doku direnci artırmakta, elektrik akımının iletilmesini zorlaştırmakta ve sonuç olarak hedef hacimdeki dokunun ablasyonunu engellemektedir (44, 45).



Şekil 2.5.Sıcaklığın Doku Etkileri

RFA sırasında kaynama ve buharlaşma sonucu metan gazı ortaya çıkar. Meydana gelen gaz bulutu doku iletkenliğini azaltarak ısının

yayılmasını engellemektedir. Bu baloncuklar yaklaşık 1 saat içinde rezorbe olur.

Her elektrot ucunda belirli bir hacimde dokuda koagülasyon nekrozu oluşabileceği için çok sayıda monopolar ya da tek şemsiye uçlu elektrot kullanmak gereklidir.

Bu nedenle birçok monopolar ve bipolar elektrot tasarlanmıştır.

1-Monopolar elektrot çeşitleri:

- a. İçten Soğutmalı Elektrot
- b. Çok İğneli Genişleyebilir Elektrot
- c. Perfüzyon Elektrodu
- d. Demet şeklinde (cluster) elektrot

2-Bipolar elektrot

RFA etkinliğini değiştiren bazı faktörler

- 1- Doku bileşenleri ve doku heterojenitesi
- 2- Doku iyonisitesi
- 3- Akımın yüksek ve düşük enerjili pulslar halinde gönderilmesi (RF etkinliği artar)
- 4- İşlem öncesi hedef dokunun ısıya duyarlı hale getirilmesi (hücrel hipoksiye neden olacak ajanların kullanılması ya da besleyici damar oklüzyonu),

### **2.6.3. Uygulama**

RFA perkütan, laparoskopik ve açık cerrahi sırasında uygulanabilir. Perkütan işlemler sırasında ağrı olacağından hasta konforunun artırılması için sedasyon genellikle gereklidir.

US kılavuzluğunda yapılan RFA tedavisinde ekojenik hava kabarcıkları oluşumu gözlenir.

Amaç tümörün total ablasyonu olduğu için 0,5 - 1 cm'lik sağlam karaciğer dokusunda koagülasyon nekrozu oluşturmak gereklidir. İşlem bittiğinde olası iyatrojenik tümör ekimini engellemek için trakt boyunca 0,5 cm aralıklarla ablasyon işlemi yapılmalıdır (44, 45, 46).

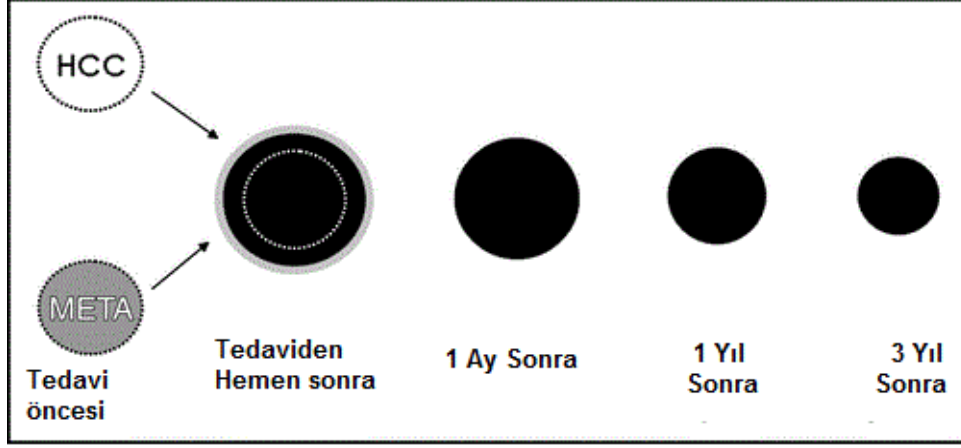
RFA'nın en önemli dezavantajı kanamayı kontrol edici etkisinin olmamasıdır.

RFA tedavisi HCC dışında, hepatik kolorektal metastazları başta olmak üzere karaciğerin diğer primer ve sekonder malignitelerinde kullanılmaktadır.

RFA kontrendikasyonları; trombosit sayısının 50.000/mm<sup>3</sup>'ten az olması, koagülopati, sepsis ve kolanjit gibi aktif enfeksiyonlar, hedef tümörün ana safra yoluna 1 cm'den daha yakın olması şeklinde sıralanabilir (47, 48, 49).

#### **2.6.4. Teknik Başarının Değerlendirilmesi**

Teknik başarının değerlendirilmesinde ve takiplerde US'nin yeri oldukça sınırlıdır. Genellikle dinamik 3 faz kontrastlı BT ve MRG'den biri veya kombinasyonları kullanılmaktadır. Doppler US'nin koagülasyon alanını değerlendirmede yeri yoktur.



**Şekil 2.6.** Başarılı RF Ablasyon Zonu Şeması (META: Metastaz).

Başarılı bir ablasyon, lezyonun sınırlarının tamamını içermelidir. BT’de RF ablasyon alanı periferik ince rim şeklinde kontrastlanan, santrali nekroza sekonder hipodens lezyon şeklinde izlenir. Rezidü olması durumunda ise eksantrik, nodüler kontrastlanma saptanabilir. MRG’de RFA alanı T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens sinyal özelliğinde olup kontrast tutulumu olmaz. BT’de olduğu gibi MRG’de de periferik, düzgün konturlu, ince bir hat şeklinde kontrastlanma olur. MRG’de özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme rezidü tümör ile RFA alanını ayırmada önemli katkı sağlar. Nekroze alanda hücre membran bütünlüğü bozulacağı için intrasellüler su ekstrasellüler alana geçer. ADC (Apparent Diffusion Coefficient, görünür difüzyon katsayısı) değerleri düşer. Rezidü tümör dokusunda ise su moleküllerinin hareketlerini hücre membranı sınırlayacağı için difüzyon kısıtlanması saptanır.

Başarılı bir ablasyon tedavisinin takip incelemelerinde, ablasyonu alanı giderek küçülür (50,51,52).

### 2.5.2. Komplikasyonlar

RFA ve ısıya bağlı komplikasyonlar:

1. Termal Etki: Diyafram, ince barsak ve kolon, safra kesesi, ana safra kanalında ısıya sekonder yaralanmalar olarak sıralanır. İnce



barsak ve kolon yaralanmaları genellikle fatal seyreder. Safra kesesi yaralanmalarında kolesistit ve perforasyon sıktır. Ana safra kanalı yaralanmalarında kolanjit riski artmaktadır.

2. Postablasyon Sendromu: Grip benzeri halsizlik, yorgunluk, kırgınlık şeklinde semptom verir.

Elektrot Girişine bağlı komplikasyonlar:

1. Hemoraji.
2. Enfeksiyon
3. Tümör ekimi

Organa spesifik komplikasyonlar:

1. Apse
2. Vasküler tromboz ve hepatik enfarkt
3. Biliyer darlık
4. Biloma
5. Kolesistit
6. AV fistül
7. Cilt yanığı

RFA komplikasyonları, majör ve minör komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Majör komplikasyonlar morbidite, kalıcı sekel ve mortalite ile sonuçlanan komplikasyonlardır. Majör komplikasyonlar ölüm, hemoraji, apse, tümör ekimi, intestinal perforasyon, ana safra yolu hasarı, safra kaçağı ve biloma, pnömotoraks ve hemotoraksı kapsamaktadır.

Minör komplikasyonlar ise minimal tedavi gerektiren ya da hiç tedavi gerektirmeyen, postablasyon sendromu, ağrı, ateş, bulantı-kusma, hemorajik olmayan perihepatik sıvı gelişimini kapsar (52, 53, 54).

### 3. MATERYAL VE METOD

Mart 2011 - Aralık 2015 tarihleri arasında Gastroenteroloji, Onkolojik Cerrahi ve Medikal Onkoloji birimlerinden; eşlik eden komorbiditeleri, lezyonların yaygınlığı, tutulum yeri, sayısı, rezidü parankimin yetersizliği nedeniyle rezeksiyon yapılamayan, primer ve sekonder karaciğer malignitesi olan hastalar bölümümüze radyofrekans ablasyon tedavisi için yönlendirildi. Hastalardan 34'ünde primer, 3'ünde ise sekonder karaciğer tümörü mevcuttur. Metastatik karaciğer tümörü olan 3 hastanın 4 lezyonuna RFA tedavisi uygulandı. Bu hastaların birinde pankreas adenokanseri metastazı, bir diğerinde ise rektum kanseri metastazına ait karaciğer lezyonları mevcuttu. İki lezyonu olan hastada ise meme kanseri metastazı mevcuttu. Metastatik karaciğer lezyonu olan hastaların sayılarının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme için uygun değildi. Çalışmamıza; 8'i (%23.5) kadın ve 26'sı (%76.5) erkek, toplam 34 hepatosellüler kanseri olan hasta dahil edildi.

Kesitsel görüntüleme yöntemleri (iv kontrastlı BT ve MRG) lezyon sayısı ve yerini belirlemede temel radyolojik modalite olarak kullanıldı. Tüm hastaların RFA tedavisi için uygunluğu öncelikle US ile değerlendirildi. Lezyonların sayıları, anatomik lokalizasyonları ve ulaşılabilirliğine göre işlem için en uygun modalite ve girişim traktı belirlendi.

RFA uygulanabilir olan tüm hastaların işlemden önce tam kan sayımı ve kanama parametreleri değerlendirildi. Trombosit sayısı  $50.000/mm^3$ 'ün altında ve INR 1.5'in üstünde olan olgulara RFA tedavisi yapılmadı. Kumadin ve aspirin kullanan hastaların tedavileri işlemden en az 3 gün önce kesildi.

US ile görülemeyen ya da US eşliğinde girişime uygun olmayan lezyonlara BT eşliğinde RFA tedavisi yapıldı. Tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan asiti olan ve portal ven trombozu olan hastalara tedavi yapılmadı.

**Tablo 3.1.** RFA tedavisi yapılmama kriterleri

1) Masif asit
2) Lezyonun lokalizasyonu nedeniyle güvenli ve yeterli RFA için uygun giriş yerinin olmaması
3) RFA sonrası rezidü karaciğer dokusunun yeterli olmaması
4) Lezyon boyutlarının 5 cm'den büyük olması

İşlem öncesi hastalardan ya da 1. derece yakınlarından, işlemin yapılışı ve olası riskleri hakkında bilgi verilip aydınlatılmış onam alındı. Hastaların hepsine işlem sırasında sedoanaljezi uygulandı. İşlem sırasında hastaların nabız sayısı ve oksijen saturasyonları monitörize edildi.

Çalışmamızdaki bütün işlemler perkütan olarak, Non-Vasküler Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde, rutin cerrahi sterilizasyonu takiben, lezyonun yerleşim yerine göre supin ya da supin oblik pozisyonda non-vasküler girişimsel işlemler konusunda deneyimli radyoloji uzmanı eşliğinde yapıldı.

### **3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Araştırma verisi SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows v.15,0, SPSS Inc. Chicago, IL) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama( $\pm$ )standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson'un Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesinlik Testi (Fisher's Exact Test) uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

### 3.2. TEKNİK

RFA işlemlerinin 24'ü (%70.6) ultrason kılavuzluğunda (Toshiba Xario™, iStyle™, 2010, JAPAN), 10'u (%29.4) bilgisayarlı tomografi (GE, LightSpeed Ultra 8 Slice, 2002, USA) kılavuzluğunda yapıldı.

Tüm hastalarda, ablasyon işlemi için StarBurst® XL RFA (RITA Medical Systems, Angiodynamics Inc) termal ablasyon elektrotları ve RITA model 1500X jeneratör kullanıldı.

StarBurst® XL RFA probu kullanılırken 14 G kalınlığında içinde 5'i aktif iğne elektrot olmak üzere toplamda 8 adet iğne elektrot bulunan, 15 cm uzunluğunda elektrot kullanıldı. Trokarda bulunan piston sayesinde elektrotların 1-5 cm arasında, istenilen uzunlukta açılması sağlanır. Her bir aktif elektrot üzerinde sıcaklık algılayıcı dedektörler sayesinde işlem sırasında dokunun sıcaklığı ölçülür. İğnelerin hepsi tamamen açıldığında “şemsiye” görünümü oluşur.

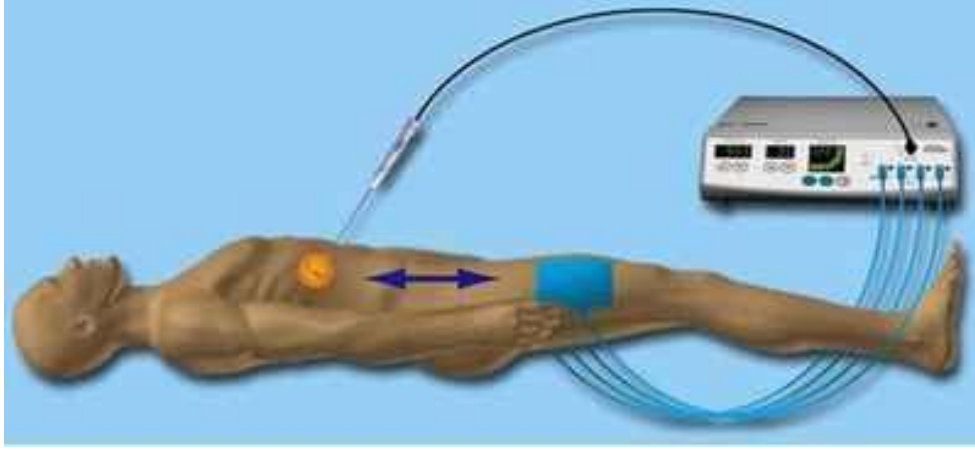


**Resim 3.1.** StarBurst® XL RFA probunun açık haldeki “şemsiye görünümü”.



**Resim 3.2.** RITA model 1500X jeneratör.

RFA işlemi başlamadan önce oluşacak alternatif akım için “topraklama” amacıyla hastanın her iki uyluk anteriora pedler bağlandı.



**Şekil 3.1.** RFA’da kullanılan alternatif akım için “topraklama” pedleri.

Ablasyonun etkin olması için, 0,5-1 cm boyutlarında peritümöral sağlam dokuda nekroz oluşturulması hedeflendi.

Geometrik olarak, işlem sırasında oluşan nekroze doku hacmi yaklaşık olarak trokar ucunun 0.5 cm proksimali ile merkezde yer alan elektrodun 0.5 cm distali arasında kalan hacimsel doku miktarıdır.

Bu nedenle ablasyon elektrodunun trokarı lezyonun merkezine yerleştirmekten kaçınılarak, iğnenin giriş yönüne göre proksimal kenara yakın bir yere yerleştirildi. Ardından prob 150 W gücündeki jeneratöre bağlanarak ablasyona başlandı. Jeneratörün fonksiyonlarından biri olan ‘ortalama sıcaklık’ modalitesi aracılığıyla hedef doku sıcaklığı 105° C olacak şekilde belirlendi.

Her bir elektrodun ucundaki sıcaklık ölçer sayesinde işlem sırasında sıcaklık değerlerine bakılarak işlemin etkinliği değerlendirildi. Hedef doku sıcaklığına (105° C) ulaşmak için jeneratör güç uygulama başlarken, istenilen sıcaklığa ulaşıldıktan sonra bu sıcaklığı sabit tutarak erken kömürleşmeyi önleyecek şekilde güç otomatik olarak azaltıldı ve etkin ablasyon için gerekli olan hesaplanmış süre geri saymaya başladı.

Geri sayma süresi StarBurst® XL RFA kullanılan bütün hastalarda 3 cm çapında ablasyon hacmi oluşturmak için en az 5 dakika ve 4 cm çapında ablasyon hacmi oluşturmak için en az 7 dakika olarak belirlendi.

Ultrason eşliğinde yapılan işlemlerde 3,5 MHz konveks prob kullanıldı. Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra gerçek zamanlı görüntüler eşliğinde girişimsel işlemlerde uzman radyolog tarafından elektrot lezyona yerleştirildi.

US kılavuzluğunda yapılan işlemlerde, ablasyonun yeterliliği işlem sırasında doku sıcaklığının monitorizasyonu ile birlikte açığa çıkan gaz baloncuklarının neden olduğu hiperekojen odakların primer lezyon çapından daha büyük olmasıyla belirlendi.

BT kılavuzluğunda yapılan işlemlerde ise hastaya uygun pozisyon verildikten sonra 1,25 - 0,625 mm kesit kalınlığında tüp voltajı 120 kV, tüp akımı 150 mA olarak ayarlandı, intravenöz kontrast madde verilmeksizin kılavuz görüntüler elde edildi. Kılavuz görüntüler üzerinde uygun trakt ve elektrot giriş açısı hesaplandı. RFA elektrodu kademeli olarak BT kontrol görüntüleri eşliğinde hedef lezyona kadar ilerletildi.

Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan RF ablasyonun yeterliliği elektrotların hepsinin 105 °C ulaştıktan sonra lezyon boyutlarına göre önceden belirlenen geri sayma süresinin sonlanmasıyla belirlendi.

Her iki görüntüleme modalitesi kılavuzluğunda yapılan işlemlerde ablasyon süresi tamamlandıktan sonra tümör ekimi riskini ortadan kaldırmak için trokar, giriş trasesi boyunca, 60 W güçle hedef sıcaklığı 60 °C olacak şekilde 0,5 cm aralıklarla "trakt ablasyonu" yapılarak geri çekildi.

US eşliğinde yapılan işlemlerin hepsinde, işlemten hemen sonra US kontrolü, BT eşliğinde yapılan işlemlerde ise riskli görülen hastalarda işlemten hemen sonra kontrol BT incelemesi yapılarak olası erken komplikasyonlar değerlendirildi.

Herhangi bir komplikasyonun olmaması durumunda gerekli öneriler yapılarak hasta yatağına gönderildi.

## 4. BULGULAR

Hastaların hepsine perkütan yolla; 24 lezyona ultrason, 10 lezyona bilgisayarlı tomografi eşliğinde toplam 34 HCC lezyonuna RFA tedavisi yapıldı.

HCC'li hastalarda RFA tedavisinin terapötik etkinliğini, işlem sonrası 1-3 ay içinde intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirdik.

HCC'li hastaların ortalama yaşları 66,18±8,50 ( $\pm$  standart sapma), ortanca 67 (minimum 47, maksimum 80) idi.

Tümör boyutu ortalama 2,44±0,74 cm, ortanca 2,45 (1,00-4,20) cm idi.

**Tablo 4.1.** Hasta ve Lezyon Özellikleri

	Sayı (%*)
<b>Yaş Grupları</b>	
<65	14 (41,2)
≥65	20 (58,8)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	26 (76,5)
Kadın	8 (23,5)
<b>Tümör Lokalizasyonu</b>	
Segment 2	4 (11,8)
Segment 4	7 (20,6)
Segment 5	5 (14,7)
Segment 6	7 (20,6)
Segment 7	5 (14,7)
Segment 8	6 (17,6)
<b>Lober Dağılım</b>	
Sağ	23 (67,6)
Sol	11 (32,4)
<b>Rezidü Durumu</b>	
Yok	31 (91,2)
Var	3 (8,8)
<b>Tümör Boyutu</b>	
≥2 cm	28 (82,4)
<2cm	6 (17,6)
<b>Etyoloji</b>	
Alkolik Siroz	1 (2,9)
HCV	8 (23,5)
HBV	21 (61,9)
HBV+Delta	3 (8,8)
Otoimmün	1 (2,9)

\*Sütun yüzdesi.

#### 4.1. KOMPLİKASYON VE YAN ETKİLER

Hiçbir hastada işlem sırasında veya işleme bağlı mortalite olmadı.

RFA uygulamasına bağlı komplikasyonları, komplikasyonun oluşturduğu morbidite, mortalite ve tedavi gereksinimine göre majör ve minör olarak ayırmak mümkündür.

**Tablo 4.2.** Minör Komplikasyonlar

Değişkenler	n(%)
Postablasyon sendromu	0
Ağrı	2(%5,9)
Ateş	0
Bulantı-kusma	0

RFA tedavisi yaptığımız vakalardan ikisinde ağrı (%5,9) şikayeti oldu. Her iki hasta da hastanede yattıkları 1 gün süresinde analjezik kullandı.

**Tablo 4.3.** Major komplikasyonlar

Değişkenler	n(%)
Ölüm	0
Hemoraji	0
Apse	0
İntestinal perforasyon	0
Ana safra yolu hasarı	0
Safra kaçağı ve biloma	0
Pnömotoraks	2(%5,9)
Hemotoraks	0



İki vakada ise majör komplikasyon olarak pnömotoraks (%5,9) gelişti. Majör komplikasyon gelişen hastalara sualtı tüp drenajı yapıldı.

#### **4.2. İLK KONTROL SONUÇLARI**

RFA tedavisi sonrası ilk incelemeleri 1-3 ay içerisinde planlanan hastaların kontrastlı BT ve MRG bulguları teknik başarı açısından değerlendirildi. İlk üç ay içinde rezidü tümör saptanmaması teknik başarılı RF ablasyon olarak değerlendirildi.

Hastalardan 9'u (%26,4) 1. ayda, 7'si (%20,5) 2. ayda, 10'u (%29,4) 3. ayda, toplam 26'sı (%76,4) planlandığı gibi 1-3. ayda ilk kontrol incelemelerine geldi.

Hastalardan 8'i (%23,6) ise 4-8. ayda ilk kontrol incelemesine geldi.

Bu 8 (%23,6) hastanın hiçbirinde lokal rekürrens saptanmadığı için hastaların ilk 1-3. ayda da rezidü lezyonu olmadığı kabul edilerek çalışmaya dahil edildi.

Rezidü saptanan hastalardan, biri ilk kontrolüne 1. ayda, diğeri 2. ay, bir diğeri ise 3. ayda gelmişti.

**Tablo 4.4.** RFA Sonrası İlk Kontrol İncelemede Rezidü Oranları

	Rezidü Durumu				p#
	Yok		Var		
	Sayı	%*	Sayı	%*	
<b>Yaş Grupları</b>					
<65	13	92,9	1	7,1	1,000#
≥65	18	90,0	2	10,0	
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	24	92,3	2	7,7	1,000#
Kadın	7	87,5	1	12,5	
<b>Tümör Lokalizasyonu</b>					
Segment 2	4	100	0	0	0,693
Segment 4	6	85,7	1	14,3	
Segment 5	4	80,0	1	20,0	
Segment 6	7	100	0	0	
Segment 7	5	100	0	0	
Segment 8	5	83,3	1	16,7	
<b>Lober Dağılım</b>					
Sağ	21	91,3	2	8,7	1,000#
Sol	10	90,9	1	9,1	
<b>Tedavi Tekniği</b>					
USG**	22	92,0	2	8,0	1,000#
BT**	9	90,0	1	10,0	
<b>Tümör Büyüklüğü</b>					
<2cm	6	100	0	0	0,587
≥2cm	25	89,3	3	10,7	
<b>Etyoloji</b>					
Alkolik Siroz	1	100	0	0	0,558
HCV	7	87,5	1	12,5	
HBV	20	95,2	1	4,8	
HBV+Delta	2	66,7	1	33,3	
Otoimmün	1	100	0	0	
<b>Minör Komplikasyon Durumu</b>					
Yok	29	90,6	3	9,4	1,000#
Var	2	100	0	0	
<b>Majör Komplikasyon Durumu</b>					
Yok	29	90,6	3	9,4	1,000#
Var	2	100	0	0	

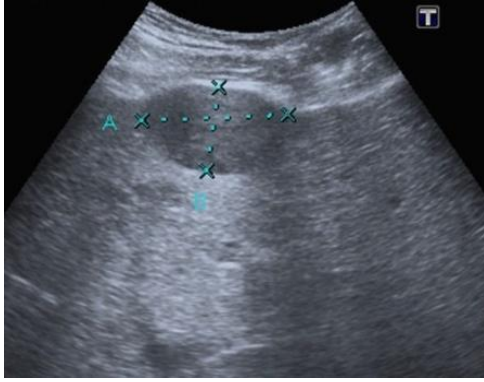
\*Satır yüzdesi. \*\*BT: Bilgisayarlı tomografi, USG: Ultrasonografi.

#Fisher'in kesinlik testi uygulanmıştır.

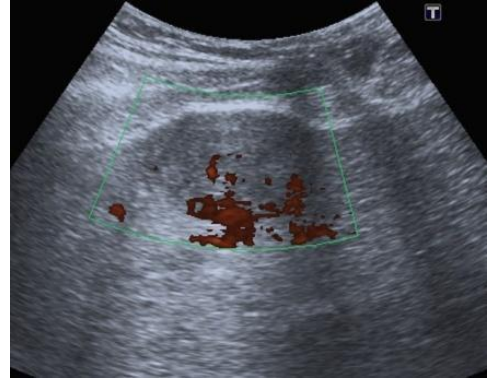
## OLGU ÖRNEKLERİ

### OLGU 1

62 yaşında erkek hasta. Kronik hepatit C enfeksiyonuna ikincil siroz gelişen hastada, kontroller görüntülemelerinde segment 2'de 3,7 cm boyutlu HCC ile uyumlu lezyon saptanması üzerine RFA tedavisi uygulandı.



a

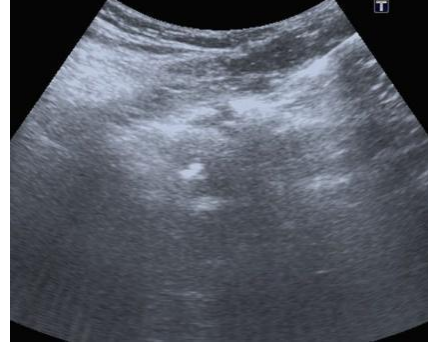


b

- a. US incelemesinde karaciğerde segment 2'de subkapsüler yerleşimli hipoeoik solid kitle.
- b. Power Doppler incelemesinde kitle içindeki vasküler yapılar.



**c**

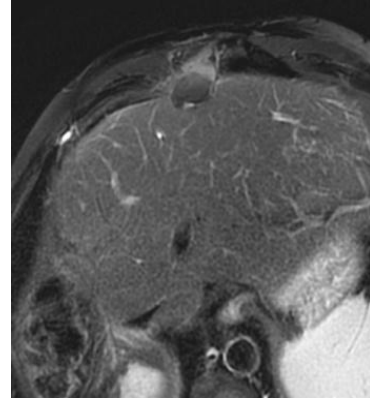


**d**

- c.** US kılavuzluğunda RFA elektrodu lezyon içerisine yerleştirildi. Kitlenin total ablasyonu için elektrot iğneleri 4 cm açılıp iğne uçlarında 105 derece sıcaklık oluşması beklendi.
- d.** İşlem sırasında kitlenin boyutundan daha büyük gaz kabarcıkları oluştuğu gözlemlendi.



**e**



**f**

- e.** 3 ay sonraki kontrastlı BT incelemesinde arteriyel fazda lokal rekürrensi düşündürecek kontrastlanmanın olmadığı kistik RFA sahası ve perihepatik yağ dokuda trakt ablasyonuna ikincil değişiklikler.
- f.** Kontrol MRG incelemesinde T2 ağırlıklı görüntüsünde rezidü bulgusu olmayan RFA sahası.

## OLGU 2

64 yaşında kadın hasta. Kronik hepatit nedeniyle takip inceleri yapılan hastada segment 6 lokalizasyonlu, 2,5 cm boyutlu HCC ile uyumlu lezyon saptanması üzerine RFA tedavisi uygulandı.

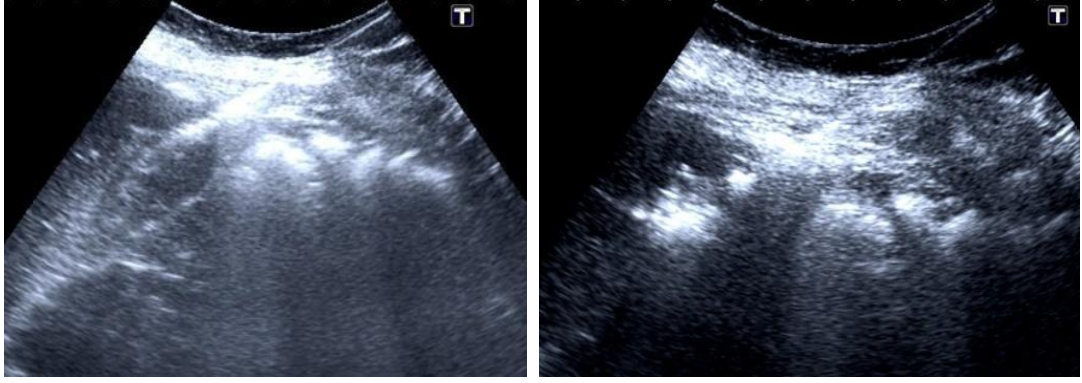


**a**



**b**

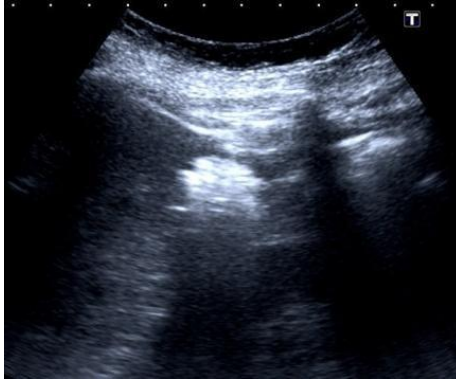
- a.** Kontrastlı BT incelemesinde arteriyel fazda kontrastlanan HCC ile uyumlu kitle.
- b.** Karaciğerde segment 6'da parankimden zor ayırt edilen hipoekoik kitle.



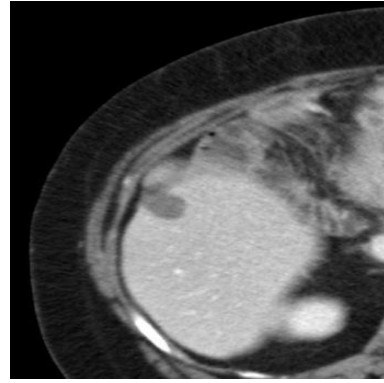
c

d

- c. US kılavuzluğunda kitle içine yerleştirilen RFA elektrodunun 3 cm açılmasını takiben elektrodun aktif uçları kitle içinde izlenmekte.
- d. Aktif elektrotların tümöral dokuyu ısıtmasıyla oluşan gaz bulutu.



e



f

- e. Etkin ablasyonu gösteren tedavi öncesi kitleden daha büyük gaz bulutu ekojeniteleri.
- f. 3 ay sonraki takip kontrastlı BT incelemesinde rezidüyü düşündürebilecek kontrastlanması olmayan RFA alanı.

### OLGU 3

74 erkek erkek hasta. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastanın serum AFP değerinin yükselmesi nedeniyle yapılan kontrastlı BT incelemesinde inferior vena kava komşuluğunda saptanan kitleye RFA tedavisi uygulandı.

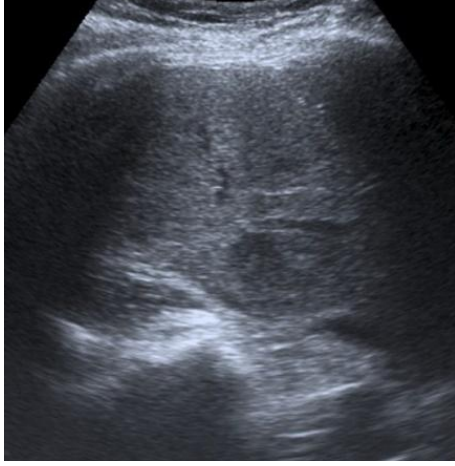


**a**



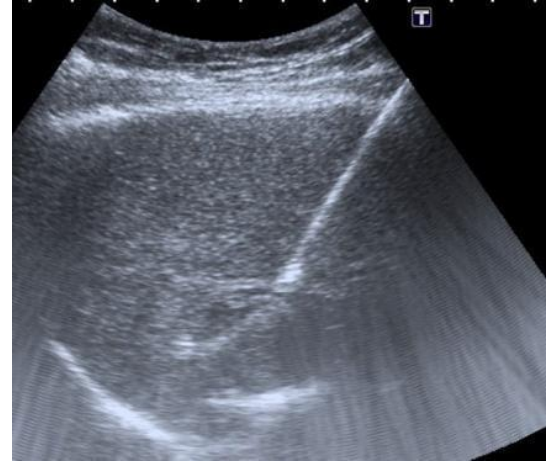
**b**

- a.** Dinamik kontrastlı BT incelemesinde segment 7 lokalizasyonlu arteriyel fazda kontrastlanan kitle.
- b.** Aynı incelemenin portal fazında kontrast yıkanması.



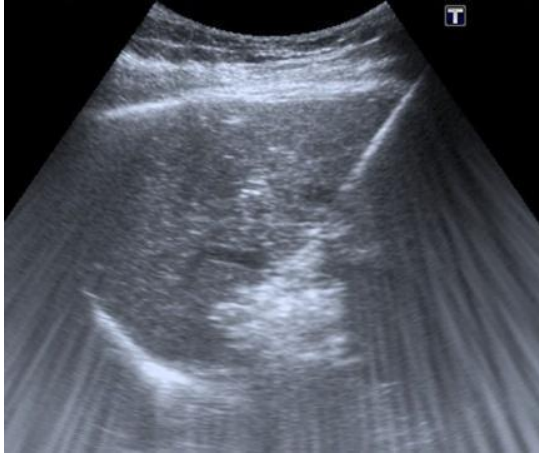
**c**

**c.** Kitlenin RFA uygulaması öncesi US görüntüsü.



**d**

**d.** US kılavuzluğunda, lezyon çevresinde 0,5 cm ablasyon alanı oluşturması için uygun şekilde açılan elektrotların kitle içinde görünümü.



**e**

**e.** RFA uygulaması sırasında oluşan, lezyondan daha büyük gaz baloncukları.



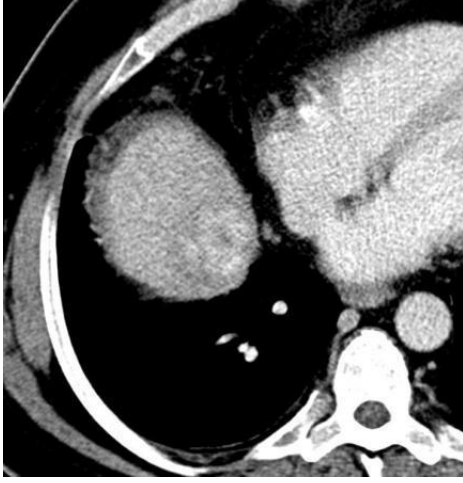
**f**

**f.** Tedavi sonrası 2. ay kontrol incelemesinde RFA alanı çevresinde düzgün kenarlı, ince bir hat şeklinde hiperemiye ikincil kontrastlanma ve rezidüyü düşündürebilecek nodüler asimetrik kontrast tutulumu olmayan RFA alanı.

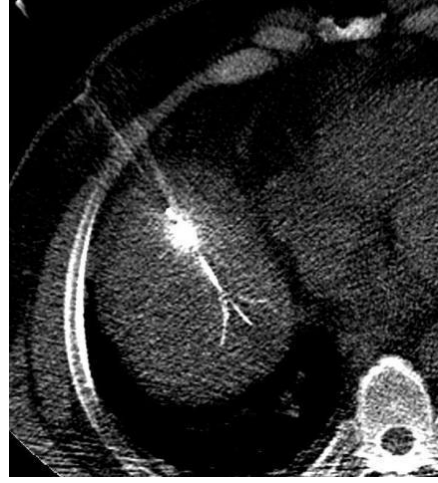


#### OLGU 4

58 yaşında erkek hasta. Kronik delta ajansız hepatit B nedeniyle takip edilen hastada kontrastlı BT incelemesinde segment 8'de 2,5 cm çaplı HCC ile uyumlu lezyon saptanması üzerine RFA tedavisi uygulandı.



a

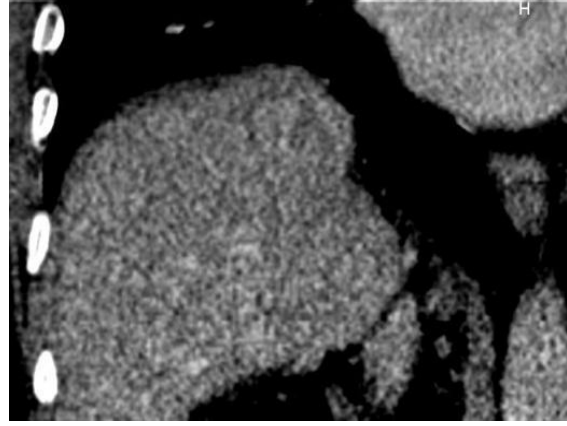


b

- a. Karaciğerde kontrastlı BT incelemesinde segment 8 yerleşimli kitle.
- b. Kitlenin lokalizasyonun karaciğer kubbesine yakın olması nedeniyle işlemi daha güvenli yapabilmek için RFA elektrotları BT eşliğinde kitle içine yerleştirildi.

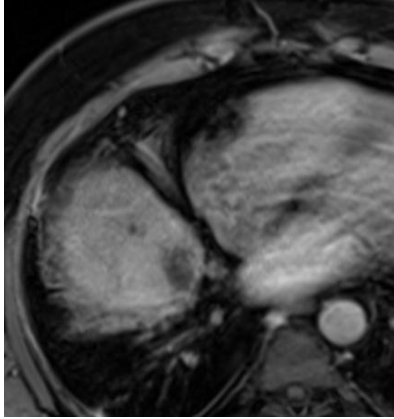


c

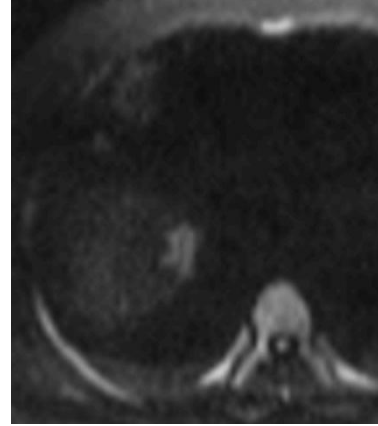


d

- c. 3 ay sonraki kontrol kontrastlı BT incelemesinde RFA lokalizasyonunda beklenen hipodens alanın olmaması ve şüpheli nodüler kontrastlanmalar.
- d. Lezyonun koronal kontrastlı BT görüntüsünde rezidü açısından şüpheli nodüler kontrastlanma.



e

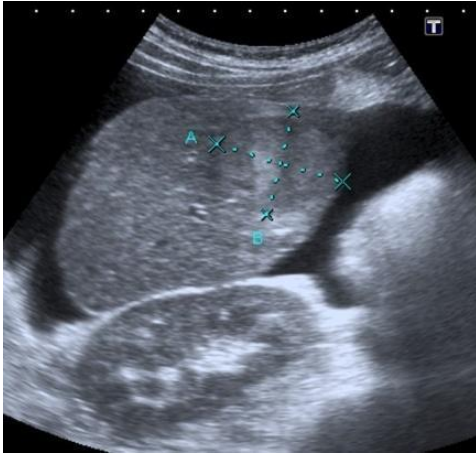


f

- e. RFA alanında rezidü şüphelisi ile çekilen kontrastlı MRG incelemesinde kitlede nodüler tarzda kontrastlanma.
- f. Aynı lezyonun diffüzyon ağırlıklı görüntüsünde ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ) RFA alanının medialinde rezidü olarak değerlendirilen belirgin hiperintens görünüm.

## OLGU 5

69 yaşında kadın hasta. Kronik karaciğer parankim hastalığı nedeniyle takipli hastada kontrol görüntülemelerinde saptanan segment 5'te yerleşimli 3,5 cm boyutlu HCC ile uyumlu kitleye RFA tedavisi uygulandı.

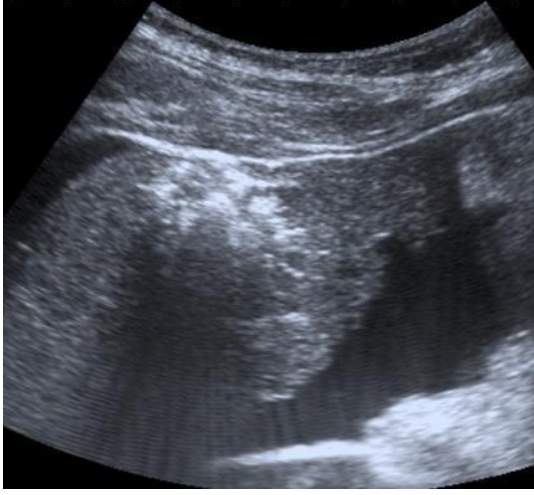


**a**



**b**

- a.** US'de sirotik karaciğer parankimi ile benzer ekojenitede, periferik ince hipoekoik halosu olan subkapsüler HCC lezyonu ve asit.
- b.** US kılavuzluğunda RFA elektrodu lezyon içine uygun şekilde yerleştirildi.



c



d

- c. US kılavuzluğunda yapılan RF ablasyon tedavisinde gaz baloncuklarının görünümü.
- d. 1 ay sonrası kontrol incelemesinde aksiyel kesit kontrastlı BT görüntülerinde koagülasyon nekrozuna bağlı hipoekoik alan ve medialde kapsüle yakın yerleşimli rezidü ile uyumlu eksantrik yerleşimli nodüler kontrastlanma.

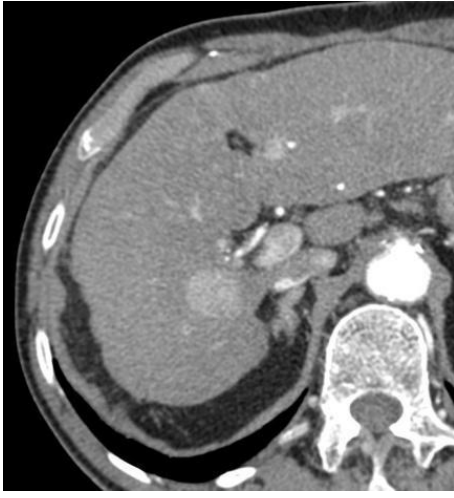


e

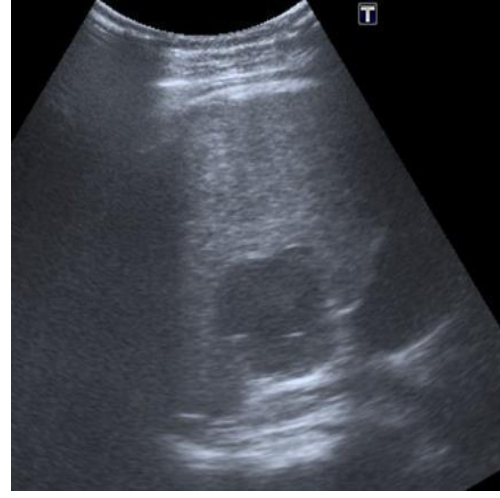
- e. Aynı rezidü kitlenin koronal rekonsrüksiyon görüntüleri.

## OLGU 6

64 yaşında erkek hasta. Delta ajanlı kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastanın takip laboratuvar incelemelerinde, serum AFP değerinin yükselmesi üzerine US'de segment 6'da 3 cm boyutlu kitle saptanıyor. BT'de HCC tanısı alan lezyona RFA uygulandı.



**a**

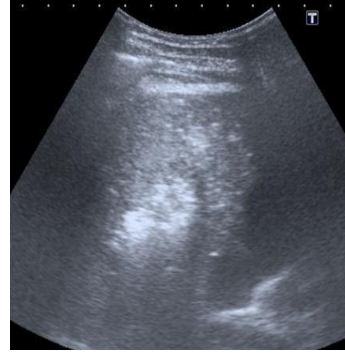


**b**

- a.** Dinamik kontrastlı karaciğer BT incelemesinde siroz zemininde segment 6'da arteriyal fazda kontrastlanan kitle izlenmekte.
- b.** İşlem öncesi US görüntüsünde hipoekoik solid kitlenin görüntüsü.

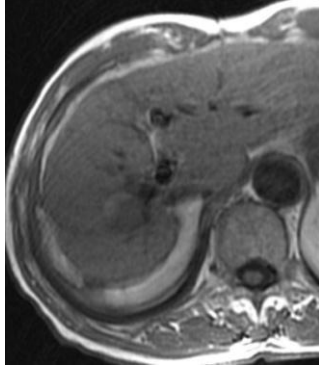


**c**

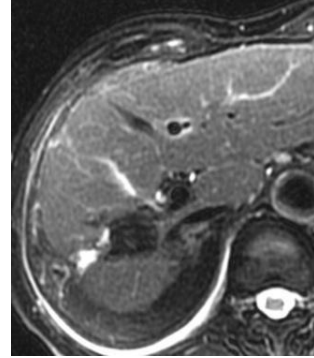


**d**

- c.** US kılavuzluğunda RFA elektrodu kitle içine yerleştirilip işleme başlandı.
- d.** Dokunun sıcaklığının artmasıyla birlikte gaz kabarcıklarının oluştuğu gözlemlendi. İşlem bittiğinde primer kitleden daha büyük gaz baloncukları elde edildi.



**e**



**f**

- e.** 1 ay sonraki kontrol MR incelemesinde ablasyon sonrası gelişen koagülasyon nekrozuna bağlı olarak RFA alanında T1 görüntülerde hiperintensiteler (hemoraji).
- f.** Aynı MR incelemesinde kitlede T2 görüntülerde hipointens ve trakt ablasyonuna sekonder değişiklikler.

## 5. TARTIŞMA

HCC kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerinden biri olup gittikçe sıklığı artmaktadır (23). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verilerine göre yılda yaklaşık 600.000 kişi karaciğer kanseri nedeniyle ölmektedir. HCC kompleks bir hastalık olup en sık nedeni sirozdur (4).

Tüm dünyadaki HCC vakalarının %50-80'inde hepatit B ve %10-15'de hepatit C enfeksiyonu nedendir (56).

Karaciğer transplantasyonu HCC hastalarında en iyi küratif tedavi yöntemi olmakla birlikte organ bağışı sayısının az olması en önemli sınırlayıcı faktördür. Cerrahi rezeksiyon, transplantasyon öncesi seçilebilecek tedavi yöntemlerinden biridir. Ancak hastaların büyük bir kısmı multifokalite, önemli vasküler yapılara invazyon ya da rezeksiyon sonrası rezidü karaciğerin yeterli olmaması nedeniyle cerrahi tedavi şansını kaybetmiş olarak tanı almaktadır (57). Bu nedenle lokal tedavi yöntemleri önem kazanmaktadır.

Lokal tedavi yöntemlerinden RFA, tüm dünyada karaciğer transplantasyonu ya da küratif cerrahi rezeksiyona alternatif olarak perkütan, laparoskopik ya da intraoperatif olarak uygulanabilen ve gün geçtikçe popüler hale gelen tedavi yöntemidir (53).

Radyofrekans dalgaları elektromagnetik spektrumda diğer dalgalara kıyasla uzun dalga boyu ve düşük enerjili alanda yer alırlar. RF dalgaları kas ya da nöronal dokuda uyarıya neden olmadan doku iyonlarının hareketlerinde artışa neden olur. Hareketleri artan iyonlar arasında sürtünmenin artması sonucu doku ısınır (58, 59).

RFA'nın avantajları; minimal invaziv yöntem olması, işleme bağlı mortalite oranlarının kabul edilebilir düzeyde düşük olması, tümörün lokal kontrolünde oldukça başarılı olmasıdır (60).

Bu çalışmada HCC'li hastalarda uygulanan RF ablasyon tedavisinin teknik başarısı ve işleme bağlı komplikasyonlar değerlendirildi.

Literatürde HCC'li hastalarda RFA tedavisinin kısa ve uzun dönem sonuçlarını bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur.

Tateishi ve arkadaşlarının 664 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; tümör çapları 0.8 - 9.7 cm arasında değişen 1000 adet lezyon RFA ile tedavi edilmiş, 1, 2, 3, 4, ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %,94.7, %86.1, %77.7, %67.4, ve %54.3 olarak rapor edilmiştir. Toplam 40 (tedavi başına %4) hastada major komplikasyon, 17 (tedavi başına %1,7) hastada minör komplikasyon gelişmiş, RFA ile ilişkili ölüm bildirilmemiştir (61).

Shuichiro ve arkadaşlarının 1170 hastada toplam 2982 lezyona yaptıkları RFA tedavisinin sonuçlarını bildirdikleri bir çalışmada; median takip süreleri 38,2 ay, 1,3,5,7 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %96.6, %80.5, %60.2, %45.1, %27.3 olarak rapor edilmiştir. RFA'nın uzun dönemde (10 yıl) HCC için lokal küratif tedavi yöntemi olabileceği ve erken evre HCC'lerde ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmesi önerilmektedir. RFA'nın lokal antitümör etkisinin etanol enjeksiyonuna kıyasla daha iyi olduğu belirtilmektedir (62).

Lencioni ve arkadaşlarının sirotik zeminde gelişen küçük HCC'nin tedavisinde RFA ile perkütan etanol enjeksiyonunu karşılaştırdıkları 102 hastalı bir çalışmada; toplam 144 lezyonun 71'ine RFA, 73'üne etanol enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastaların 1 ve 2 yıllık sağ kalım oranları RFA yapılan grupta %100 ve %98, etanol enjeksiyonu yapılan grupta %98 ve %88 olarak saptanmış ve RFA'nın lokal anti tümör etkisinin etanol enjeksiyonundan daha üstün olduğu gösterilmiştir (37).

Feng ve arkadaşlarının HCC'li hastalarda RFA ve karaciğer rezeksiyonunun sağ kalıma etkisini karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmada; 4 cm'den küçük lezyonu olan, 84'üne RFA, 84'üne cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların 1,2 ve 3 yıllık sağ kalım sürelerinde karaciğer rezeksiyonu ile RFA'nın benzer olduğu bildirilmiştir (63).



HCC'de tedavi seçenekleri hastalığın evresi ile direkt ilişkilidir. Barcelona çalışma grubu HCC'yi çok erken evre, erken evre, ara (intermedite) evre, ileri evre ve terminal evre olarak sınıflandırmaktadır.

- Çok erken evre; HCC'li hastalarda (performans durumu: 0, Child-Pugh skor: A, tek HCC <2 cm) cerrahi rezeksiyon birinci basamak tedavi yöntemidir.
- Erken evre hastalarda (tek HCC ya da 3 cm'den küçük 3 kitle) karaciğer transplantasyonu ya da RFA tedavisi yapılabilir.
- Ara evre HCC'li hastalarda (çok sayıda kitle) TAKE tek tercihtir.
- İleri evre hastalarda (portal invazyonu, N1, M1 olan, performans durumu 1-2) kombine edilmiş kemoterapi tedavi seçeneğidir.
- Terminal evre hastalarda ise destek tedavi en iyi seçenektir (64).

Kliniğimizde siroz zemininde gelişen HCC lezyonlarına perkütan yolla RF ablasyon tedavisi uygulanmaktadır.

Lim ve arkadaşlarının RFA tedavisi uygulanan, 40 hastadaki 43 lezyonun dinamik kontrastlı BT bulgularını tanımladıkları çalışmalarında; RFA alanın düşük dansiteli olması, 1. ay kontrol incelemesinde kontrastlanmanın olmamasının teknik başarı olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır. Ayrıca periferik nodüler kontrastlanmanın olması rezidü olarak değerlendirilmiştir (65).

Choi ve arkadaşlarının RF ablasyon yapılan karaciğer tümörlerinde terapötik etkinin ve komplikasyonların değerlendirilmesi hakkındaki derleme yazılarında, RFA tedavisi yapılan hastaların kontrol incelemelerinde en çok kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemi BT ve daha az sayıda MRG olarak vurgulanmaktadır. Aynı derlemede, tam ablasyondan söz edebilmek için RF alanının 1. ay kontrol incelemesinde tedavi öncesi tümörden daha büyük olması gerektiği, kontrastsız BT görüntülerinde komşu karaciğer parankimine göre düşük atenüasyonlu olması, keskin ve düzgün sınırlı olması gerektiği belirtilmektedir. T2 ağırlıklı MR görüntülerinde ise RF alanının düşük sinyal intensitesinde olması gerektiği vurgulanmaktadır. Teknik olarak başarısız, yetersiz ablasyonda ise rezidü tümöral dokunun ablasyon alanının periferinde, nodüler kontrastlanma şeklinde görüleceği belirtilmektedir. (66).

RFA tedavisi yapılan hastaların takiplerinde, literatürde olduğu gibi biz de dinamik kontrastlı BT ve kontrastlı MRG kullandık. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RFA alanında gelişen koagülasyon nekrozuna bağlı olarak dinamik kontrastlı BT takiplerinde hipodens alan izlenmekteydi. Rezidü olarak değerlendirdiğimiz vakalarda ise nodüler kontrastlanma mevcuttu.

Literatüre benzer şekilde, biz de çalışmamızda, RFA alanına komşu karaciğer parankiminde reaktif hiperemiye ikincil olarak periferik halkasal, düzenli kontrastlanma saptadık.

Ablasyon alanının MR görüntüsü tedavi sonrası geçen süre ile ilişkili olarak değişiklik göstermektedir. Çok erken dönemde (ilk bir hafta) ablasyon alanında T1 ve T2 görüntülerde sinyalsizliğe neden olan gaz baloncukları izlenebilir. Arteriyal fazda ablasyon alanına komşu karaciğer parankiminde kontrastlanma olabilir. Perfüzyon bulguları genellikle 30 gün içinde kaybolur (67).

Komorizono ve arkadaşlarının 57 hastada RFA sonrası rezidü-lokal rekürrensi artıran risk faktörlerini tanımladıkları çalışmalarında; tümörün intrahepatik geniş damarlara yakınlığı, tümör lokasyonu ve boyutu, elektrot tipi, kombine terapi gibi faktörler sıralanmıştır. Bu faktörlerden tümörün en geniş boyutu (>2 cm) ve tümör lokalizasyonunun (subkapsüler yerleşim) lokal rekürrensi artırdığı bildirilmiştir ( $p<0.001$  ve  $0.005$ ). Diğer risk faktörlerinin rekürrense etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (69).

Zytoon ve arkadaşlarının 48 HCC lezyonunda yaptıkları bir çalışmada tümör boyutu (>2.3 cm), tümör lokasyonu (segment 5 ve 8), multifokalite, hasta yaşı (>65) RFA sonrası nüks-rezidü için risk faktörü olarak tanımlanmıştır ( $p<0.05$ ) (69).

Bizim çalışmamızda tümör çapı 2 cm ve daha büyük 28 (%82,4), 2 cm'den küçük 6 (%17,6) hasta mevcuttu. Çalışmamızda RFA tedavisi uyguladığımız hastaların ortalama tümör boyutu 2.44 cm, ortanca 2.45 cm, en küçük 1 cm, en büyük 4,2 cm arasında değişmekteydi.

Çalışmamızda rezidü tespit ettiğimiz hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı  $p$  değeri hesaplayamadık ( $p>0.05$ ).

Park ve arkadaşlarının, US'de lezyonu görülemeyen hastalara BT rehberliğinde RFA tedavisinin etkinliği ve güvenliğini araştırdıkları yazılarında; 66 hastanın 97 lezyonuna RF uygulanmış. 1, 3, 6 ve 12 ay kontrol incelemelerinde tedavinin etkinliği sırasıyla %97, %94, %87, %84 olarak bulunmuştur. BT'nin güvenilir ve etkin bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (70).

Biz çalışmamızda kılavuz görüntüleme yöntemi olarak öncelikle ultrasonu tercih ettik. İşlem öncesi bütün hastaları US ile değerlendirip güvenli girişim traktı belirledik. US ile uygun girişim traktı olmayan hastalara BT rehberliğinde RFA uyguladık. Çalışmamızda 24 hastaya US eşliğinde, 10 hastaya BT eşliğinde RFA tedavisi yaptık. US eşliğinde yapılan işlemlerden 22'sinde (%92,7), BT eşliğinde yapılan işlemlerin 9'unda (%90) rezidü yoktu. Biz çalışmamızda BT eşliğinde yapılan RFA işleminin teknik başarısının US ile kıyaslandığında her iki yöntemin rezidü açısından etkinliğinin benzer olduğunu bulduk ( $p>0.05$ ).

Poon ve arkadaşlarının 84 hastanın 104 lezyonuna uygulanan RF ablasyon tedavisinin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında; 48 hastanın lezyonu subkapsüler, 32 hastanın lezyonu parankimal yerleşimli olup subkapsüler lezyonu olan ve olmayan hastalara uygulanan RFA tedavisi sonrası morbidite, mortalite ve lokal rekürrens açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (71).

Tümör lokalizasyonu perkütan yolla yapılan RFA işlemlerinde kullanılacak kılavuz görüntüleme yöntemini belirlemede önemlidir. Tümör lokalizasyonunun RFA işlemi sırasında oluşabilecek majör komplikasyonlar ve sonrasında morbidite ve mortalitede artış ve rezidü-nüks için risk faktörü olduğunu düşünüyoruz. Subkapsüler lokalizasyonlu lezyonların lokal rekürrens açısından risk faktörü olmasının nedenini etkin ablasyon için gerekli doku sıcaklığının oluşmaması veya komplikasyon riski nedeniyle RFA elektrodunun en uygun şekilde lezyona yerleştirilememesi olarak düşünüyoruz.

Literatürde sonuçları birbirine zıt çalışmalar bulunsa da karaciğerde subkapsüler yerleşimli lezyonların RF ablasyon tedavisi sonrası rezidü, lokal nüks ve komplikasyon için risk faktörü olduğunu bildiren çok daha fazla sayıda makale bulunmaktadır.

Çalışmamızda RFA ile tedavi edilen HCC lezyonlarından 3'ünde (%8.8) rezidü saptadık. Rezidüsü olan 3 hastamızdan 2'sinin lezyonu subkapsüler yerleşimli olup, rezidü tümöral dokuyu RFA uygulanan lezyonun kapsüler tarafında saptadık. Biz de literatürde çoğunlukla bildirildiği gibi subkapsüler yerleşimli lezyonların RFA sonrası rezidü-lokal rekürrens için risk faktörü olduğunu düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda sağ lob yerleşimli 23 HCC lezyonunun 2'sinde (%8,7), sol lob yerleşimli 11 HCC lezyonunun 1'inde (%9,1) rezidü mevcuttu. Rezidü olan hastaların tümörlerinin biri segment 4, biri segment 5, biri segment 8 yerleşimliydi. Rezidü tümör ile tedavi öncesi tümörün segmental ve lobar dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık.

Yaşın RFA tedavisi prognozuna etkisi, Kao ve arkadaşlarının 258 hasta ile yaptıkları çalışmada gösterilmiştir. Genç grupta (65 yaş altı, 100 hasta) RFA sonrası sağ kalım süresinin, yaşlı gruba (65 yaş üstü 158 hasta) kıyasla daha iyi olduğu bildirilmiştir. Genç gruptaki hastalarda tümör boyutlarının daha küçük olduğu rapor edilmiştir (72).

Yu ve arkadaşlarının 22 hasta ile yaptıkları, bir yıl içindeki lokal tümör rekürrensi için risk faktörlerini sıraladıkları çalışmalarında, büyük tümör boyutu, kötü patolojik diferensasyon, ileri tümör evresi risk faktörü olarak sıralanmaktadır. Ayrıca genç yaşın da, hücre bölünmesinin hızlı olması nedeniyle lokal rekürrens için pozitif prediktör olduğu belirtilmiştir (73).

Biz çalışmamızda 65 yaş ve üstü 20 hastanın 2'sinde (%10), 65 yaş altı 14 hastanın ise 1'inde (%7.1) rezidü saptadık. Çalışmamızda yaş ile rezidü sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ( $p>0.05$ ).

Kao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 65 yaş altındaki hastalarda lokal rekürrensin daha sık olduğu saptanmış ve genç hastalarda tümör boyutu daha küçük olduğu için prognozun daha iyi olduğu sonucuna

varılmıştır (65). Ancak tümör boyutunun küçük olmasının 5 yıllık sağkalıma olumlu etkisi olduğu zaten bilinmektedir. Bununla birlikte literatürde birbirine zıt sonuçları olan yayınların olması nedeniyle ve bizim çalışmamızdaki her iki yaş grubundaki rezidü sayısının az olması (toplam 3 hasta) nedeniyle daha büyük hasta gruplarıyla çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Llovet ve arkadaşlarının pertükan yolla RFA yapılan hastalarda tümör ekimi için risk faktörlerini tanımladıkları 32 hastalı çalışmalarında; lezyonun subkapsüler yerleşimi ( $p < 0.009$ ), kötü patolojik diferensasyonu ( $p < 0.02$ ) ve bazal AFP seviyesinin yüksekliğinin ( $p < 0.02$ ) tümör ekimi oranlarını artırdığı saptanmıştır (74).

Biz RFA yaptığımız bütün hastalarımıza tümör ekimi olasılığına karşı trakt ablasyonu yaptık.

Ligraghi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RFA nedenli ölüm oranı % 0.3 olarak bildirilmektedir (75).

Scaife ve arkadaşlarının meta-analizi niteliğindeki yazılarında 18 farklı grubun toplamda 1393 hastasının komplikasyonları analiz edilmiştir. RFA'ya bağlı ölüm oranı %0.05 olup, nadir komplikasyon olarak belirtilmektedir. Ölüm nedenleri; sepsis, karaciğer yetmezliği, kolon perforasyonu, myokard enfarktüsü, diyafram nekrozu şeklinde sıralanmaktadır.

Yine aynı çalışmada majör komplikasyonlar, kan transfüzyonu, arteriyel embolizasyon ya da cerrahi gerektiren peritoneal kanama, hepatik abse, gastrointestinal sistem perforasyonu, drenaj gerektiren hemotoraks, diyafragma paralizi, hızlı hepatik dekompanseasyon, portobilier fistül, portal hipertansiyon, ana safra kanalında darlık, drenaj gerektiren pnömotoraks, büyük biloma, antibiyotik gerektiren septisemi, olarak belirtilmektedir (76).

Poggi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında; 250 hastanın RF ablasyon tedavisi sonrası komplikasyonları arasında geniş hepatik enfarkt, apse ve aritmi vurgulanmaktadır (77).

Cilt yanığı, safra kesesi duvarında asemptomatik kalınlaşma, kendini sınırlayan intraperitoneal kanama, AV fistül, geçici hepatik dekompanseasyon, diyaframda kalınlaşma, küçük bilomalar, subkapsüler ya da intratümöral

kanama, tedaviden 3 gün sonra gelişen ağrı minör komplikasyonlar olup, en sık minör komplikasyonun ağrı olduğu belirtilmektedir (6, 78).

Takaki ve arkadaşlarının 656 hasta ile yaptıkları çalışmada en sık majör komplikasyon olarak kanama bildirilmiştir. RFA öncesi arteriyal embolizasyonun yapılmamış olması, düşük hemoglobin seviyesi ve yüksek kreatinin seviyesi hemoraji için risk faktörü olduğunu söylemektedirler (79).

Bizim çalışmamızda RFA bağlı ölüm olmadı.

Çalışmamızda toplamda 34 hastanın 4'ünde (%11,8) komplikasyon gelişti. İki vakamızda (%5.9) major komplikasyon olarak drenaj gerektiren pnömotoraks, iki vakamızda ise minör komplikasyon olarak ağrı (%5.9) gelişti.

Bizim çalışmamızda majör komplikasyon gelişen iki hastamızdan birinin lezyonu segment 8, karaciğer kubbe düzeyi, diğerinin ise segment 7 yerleşimliydi. Bu sonuçlar literatürde yer alan güncel oranlar sınırlarındadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar RF ablasyonun HCC tedavisinde etkin ve güvenilir, RF ablasyon için kullanılan kılavuz görüntüleme yöntemi olarak US ve BT'nin her ikisinin de güvenilir olduğunu göstermektedir.

Hasta sayısının az olması çalışmamızın en önemli sınırlayıcı faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

## 6. SONUÇ

HCC tüm dünyada her geçen yıl sayısı gittikçe artan, genellikle siroz zemininde gelişen primer karaciğer malignitesidir. RF ablasyon tedavisi genellikle perkütan yolla, minimal invaziv, deneyimli ellerde güvenle uygulanan, HCC tedavisinde kullanılan lokal ablasyon yöntemidir.

HCC tedavisi tümör boyutu, lezyon sayısı, vasküler yapılara invazyon, karaciğer fonksiyonları, hasta performans durumu ve ek hastalıkları gibi birçok nedene bağlıdır. HCC' nin küratif tedavisi karaciğer transplantasyonu olmakla birlikte erken evre HCC lezyonlarında cerrahi rezeksiyon ilk tedavi seçeneğidir.

Genel kabul olarak 5 cm'den küçük lezyonları olan hastalarda RF ablasyon önerilse de gelişen elektrot teknolojisi ve artan klinik deneyimler ile birlikte daha büyük lezyonu olan hastalara da uygulanabilir olmuştur. Kolaylıkla tekrarlanabilir olması, multilober lezyonlara uygulanabilir olması, hastanede kalış sürelerini kısaltması gibi önemli avantajları mevcuttur.

Ayrıca literatürdeki birçok çalışma göstermektedir ki erken evre HCC tedavisinde RF ablasyonun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerine etkisi cerrahi rezeksiyonla benzerdir. Bu nedenlerle tüm dünyada RF ablasyon tedavisi daha sık kullanılır hale gelmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar HCC tedavisinde RF ablasyonun güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

## ÖZET

### Karaciğer Tümörlerinde RF Ablasyon Tedavisi

Hepatosellüler kanserli hastalarda RF ablasyon cerrahi rezeksiyona alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı karaciğer tümörlerinde RF ablasyon tedavisinin teknik başarısını ve komplikasyonlarını değerlendirmektir.

Çalışmamıza hepatosellüler kanser tanısı almış yaş aralığı 50-80 arasında değişen 34 hasta (26 erkek, 8 kadın) dahil edildi.

Bütün lezyonlara perkütan yolla 24 lezyona ultrason eşliğinde, 10 lezyona bilgisayarlı tomografi RF ablasyon tedavisi yapıldı.

Tümör boyutu 2 cm'den küçük olan 6 lezyonun hiçbirinde rezidü yoktu. Tümör boyutu 2 cm'den büyük 28 lezyonun 3'ünde rezidü saptadık.

RF ablasyon tedavisi yaptığımız 2 vakada minör komplikasyon olarak ağrı (%5,9), 2 vakada majör komplikasyon olarak pnömotoraks (%5,9) gelişti.

RF ablasyon tedavisi HCC'li hastalarda etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir.

**Anahtar Sözcükler:** HCC, Karaciğer, Perkütan, Radyofrekans Ablasyon, Rezidü.



## **SUMMARY**

### **Radiofrequency (RF) Ablation Therapy in Liver Tumors**

RF ablation therapy is an alternative to surgical resection in patients with hepatocellular cancer.

This study aimed to investigate technical success RF ablation in patients with liver tumors.

34 patients aged 50-80 years (26 men, 8 women) with hepatocellular cancer were included in this study.

RF ablation therapy was performed in 24 lesions under US guidance and in 10 lesions under CT guidance.

Residue was obtained in 3 of 28 tumor lesions greater than 2 cm and in 0 of 6 tumor lesions smaller than 2 cm.

Two (5,9%) minor (pain) and two (5,9%) major (pneomothorax) complications occurred.

RF ablation therapy is an effective and reliable treatment option in hepatocellular cancer.

**Key Words** : HCC, Liver, Percutaneous, Radiofrequency Ablation, Residue.

## 7. KAYNAKLAR

1. Xu Q, Kobayashi S, Ye X, Meng X. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 16,103 patients. *Sci Rep.* 2014 Jan ;4:7252.
2. Pompili M, Francica G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 7515–30.
3. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology.* 1999; 30: 1434–40.
4. Llovet J. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2005; 40 :225-235.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011; 53: 1020–2.
6. Livraghi T, Solbiati L, Meloni M. Treatment of Focal Liver Tumors with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Complications Encountered in a Multicenter Study 1. *Radiology.* 2003; 226:441–451.
7. Kim Y-S, Lim HK, Rhim H, Lee MW. Ablation of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28 :897–908.
8. Künzli BM, Abitabile P, Maurer CA. Radiofrequency ablation of liver tumors: Actual limitations and potential solutions in the future. *World J Hepatol.* 2011 27;3 :8–14.
9. Chen X, Liu H-P, Li M, Qiao L. Advances in non-surgical management of primary liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 28 ;20: 16630–8.
10. Yin X-Y, Lu M-D. Percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009; 3: 121–30.

11. Severn CB. A morphological study of the development of the human liver. II. Establishment of liver parenchyma, extrahepatic ducts and associated venous channels. *Am J Anat* . 1972; 133: 85–107.
12. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina*. 2006; 42: 98–106.
13. Van Leeuwen MS, Noordzij J, Fernandez MA, Hennipman A, Feldberg MA, Dillon EH. Portal venous and segmental anatomy of the right hemiliver: observations based on three-dimensional spiral CT renderings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 19; 163: 1395–404.
14. Diagnostic and Interventional Radiology in Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12: 330–351
15. Vauthey, Jean-Nicolas, Giuseppe Zimmitti, and Junichi Shindoh. From Couinaud to Molecular Biology: The Seven Virtues of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery. *HPB* . 2012: 493–499.
16. Alonso-Torres A, Fernández-Cuadrado J, Pinilla I, Parrón M, de Vicente E, López-Santamaría M. Multidetector CT in the evaluation of potential living donors for liver transplantation. *Radiographics*; 2005; 25: 1017–30.
17. Yeh BM, Liu PS, Soto JA, Corvera CA, Hussain HK. MR imaging and CT of the biliary tract. *Radiographics*; 2009; 29: 1669–88.
18. Gazelle GS, Lee MJ, Mueller PR. Cholangiographic segmental anatomy of the liver. *Radiographics*. 1994; 14: 1005–13.
19. Chen M. Molecular pathology of liver diseases. *Mol Pathol Liver Dis*. 2011;5:677–81.
20. Hashimoto M, Itoh K, Takeda K, Shibata T, Okada T, Okuno Y, et al. Evaluation of Biliary Abnormalities with 64-Channel Multidetector CT1. *Radiological Society of North America*. 2008; 119–34.

21. Furuta T, Maeda E, Akai H, Hanaoka S, Yoshioka N, Akahane M, et al. Hepatic Segments and Vasculature: Projecting CT Anatomy onto Angiograms 1. *Radiographics*. 2009; 29: 37.
22. Şaylısoy S, Atasoy C, Ersöz S. Multislice CT angiography in the evaluation of hepatic vascular anatomy in potential right lobe donors. *Diagn Interv*. 2005; 11: 51-59.
23. Leong TY-M, Leong AS-Y. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2005; 7: 5–15.
24. Venook A, Papandreou C. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *The Oncologist*. 2010; 15: 5–13.
25. Uzunalımoğlu Ö, Yurdaydin C, Çetinkaya H, Bozkaya H, Şahin T, Çolakoğlu S, et al. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci*. 2001; 46: 1022–8.
26. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004; 127: 5–16.
27. Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. *Hepat Med*. 2012; 4: 19–37.
28. Yamada T, De Souza AT, Finkelstein S, Jirtle RL. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is an early event in liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 1997; 94: 10351–5.
29. Macdonald GA. Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2001; 5: 69–85.
30. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2005; 7 : 26-34.
31. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris J V, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2000; 216 : 698–703.

32. Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, McCarty TM, Donahoe A, Glastad K. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology*. 2000; 14: 15–20.
33. Subramaniam S, Kelley RK, Venook AP. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems. *Chinese Clinic Oncology*. 2013; 2 :1–12.
34. Henderson JM, Sherman M, Tavill A, Abecassis M, Chejfec G, Gramlich T. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HBP*. 2003; 5: 243–50.
35. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*. 2003; 52-54.
36. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001; 33: 1394–403.
37. Lencioni R, Allgaier H, Cioni D. Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Randomized Comparison of Radio-frequency Thermal Ablation versus Percutaneous Ethanol Injection 1. *Radiology*. 2003; 228:235–240.
38. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*; 2005; 69-83.
39. Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients. *Radiology*. 2009; 251: 933–40.
40. Nahum S, Gazelle S, Solbiati L, Livraghi T, Tanabe K, Hahn PF. Ablation of Liver Tumors. *AJR*. 1998; :1023–8.
41. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;19; 167: 759–68.
42. Delis S, Bramis I, Triantopoulou C, Madariaga J, Dervenis C. The imprint of radiofrequency in the management of hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2006 ;8: 255–63.

43. Diehn FE, Neeman Z, Hvizda JL, Wood BJ. Remote thermometry to avoid complications in radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol.* 2003; 14: 1569–76.
44. Ahmed M, Goldberg S. Thermal ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2002; 13: 231-243.
45. Rhim H, Goldberg SN, Gerald D. Dodd I, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential Techniques for Successful Radio-frequency Thermal Ablation of Malignant Hepatic Tumors<sup>1</sup>. *Radiographics.* 2001; 21: 17-39.
46. Pereira PL, Trübenbach J, Schenk M, Subke J, Kroeber S, Schaefer I, et al. Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology.* 2004; 232: 482–90.
47. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Manceñido Marcos N, Martín Chavarri S, Carrión Alonso G, Oliveira Martín A, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and liver metastases: experience in Hospital La Paz. *Clin Transl Oncol.* 2006;8 :688–91.
48. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology.* 2000; 217: 633–46.
49. Garrean S, Hering J, Saied A, Helton WS, Espat NJ. Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature. *Am J Surg.* 2008; 195: 508–20.
50. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 174: 323–31.
51. Nagy A. Habib. *Multi-Treatment Modalities of Liver Tumours.* Springer: Kluwer Academic Publisher, 2002.
52. Park M, Rhim H, Kim Y, Choi D, Lim HK, Lee WJ. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics.* 2008; 28: 379–90.

53. Rhim H, III GD, Chintapalli K. Radiofrequency Thermal Ablation of Abdominal Tumors: Lessons Learned from Complications 1. *Radiographics*. 2004; 24: 41–52.
54. Jr AN. Complications of radiofrequency ablation of neoplasms. *Semin Intervent Radiology*. 2006; 23: 177-87.
55. Diehn F, Neeman Z, Hvizda J, Wood B. Remote thermometry to avoid complications in radiofrequency ablation. *JVIR*. 2003; 14: 1569-76.
56. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*. 2010; 15: 5–13.
57. Forner A, Hessheimer AJ, Isabel Real M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 60: 89–98.
58. Jansen M, Hillegersberg R Van. Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. *Eur JSO*. 2005; 31: 331-347.
- 59 Goldberg S. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound*. 2001; 13: 129-47.
60. Bowles B, Machi J, Limm WL, et al. Safety and Efficacy of Radiofrequency Thermal Ablation in Advanced Liver Tumors. *Arch Surg*. 2001; 136: 864-69.
59. Lam VW-T, Ng KK-C, Chok KS-H, Cheung T-T, Yuen J, Tung H, et al. Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2008;207:20–9.
60. Jiang H, Liu L, Piao D, Xu J. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver cancers. *World J Gastroenterol*. 2002; 15: 624-630.
61. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005; 103: 1201-9.

62. Shiina S, Tateishi R, Arano T. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107:569–577.
63. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology.* 2012; 57: 794-802.
64. Bruno C. Odisio, Ravi Murthy and Michael J. Wallace (2013). *Image-Guided Therapies for Hepatocellular Carcinoma in Hepatocellular Carcinoma — Future Outlook*, Hepatocellular Carcinoma - Future Outlook, Dr. Ahmed Kaseb (Ed.) 2013.
65. Lim H, Choi D, Lee W, Kim S, Lee S. Hepatocellular Carcinoma Treated with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Evaluation with Follow-up Multiphase Helical CT 1. *Radiology.* 2001; 21:47–54.
66. Choi H, Loyer EM, DuBrow R a, Kaur H, David CL, Huang S, et al. Radio-frequency ablation of liver tumors: assessment of therapeutic response and complications. *Radiographics.* 2001; 21 : 41–54.
67. Ozkavukcu E, Haliloglu N, Erden A. Post-treatment MRI findings of hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol.* 2009; 15:111–120.
68. Komorizono Y, Oketani M, Sako K. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer.* 2003; 97: 1253-62.
69. Zytoon A, Ishii H, Murakami K. Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of risk factors on outcome. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2007; 37: 658-672.
70. Park BJ, Byun JH, Jin YH, Won HJ, Shin YM, Kim KW, et al. CT-guided radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas that were undetectable at US: therapeutic effectiveness and safety. *J Vasc Interv Radiol.* 2009; 20: 490–9.



71. Poon RT-P, Ng KK-C, Lam C-M, Ai V, Yuen J, Fan S-T. Radiofrequency ablation for subcapsular hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11 : 281–9.
72. Kao W, Chiou Y, Hung H. Younger hepatocellular carcinoma patients have better prognosis after percutaneous radiofrequency ablation therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46: 62-70.
73. Yu H-C, Cheng J-S, Lai K-H, Lin C-P, Lo G-H, Lin C-K, et al. Factors for early tumor recurrence of single small hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation therapy. *World J Gastroenterol*. 2005; 11: 1439–44.
74. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* . 2001; 33: 1124–9.
75. Livraghi T, Solbiati L, Meloni M. Treatment of Focal Liver Tumors with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Complications Encountered in a Multicenter Study 1. *Radiology*. 2003; 226:441–451.
76. Scaife CL, Curley SA. Complication, local recurrence, and survival rates after radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003; 12: 243–255.
77. Poggi, G., Riccardi, A., Quaretti, P., Teragni, C., Delmonte, A., Amatu, A., ... Bernardo, G. Complications of percutaneous radiofrequency thermal ablation of primary and secondary lesions of the liver. *Anticancer Research*. 2007; 27: 2911–2916.
78. Nemcek AA. Complications of radiofrequency ablation of neoplasms. *Semin Intervent Radiol*. 2006; 23: 177–87.
79. Takaki H, Yamakado K, Nakatsuka A, Yamada T, Shiraki K, Takei Y, et al. Frequency of and risk factors for complications after liver radiofrequency ablation under ct fluoroscopic guidance in 1500 sessions: Single-center experience. *Am J Roentgenol*. 2013; 200: 658–64.