



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER MALİGN TÜMÖRLERİNDE RADYOFREKANS VE
MİKRODALGA ABLASYON YÖNTEMLERİYLE TEDAVİ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ

Dr. Çağrı KESİM

ANKARA, 2017



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER MALİGN TÜMÖRLERİNDE RADYOFREKANS VE
MİKRODALGA ABLASYON YÖNTEMLERİYLE TEDAVİ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ
Dr. Çağrı KESİM

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ali HARMAN

ANKARA, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım üniversitemizin kurucu rektörü

Sn. Prof. Dr. Mehmet Haberal'a

Rektörümüz Sn. Prof. Dr. Ali Haberal'a

Başkent Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Ahmet Muhteşem Ağıldere'ye

Sn. Prof. Dr. Emin Alp Niron'a

Sn. Prof. Dr. Mehmet Coşkun'a

Sn. Prof. Dr. Fatih Boyvat'a

Sn. Prof. Dr. Cüneyt Aytekin'e

Sn. Prof. Dr. Nihal Uslu'ya

Sn. Prof. Dr. Fuldem Yıldırım Dönmez'e

Sn. Prof. Dr. Tülin Yıldırım'a

Sn. Doç. Dr. Eşref Umut Özyer'e

Sn. Doç. Dr. Ömer Koray Hekimoğlu'na

Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Feride Kural'a

Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Kemal Murat Haberal'a

Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Hale Turnaoğlu'na

Sn. Uzm Dr. Şehnaz Çetiner'e

Sn. Uzm. Dr. Funda Ulu Öztürk'e

Sn. Uzm. Dr. Rahime Sezer'e

Tez danışmanım Sn. Yrd. Doç. Dr. Ali Harman'a

Birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlilerine, tüm radyoloji bölümü çalışanlarına, eğitim hayatım boyunca sınırsız desteklerini her zaman yanımda hissettiğim annem Ayşe Kesim'e ve babam Levent Kesim'e teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup oligometastatik akciğer hastalığının ve primer akciğer tümörlerinin radyofrekans ve mikrodalga ablasyon ile tedavisini takiben, hastalıksız sağ kalım, toplam sağ kalım ve bölgesel nüks oranı gibi çeşitli parametreler vasıtasıyla etkinliğini belirleme, yan etkilerini karşılaştırma ve bu iki ablatif tedavi yöntemini birbiriyle kıyaslamak için oluşturulmuştur.

Bölgesel nüks oranı, toplam sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ve yan etki profili; radyofrekans ablasyon ve mikrodalga ablasyon için ayrı ayrı değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. İstatistik analizleri için SPSS programı kullanılmış olup Independent Samples Test, Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test, Ki-Kare testi gibi parametrik ve non-parametrik analiz yöntemlerine başvurulmuştur.

Kasım 2008 – Mayıs 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji bölümünde; primer ve metastatik akciğer tümörü bulunan toplam 26 hastanın 40 tümörüne yönelik perkütan radyofrekans ve mikrodalga ablasyon tedavileri yapılmış ve yan etki profilini belirlemek ve varsa bölgesel nüksü tespit etmek, toplam ve hastalıksız sağ kalımı saptamak amacıyla hastaların medikal dosyaları ve radyolojik tetkikleri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bu çalışmaya dâhil ettiğimiz 26 hastanın 6 tanesi kadın 20 tanesi erkek olup yaşları 23-77 ($58,78 \pm 11,24$) arasında idi. 26 hastanın toplam 40 tümörü olup bunlardan 26 tanesine radyofrekans ablasyon, 14 tanesine mikrodalga ablasyon tedavileri uygulandı. Tümör boyutları 5 mm – 45 mm arasında olup ($16,25 \pm 10,65$ mm) 6 tanesi primer akciğer kanserlerine 34 tanesi ise metastazlara ait idi. Ortalama takip süresi $36,18 \pm 21,42$ ay olup bu süre içerisinde 1 hastanın takip süreci hakkında yeterli bilgi olmadığı için çalışmadan çıkarılmış 8 hasta ölmüş ve 17 hasta da sağ olarak takiplerine devam etmekteydi. Ablasyon prosedürleri esnasında 4 hastada tedavi girişimi gerektiren major komplikasyon gelişmiş olup bunlardan 3 tanesi pnömotoraks 1 tanesi hemotoraks idi.

Radyofrekans ve mikrodalga ablasyon tedavi yöntemleri bölgesel ilerlemeyi kontrol altına alarak, toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım sürelerini uzatarak akciğer tümörlerinin tedavisinde kendine çok önemli bir yer edinmiştir. Bu faydalarının yanında, düşük komplikasyon oranları ve hastanede yatış süresini diğer tedavi yöntemlerine göre oldukça kısaltması nedeniyle günlük pratikte gün geçtikçe kendine daha fazla yer bulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, akciğer metastazı, termal ablasyon, radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon.

ABSTRACT

Evaluation of Radiofrequency And Microwave Ablation Procedures' Efficiency In The Treatment of Malignant Lung Tumours

This study designed retrospective to evaluate the efficiency of radiofrequency and microwave ablation of oligometastatic disease of lung and primary lung tumours. For this purpose, we analysed total survival, disease free survival and local recurrence parameters and beside it determined the complications of these procedures, compare each other by means of side effects.

Local tumour progression, total survival, disease free survival and complication ratios are evaluated separately for radiofrequency and microwave ablation compared with each other. Findings analyzed with SPSS software. Parametric and non-parametric tests are used for calculations such as Independent Samples Test, Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test, Chi-Square test and for the survival analyses Kaplan-Meier method.

In this study, we included 26 patients with 40 lung tumours who has been under radiofrequency and microwave ablation procedures between October 2008 – May 2015 in the Başkent University Medical Faculty, Ankara Hospital, Radiology department, Interventional Radiology section. On the purpose of calculate the total and disease free survival, determine local tumour progression rates and complications of the procedures. Files of the patients are examined retrospectively. 6 women and 20 men of 26 patients were aged between 23-77 ($58,78 \pm 11,24$). 14 tumours were treated with microwave ablation and 26 tumours were treated with radiofrequency ablation. Tumour diameters were between 5 mm – 45 mm ($16,25 \pm 10,65$ mm) and 6 of 40 were primary lung cancers and 34 of 40 were metastases of other cancers which were dominantly primary colorectal cancers. Median follow-up was $36,18 \pm 21,42$ month. Just 1 patient had stopped follow-up and therefore we excluded him from the study. 8 patients died between this period and 17 patients still in follow-up currently. During the ablation procedures 4 major complications occurred which are necessitate curative attempt. 3 of 4 was pneumothorax and 1 of 4 was hemothorax

Radiofrequency and microwave ablation procedures are very effective for the treatment of the lung tumours by controlling the local progression, increasing the total and disease free survival of patients. Under favour of all these benefits, with low complication rates and lesser hospitalisation period, these procedures get more place in the daily practice of the treatment of lung tumours day by day.

Key Words: Lung cancer, lung metastases, thermal ablation, radiofrequency ablation, microwave ablation



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
KISLATMALAR VE SİMGELER	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Solunum Sisteminin Organizasyonu ve Fonksiyonu	1
1.2. Akciğerlerin Anatomisi.....	2
1.3. Akciğerlerin Tümörleri	3
1.3.1. Akciğer Kanserinin Etiyolojik Nedenleri.....	3
1.3.2. Akciğer Tümörlerinin Patogenezi	4
1.3.3. Akciğer Karsinomu İçin Prekürsör Lezyonlar	5
1.3.4. Akciğer Karsinomlarında Lokalizasyon.....	6
1.3.5. Akciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması.....	6
1.3.6. Akciğer Tümörleri ile İlgili Epidemiyolojik Bulgular	9
1.4. Tümör Tedavisinde Ablatif Terapiler	10
1.4.1. Non-termal Ablasyon	10
1.4.2. Termal Ablasyon.....	11
2. MATERYAL VE METOD	16
2.1. Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Homojen Olarak Dağılıp Dağılmadığını Tespit Etmek Amacıyla Yapılan Analizler.....	18
2.1.1. Hastaların Yaş Dağılımı ile İlgili İstatistikler.	18
2.1.2. Hastaların Cinsiyet - Tümör Sayıları ile İlgili İstatistikler.....	18
2.1.3. Hastaların Yaş – Cinsiyet Dağılımı ile İlgili İstatistikleri.....	19
2.1.4. Hastaların Yaş – Uygulanan Tedavi Modalitesi ile İlgili İstatistikleri.....	20
2.1.5. Hastaların Cinsiyet – Uygulanan Tedavi Modalitesi ile İlgili İstatistikleri	20
2.2. Tümör Karakteristikleri ile İlgili İstatistikler.....	21
2.2.1. Tedavi Uygulanan Tümörlerin Histolojik Kökeni.	21
2.2.2. Tümörlerin Sayı, Boyut ve Dağılımı ile İlgili İstatistikler.	23
2.3. Lezyonun Tespit Edilmesi, Prosedür Örnekleri ve Takip Sonuçları.	25

3. BULGULAR	29
3.1. Modalitelere Göre Nüks Oranları	29
3.2. Modalitelere Göre Komplikasyon Oranları	30
3.3. Tümörlerin Histolojik Tiplerine Göre Uygulanan Modaliteler ile İlgili Bulgular....	31
3.4. Takip Süreleri ve Sağ Kalım Analizleri.....	32
3.4.1. Takip Süreleri ile İlgili İstatistikler	32
3.4.2. Toplam ve Hastalıksız Sağ Kalım Süreleri ile İlgili İstatistikler	33
3.4.3. Toplam Sağ Kalım Ortalamaları ile İlgili İstatistikler	38
3.4.4. Hastalıksız Sağ Kalım Ortalamaları ile İlgili İstatistikler	40
4. TARTIŞMA.....	42
5. SONUÇ.....	50
6. KAYNAKLAR.....	51

KISLATMALAR VE SİMGELER

BT	Bilgisayarlı Tomografi
Cc	Cubic Centimeter (Santimetre küp)
Cm	Centimeter (Santimetre)
G	Gauge (Ablasyon antenlerinin çapı için ölçü birimi).
GDE	Geri Dönüşümsüz Elektroporasyon
KHOAK	Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
MD	Mikrodalga
MDA	Mikrodalga Ablasyon
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografi – Bilgisayarlı Tomografi
RF	Radyofrekans
RFA	Radyofrekans Ablasyon
US	Ultrasonografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1 WHO'ya göre akciğer tümörlerinin sınıflandırılması	8
Tablo 1.2. Literatürde MD ablasyon ile ilgili çalışmaların teknik özellikleri ve sonuçları	14
Tablo 2.1. Hastalarımızın yaş dağılımı ile ilgili istatistiksel parametreler	18
Tablo 2.2. Kadın ve erkek hasta sayıları.....	19
Tablo 2.3. Hastaların yaşlara göre kadın ve erkek cinsiyet gruplarına dağılımı.....	19
Tablo 2.4. Hastaların yaşlara göre modalite gruplarına dağılımı.....	20
Tablo 2.5. Hastaların cinsiyetine göre uygulanan tedavi modalitelerine dağılımı	20
Tablo 2.6. Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test	21
Tablo 2.7. Ablasyon uygulanan tümörlerin histolojik kökenleri	22
Tablo 2.8. Tümör lokasyonu.....	23
Tablo 2.9. Tümör sayısı, boyut ve dağılım istatistikleri.....	24
Tablo 3.1. RF ve MD ablasyonu takiben nüks oranları	30
Tablo 3.2. Ablasyon prosedürlerini takiben ortaya çıkan komplikasyonlar	31
Tablo 3.3. Tümör tiplerine göre ablasyon modalitelerinin dağılımı	32
Tablo 3.4. Hastaların toplam takip süresi	33
Tablo 3.5. Hastaların hastalıksız takip süresi	33
Tablo 3.6. Modalitelerin toplam sağ kalıma etkisi	35
Tablo 3.7. Modalitelerin hastalıksız sağ kalıma etkisi.....	37
Tablo 3.8. RF ve MD ablasyon için toplam sağ kalım ortalamaları	38
Tablo 3.9. RF ve MD ablasyon için hastalıksız sağ kalım ortalamaları	40

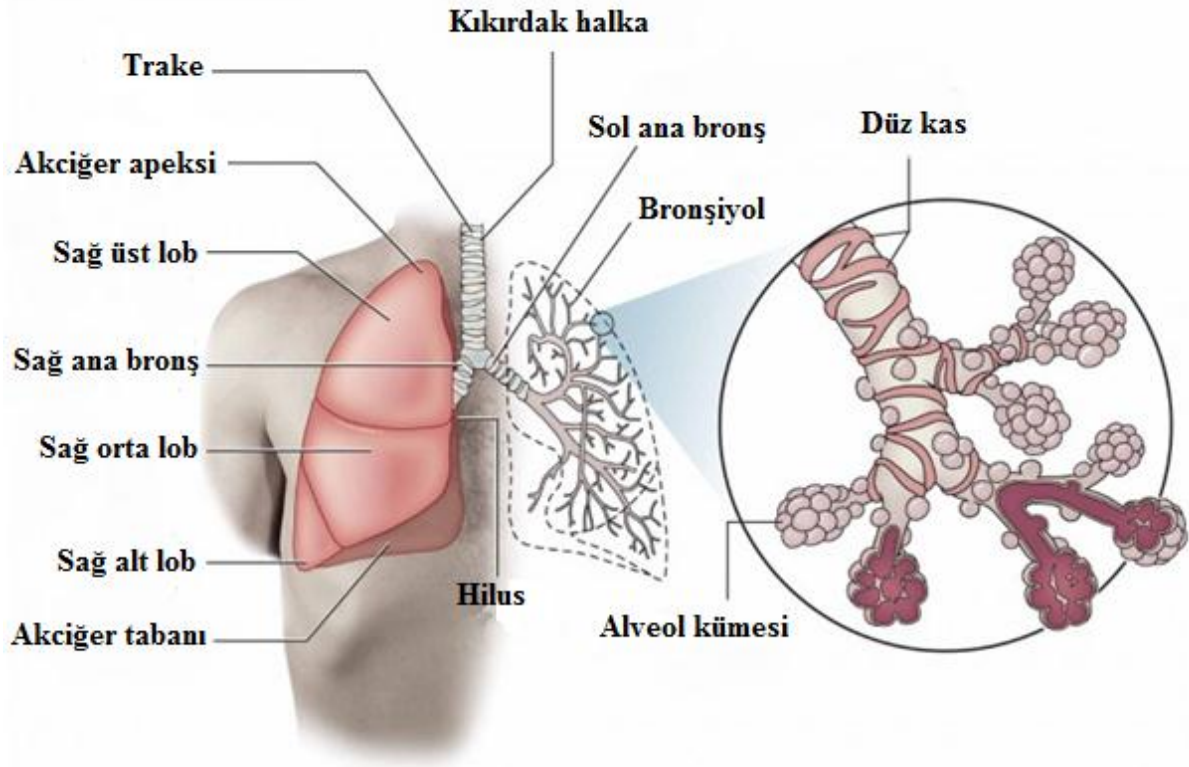
ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Solunum sisteminin organizasyonu	1
Şekil 1.2. Akciğer kanserlerinde patofizyoloji.....	4
Şekil 1.3. Akciğer kanserinde etkili genetik mutasyonlar.....	5
Şekil 1.4. Çeşitli termal ablasyon antenleri.....	11
Şekil 1.5. Termal ablasyon iğnesi	12
Şekil 1.6. Radyofrekans ablasyon cihazı.....	13
Şekil 1.7. Mikrodalga ablasyon cihazı	15
Şekil 2.1. Ablasyon uygulanan tümörlerin histopatolojik orijinleri.....	22
Şekil 2.2. Olgu 1 - RF ablasyon sonrası sekel değişik	25
Şekil 2.3. Olgu 2 - RF ablasyon esnasında ortaya çıkan pnömotoraks ve ablasyon zonu ..	25
Şekil 2.4. Olgu 3 – Ablasyon zonları	26
Şekil 2.5. Olgu 3 – Nüks örneği	27
Şekil 2.6. Olgu 4 – Plevral tabanlı leiomyosarkom metastazı, minimal pnömotoraks	28
Şekil 2.7. Olgu 4 – RF iğnesi hattında ve giriş yerinde ekilme tarzı metastaz.....	28
Şekil 3.1. Kaplan-Meier Metodu ile RF ve MD ablasyon sonrası toplam sağ kalım grafığı.....	34
Şekil 3.2. Kaplan-Meier Metodu ile RF ve MD ablasyon sonrası hastalıksız sağ kalım grafığı.....	36
Şekil 3.1. RF ve MD ablasyon için medyan toplam sağ kalım süreleri ve plot analizi.....	39
Şekil 3.2. RF ve MD ablasyon için medyan hastalıksız sağ kalım süreleri ve plot analizi.	41
Şekil 4.1. Akciğer kanserinin son 5 yıl içerisindeki artış hızı.....	42
Şekil 4.2. Higuchi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bölgesel kontrol oranı ve toplam sağ kalım	46

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Solunum Sisteminin Organizasyonu ve Fonksiyonu

Hayatın temel göstergelerinden biri olan solunum, organizma ile onun dış ortamı arasındaki gaz alışverişidir. Bu gaz değişimi canlının havadan aralıksız olarak oksijen alması ve metabolizması sonucu oluşan karbondioksiti dış ortama vermesidir. Solunum sistemindeki organlardan bazıları sadece dış ortamdan havayı alır ve esas gaz alışverişinin gerçekleştirileceği akciğere iletir. Solunum yolu görevini üstlenen bu organlarda gaz alışverişi olmaz. Sadece hava nakledilip aynı zamanda solunuma uygun hale getirilir. İnsanlarda solunum yolları burun delikleri ile başlar, burun boşlukları, nazofarinks, orofarinks, larinks, trake ve bronşlar ile devam eder. Bronşlar akciğerlerin içinde, gittikçe ince dallara ayrılarak sonunda solunum yüzeyini meydana getiren alveollere ulaşılır(1).



Şekil 1. 1. Solunum sisteminin organizasyonu

Solunum olayı iç ve dış solunum olarak iki farklı aşamada gerçekleşir. Dış solunum, dış ortamla akciğer kılcal damar kanı arasındaki gaz alışverişi; iç solunum ise sistematik kılcal damar kanı ile dokular arasındaki gaz alışverişi ve aynı zamanda hücre

içindeki oksidasyon olaylarını kapsar. Solunum sistemi, solunum olayının dış solunum aşamasının gerçekleşmesini sağlar(1).

Esas solunum olayı alveollerde gerçekleşir. Akciğerlerde bulunan milyonlarca alveol bu organın iç yüzeyini büyütür. İnsan akciğerinin dış yüzeyi 1-2 m² kadar olduğu halde iç yüzeyi 50-90 m² kadardır(1).

1.2. Akciğerlerin Anatomisi

Göğüs boşluğundaki büyük bir alanı dolduran akciğerler kalbin her iki yanında yer alır. Organ, solunum fonksiyonunun en önemli bölümü olan kan ile hava arasındaki gaz alışverişini sağladığından elastik ve süngersi bir yapıya sahiptir(1).

Akciğerler, tepesi yukarıda, tabanı aşağıda, dışbükey yüzü dış yanda, düz yüzü iç yanda olan koni biçiminde organlardır. Akciğerlerin dış yüzleri visseral plevra ile örtülüdür. Organın rengi, yeni doğanda pembemsi-beyaz, yetişkinde koyu mavi-kırmızı, yaşlılarda koyu gri-kırmızı, tozlu yerlerde veya kömür ocaklarında çalışanlarda ise siyah renktedir. Hava ile solunan toz zerreciklerinin büyük bir kısmı tekrar dışarıya atıldığı halde, bir kısmı da akciğer dokusunda kalıp, makrofajlar tarafından yakalanarak alveoller, asinüsler ve loblar arasındaki bağ dokusuna nakledilir ve kısmen de orada kalır. Bu toz parçasının rengi, kan ve pigment rengine karışarak akciğerin normal rengini koyulaştırır. Akciğerlerin yumuşak ve yoğrulma özelliğine sahip bir yapısı vardır(1).

Kalbin varlığı ve diyaframın asimetric durumundan dolayı sağ ve sol akciğerlerin büyüklükleri birbirinden farklıdır. Yetişkin bir erkekte sağ akciğer yaklaşık 625 gram, sol akciğer ise 567 gramdır. Ağırlık açısından sağ ve sol akciğer arasındaki oran 11/10 kadardır. Akciğerler erkeklerde vücut ağırlığının yaklaşık 1/37'si, kadınlarda ise 1/43'ünü oluştururlar. Her iki akciğerin yüksekliği arka kenarda tepeden tabana kadar 25 cm, tabanda önden arkaya çapı ise 15-16 cm kadardır. Sağ akciğerin, tabanda dış yandan iç yana çapı 10 cm ve sol akciğerin ise 7 cm kadardır. Kalbin büyük kısmının sol tarafta bulunması nedeniyle sağ akciğer, sol akciğerden daha geniş, fakat daha kısadır. Buna karşılık sol akciğer sağa göre daha uzundur. Diyaframın sağ kubbesinin daha yüksek olması, göğüs kafesi boşluğunun sağ tarafının uzunluğunu azaltarak bu boşluğun büyüklüğüne uyan sağ akciğerin de 2,5 cm daha kısa olmasına yol açar(1).

Erişkin bir erkekte akciğerler, derin bir nefes verilmesinin ardından yapılan derin bir nefes almayla 3700 cm³ hava alır. Bu miktarlarda bireysel farklılıklardan doğan değişiklikler olabilir. Ancak normal bir solunumda erişkin bir erkek 500 cm³'lük bir hava

alıp verir. Gaz alışverişinin yapıldığı yerler de dâhil olmak üzere, akciğerin iç yüzeyi yaklaşık 70-80 m² olmasına karşılık, dış yüzeyinin alanı 1 m²'dir(1).

Akciğerlerin bir tepesi (*Apex pulmonis*), bir tabanı (*Basis pulmonis*), üç tane de yüzü vardır. Organın ön, arka ve yanlarda göğüs kafesi duvarının iç yüzüne bakan yüzüne *facies costalis*, mediastinuma bakan iç yüzüne *facies mediastinalis* ve diyafram ile temas eden yüzüne ise *facies diaphragmatica* denir. Akciğerlerin *margo anterior*, *margo posterior* ve *margo inferior* olarak isimlendirilen üç tane de kenarı vardır(1).

1.3. Akciğerlerin Tümörleri

Akciğerin en sık tümörü metastazlar olmakla birlikte akciğerden kaynaklanan tümörlerin %95'i bronkojenik karsinom, %5'i bronşiyal karsinoiddir. Akciğerin en sık selim tümörleri 3-4 cm çaplı, sıklıkla üst lob yerleşimli, hamartomatöz lezyonlardır ve akciğerin kondroid hamartomu adını alır.

1.3.1. Akciğer Kanserinin Etiyolojik Nedenleri

a) Tütün Kullanımı

Sigara kullananlarda akciğer karsinomu gelişme olasılığı en az 10 kat artmaktadır. Ağır içicilerde ise (Günde 2 paket bitirenler) bu risk 20 kata çıkmaktadır. Akciğer kanseri hastalarının en az %85'i sigara tiryakileridir. Sigara bırakıldıktan yaklaşık 10 yıl sonra kişinin kanser riski toplumla aynı düzeye inmektedir.

b) Endüstriyel Atıklar

Radyasyon (Atom bombasını takiben sıklığı artmıştır), asbest, nikel, kromatlar, kömür, hardal gazı, arsenik, berilyum, demir ve altına maruz kalma. Asbeste maruz kalanlarda en sık saptanan habaset akciğer kanseridir.

c) Hava Kirliliği

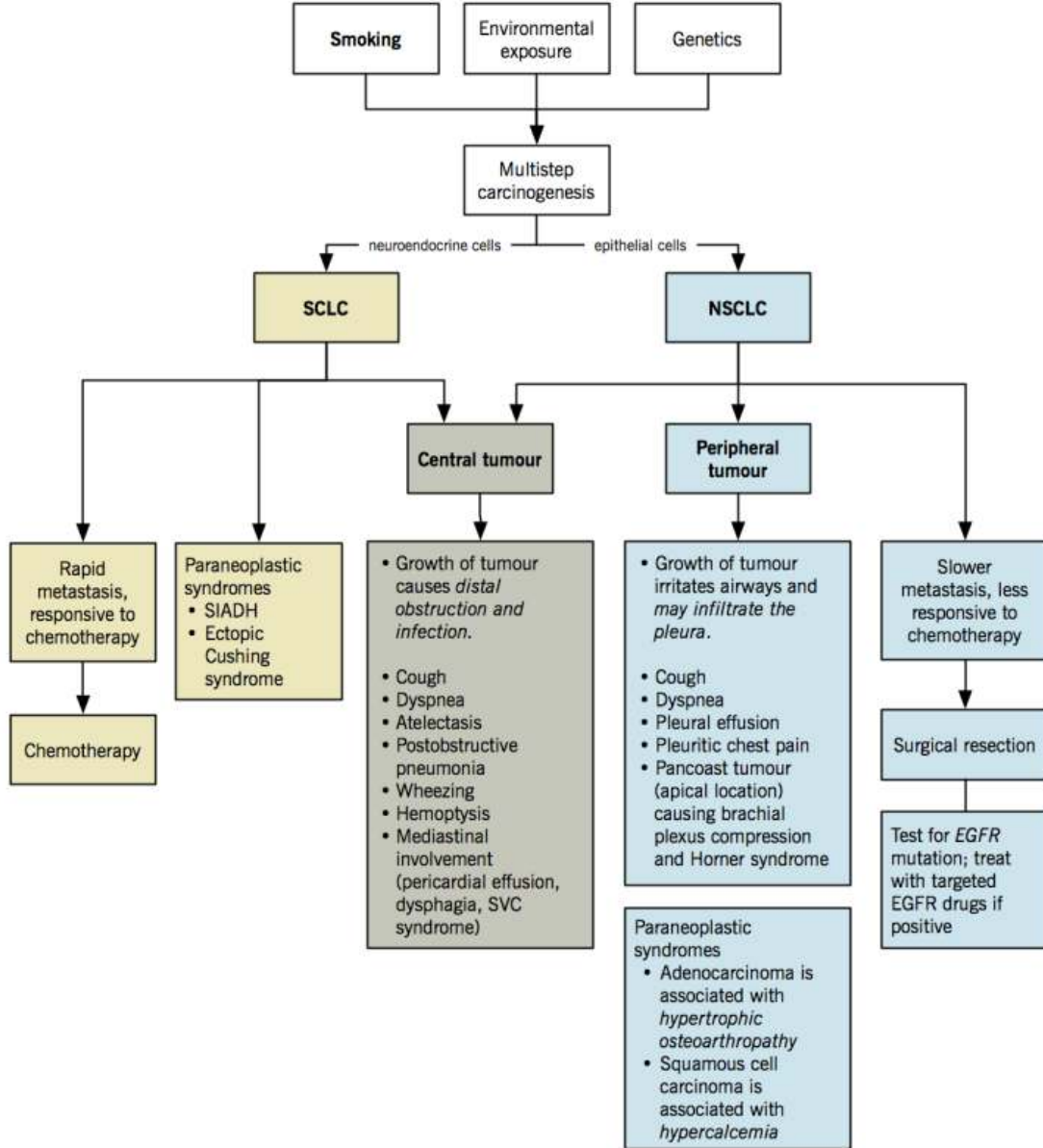
Kapalı mekânlarda hava kirliliği yaratarak akciğer kanseri riskini arttıran en önemli etken radon gazıdır.

1.3.2. Akciğer Tümörlerinin Patogenezi

Lung cancer pathophysiology overview

Eric Wong

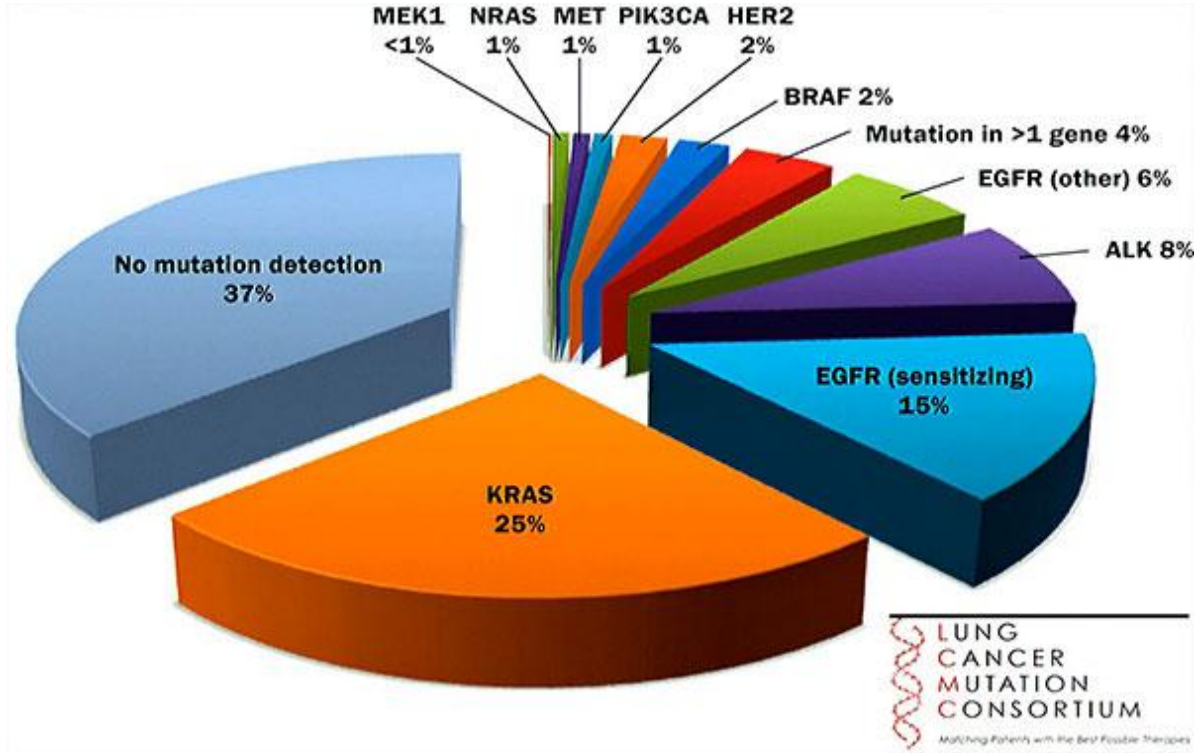
Lung cancer begins with exposure to carcinogens. The most significant contributor is **cigarette smoke**, accounting for 85% of lung cancer cases. Additional risks include exposure to pollutants such as *asbestos* and *tar*, as well as metals such as *arsenic* and *chromium*. Environmental exposure is often compounded by **genetic susceptibility** in those who develop lung cancer. Small-cell and non-small-cell lung cancers (SCLC, NSCLC) arise from different cell types and have different clinical features. **SCLC** form central tumours while **NSCLC** can form both central and peripheral tumours. SCLC metastasizes rapidly, but often responds well to chemotherapy. NSCLC is less metastatic, but is less responsive to chemotherapy, making surgical resection the first line treatment. Both SCLC and NSCLC can cause paraneoplastic syndromes; SIADH and ectopic Cushing syndrome is associated with SCLC.



Şekil 1. 2. Akciğer kanserlerinde patofizyoloji.

Ke Wu, Sultan Chaudhry and Eric Wong *Clin Chest Med.* 2011 Dec;32(4):605-44. Canadian Cancer Society: Canadian Cancer Statistics 2012.

Akciğer kanserine sebep olan etiyolojik faktörler, sıklıkla genel tümör gelişiminin erken aşamasında kromozom 3p yerleşimli süpresör genin bozulmasına neden olur. Bunu takiben geç aşamada ise RAS aktivasyonu tabloya eklenir. Bunun dışında p53, RB, p16 gibi tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ve c-MYC, k-RAS, EGFR, HER2/neu gibi onkojenlerin aşırı aktivasyonu da akciğer karsinomları ile ilişkilidir. Buna rağmen şekil 1.3.de de gösterildiği gibi hala daha akciğer kanserlerinin büyük kısmında herhangi bir mutasyon bulunamamaktadır.



Şekil 1. 3. Akciğer kanserinde etkili genetik mutasyonlar

Riccio, P. , The New York Academy of Sciences, Advances in the treatment of lung cancer and patient classification, 2014.

1.3.3. Akciğer Karsinomu İçin Prekürsör Lezyonlar

Skuamöz displazi ve in-situ karsinom, skuamöz hücreli karsinomun; atipik adenomatöz hiperplazi, bronkoalveolar karsinomun; diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hiperplazi ise nöroendokrin tümörlerin öncül lezyonlarıdır.

Bazı akciğer karsinomları ise pulmoner skar zemininde ortaya çıkarlar ve skar karsinomu olarak isimlendirilirler. Bu tümörler histolojik olarak sıklıkla adenokarsinom tipindedir.

1.3.4. Akciğer Karsinomlarında Lokalizasyon

Bronkojenik karsinomlar sıklıkla akciğerin hilusundan kaynaklanırlar. Az sayıda primer akciğer karsinomu akciğerin periferindeki alveolar septal hücreler ve terminal bronşiyollerden kaynaklanır (Adenokarsinomlar ve özellikle bronkoalveolar karsinomlar). Akciğer karsinomu sıklıkla bronş mukozasından başlar, lümene ve akciğer parankimine doğru ilerler, zamanla plevral yüzeye ulaşabilir, plevral kavite ve perikarda girebilir. Pek çok olguda trakeal, peribronşiyal ve mediastinal lenf nodlarına yayılım izlenir. Bronş karsinomları erken evrede dahi yaygın tüm vücut yayılımı yapma eğiliminde olan tümörlerdir.

Akciğer karsinomlarında ilk metastaz bölgesel lenf nodlarına, ardından en sık uzak metastaz adrenal bezlere (Akciğer karsinomu olgularının %50'sinden fazlasında saptanır), sonrasında sıra ile karaciğer (%30-50), beyin (%20), kemik (%20) dokularına olmaktadır.

1.3.5. Akciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması

Dünya sağlık örgütünün 2015 yılında yayımladığı Akciğer Tümörlerinin sınıflandırılması, bu alandaki en güncel kaynaktır ve 2004 yılında yayımladığı bir önceki sınıflandırmadan çok büyük farklılıklar göstermektedir. Bu değişikliklerin en önemlileri;

- 1) Artık sınıflandırmada immünohistokimyasal yöntemlerin kullanılması,
- 2) İleri evre akciğer kanseri hastaları için, moleküler testlerin tedaviyle bütünleşimini sağlayacak olan yeni genetik çalışmaların sınıflandırmaya dâhil edilmesi,
- 3) Küçük biyopsiler ve sitolojik sınıflandırma için 2011 yılında Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification'ın yaptığına benzer bir sınıflandırma,
- 4) Akciğer adenokarsinomuna, Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification'ın önerdiği şekliyle yeni bir yaklaşım,
- 5) Büyük hücreli karsinom tanısını, sadece rezeke edilen tümörler ile kısıtlayarak, morfolojik veya immünohistokimyasal farklılaşma eksikliği nedeniyle önceden büyük hücreli karsinom olarak sınıflandırılan tümörlerin, farklı kategorilerdeki alt tiplerinin yeniden sınıflandırılması,
- 6) Skuamöz hücreli karsinomların keratinize, non-keratinize ve bazaloid alt tiplere yeniden sınıflandırılması ile birlikte non-keratinize tümörlerin immünohistokimyasal olarak skuamöz farklılaşma gösterdiğine dair kanıt gerekliliği,

- 7) Nöroendokrin tümörlerin tek bir kategori altında toplanması,
 - 8) NUT karsinoma'nın dâhil edilmesi,
 - 9) Sklerozan hemanjiyoma terminolojisinin, sklerozan pnömositoma olarak değiştirilmesi,
 - 10) Hamartoma terminolojisinin pulmoner hamartoma olarak değiştirilmesi,
 - 11) İçerisinde lenfanjiyoleiomyomatozis, PEComa-iyi huylu (Bir varyant olarak şeffaf hücreli tipi ile birlikte), PEComa-kötü huylu tümörlerin bulunduğu PEComatözler grubunun yaratılması,
 - 12) EWSR1-CREB1 translokasyonunu içeren pulmoner miksoid sarkoma'nın tanımlanması ve sunulması,
 - 13) EWSR1 geninin yeniden düzenlenmesiyle ortaya çıkan myoepitelyoma ve myoepitelyal karsinoma antitelerinin eklenmesi,
 - 14) Epiteloid hemanjiyoendoteliyomaların tanısında WWTR1-CAMTA1 füzyonunun kullanışlılığının tanınması,
 - 15) Erdheim-Chester hastalığının lenfoproliferatif bir hastalık olarak eklenmesi
 - 16) Germ hücreli tümörler, intrapulmoner timoma, melanoma ve menenjiyoma gibi ektopik orijinli tümörlerin gruplandırılmasını içermektedir(2).
- Akciğer kanserinin tanısı için yeni kıstas, 2015 WHO sınıflandırmasında küçük biyopsiler ve sitoloji olarak önerilmiştir. Bu kılavuzlar, akciğer kanseri hastalarının 2/3'ü ileri evrede tanı aldıklarından dolayı ve tanıları genellikle küçük biyopsiler ve sitoloji örneklerine dayandığından dolayı son derece önemlidir(2).

Tablo 1. 1. WHO akciğer tümörlerinin sınıflandırılması

TABLE 1. 2015 WHO Classification of Lung Tumors^{a,b,c}		TABLE 1. (Continued)	
Histologic Type and Subtypes	ICDO Code	Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors		Papillomas	
Adenocarcinoma	8140/3	Squamous cell papilloma	8052/0
Lepidic adenocarcinoma ^e	8250/3 ^d	Exophytic	8052/0
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^d	Inverted	8053/0
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Glandular papilloma	8260/0
Micropapillary adenocarcinoma ^e	8265/3	Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Solid adenocarcinoma	8230/3	Adenomas	
Invasive mucinous adenocarcinoma ^e	8253/3 ^d	Sclerosing pneumocytoma ^e	8832/0
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^d	Alveolar adenoma	8251/0
Colloid adenocarcinoma	8480/3	Papillary adenoma	8260/0
Fetal adenocarcinoma	8333/3	Mucinous cystadenoma	8470/0
Enteric adenocarcinoma ^e	8144/3	Mucous gland adenoma	8480/0
Minimally invasive adenocarcinoma ^e		Mesenchymal tumors	
Nonmucinous	8256/3 ^d	Pulmonary hamartoma	8992/0 ^d
Mucinous	8257/3 ^d	Chondroma	9220/0
Preinvasive lesions		PEComatous tumors ^e	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^d	Lymphangiioleiomyomatosis	9174/1
Adenocarcinoma in situ ^e		PEComa, benign ^e	8714/0
Nonmucinous	8250/2 ^d	Clear cell tumor	8005/0
Mucinous	8253/2 ^d	PEComa, malignant ^e	8714/3
Squamous cell carcinoma	8070/3	Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1
Keratinizing squamous cell carcinoma ^e	8071/3	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma ^e	8072/3	Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Basaloid squamous cell carcinoma ^e	8083/3	Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Preinvasive lesion		Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2	Synovial sarcoma	9040/3
Neuroendocrine tumors		Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Small cell carcinoma	8041/3	Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation ^e	8842/3 ^d
Combined small cell carcinoma	8045/3	Myoepithelial tumors ^e	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelioma	8982/0
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelial carcinoma	8982/3
Carcinoid tumors		Lymphohistiocytic tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3	Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3	Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Preinvasive lesion		Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 ^d	Intravascular large B cell lymphoma ^e	9712/3
Large cell carcinoma	8012/3	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Sarcomatoid carcinomas		Tumors of ectopic origin	
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Germ cell tumors	
Spindle cell carcinoma	8032/3	Teratoma, mature	9080/0
Giant cell carcinoma	8031/3	Teratoma, immature	9080/1
Carcinosarcoma	8980/3	Intrapulmonary thymoma	8580/3
Pulmonary blastoma	8972/3	Melanoma	8270/3
Other and Unclassified carcinomas		Meningioma, NOS	9530/0
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3	Metastatic tumors	
NUT carcinoma ^e	8023/3 ^d		
Salivary gland-type tumors			
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3		
Adenoid cystic carcinoma	8200/3		
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3		
Pleomorphic adenoma	8940/0		

(Continued)

^aThe morphology codes are from the ICDO.² Behavior is coded /0 for benign tumors, /1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumors.

^bThe classification is modified from the previous WHO classification³ taking into account changes in our understanding of these lesions.

^cThis table is reproduced from the 2015 WHO Classification by Travis et al.¹

^dThese new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

^eNew terms changed or entities added since 2004 WHO Classification.³

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma, WHO, World Health Organization; ICDO International Classification of Diseases for Oncology.

Travis, W.D., et al., The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol, 2015. 10(9): p. 1243-60.

1.3.6. Akciğer Tümörleri ile İlgili Epidemiyolojik Bulgular

Primer akciğer kanseri dünyada her yıl 1,2 milyon insanın ölümüne sebep olarak insanlarda kanserden ölümün en sık sebebidir(3). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) bu vakaların %80'ini oluşturmaktadır(4, 5). Pnömonektomi veya lobektomi, mediastinal lenf nodu örneklemesi ile birlikte, erken evre KHOAK'ın altın standart tedavi yöntemidir(4, 6). Ancak maalesef birçok hasta tanı anında ileri evredir ve bundan dolayı cerrahi rezeksiyon için uygun aday değildir(4, 6). Dahası diğer komorbiditelerin yüksek insidansı, teknik olarak rezeksiyona uygun olan adayların da 2/3'ünün cerrahi için zayıf adaylar olmasıyla sonuçlanır(4, 7).

Küçük hücreli akciğer kanseri bütün pulmoner habasetler arasında yaklaşık %15 oranında görülen, yüksek dereceli bir nöroendokrin tümördür(8). Klinik olarak erken safhada hızlı metastaz yapması, agresif kemoradyoterapiye rağmen hızlı ilerlemesi ve kemoterapiye hızla direnç kazanması ile diğer tümörlerden ayrılır(8). Hastaların yaklaşık %70'i, tanı anında ileri evre olarak tanımlanan, bölgesel lenf nodlarının ve ipsilateral hemitoraksın ötesine yayılım göstermiş hastalık safhasındadır(9). Tedavi olmaksızın ortalama sağ kalım 2-4 ay arasında ve 5 yıllık sağ kalım oranı günümüz modern terapileriyle bile %5-10 arasındadır(10). Primer prognostik faktörler; hastalığın evresi, hastanın performans durumu ve terapinin başlangıcından nükse kadar geçen süredir(11).

Birçok kemoterapötik ajan küçük hücreli akciğer kanserine etkili olmakla birlikte, lokal hastalık için günümüz yaklaşımı sisplatin ve etoposid gibi iki ajanın birlikte uygulanmasını takiben göğüs kafesi ve kafatasına radyasyon uygulamalarını içermektedir(8). Tanı anında yaygın hastalık teşhisi konanlar ise tipik olarak yalnızca sistemik kemoterapi alırlar(12). Ancak kemoterapiye iyi cevap verenler için radyasyon tedavisi de potansiyel olarak faydalı olabilir(13). Hastalığın saldırgan doğası nedeniyle küçük hücreli akciğer kanserinin tedavi protokolünde cerrahinin yeri yoktur. Ancak bölgesel sınırlı hastalığı olan hastalar için dikkatli seçimi takiben cerrahi düşünülebilir(14).

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarının yaklaşık 2/3'ü tanı anında ileri evre hastalık teşhisi alırlar ve cerrahi için uygun olmazlar. Bu hasta grubunda prognoz oldukça kötü olup 5 yıllık sağ kalım oranı %15 civarındadır. Platinyum bazlı ikili kemoterapi, özellikle "epidermal growth faktör reseptör" duyarlı mutasyonları, "ekinoderm mikrotübül ile ilişkili protein-like 4 anaplastik lenfoma kinaz füzyon genleri" bulunan, ileri evre KHOAK olan hastalarda ilk tedavi seçeneğidir(15). İlerleme olmaksızın sağ kalım 3,6-4,8 ay arasında olup toplam sağ kalım 7,9-10,3 ay civarındadır(16, 17).

KHOAK'ın bölgesel kontrolü için kemoterapi dışında; irradyasyon, ¹²⁵I implantasyonu ve radyofrekans ablasyon/kemoterapi kombinasyonunu içeren çeşitli çalışmalar yapılmış olup bunların semptomları rahatlatıldığı ve tedaviye cevap oranını arttırdığı gösterilmiştir(18-20).

Mikrodalga ablasyon yöntemi yeni bir termal ablasyon yöntemi olup kardiyopulmoner fonksiyon bozuklukları ve/veya çeşitli eş zamanlı başka hastalıkları bulunan, cerrahi için uygun olmayan hasta grubunda, erken evre KHOAK için radikal cerrahiye alternatif bir tedavi yöntemidir(21-23).

KHOAK'ın perkütan termal ablasyonu hakkında, literatürde çok sayıda, tedavinin kısa dönem ve orta dönem sonuçlarını ortaya koyan prospektif ve retrospektif çalışma vardır(24-28). Bu çalışmalarda 2 yıllık sağ kalım oranları %92'ye ulaşmaktadır.

1.4. Tümör Tedavisinde Ablatif Terapiler

1.4.1. Non-termal Ablasyon

Non-termal ablasyon, tümör dokusunun içerisine, alkol veya asetik asit gibi tümörosidal ajanların perkütan enjeksiyonunu içermektedir(29). Hala daha seçilmiş bazı vakalarda kullanılmakla birlikte büyük oranda yerini termal ablasyon tekniklerine bırakmıştır(30).

Geri dönüşümsüz elektroporasyon (GDE), hedef bölgeye yüksek yoğunluklu elektrik sinyalleri uygulayarak, hücrelerin bütünlüğünde bozulma ve hücrelerde nekroza sebep olan diğer bir non-termal ablasyon yöntemidir. Geri dönüşümsüz elektroporasyonda termal etki bulunmadığından dolayı, tedavi bölgesindeki bağ dokusu etkilenmemekte, dolayısıyla GDE'nin vasküler ve duktal yapıları koruduğu düşünülmektedir (31). Klinik olarak başarılı bir kullanımı olmakla birlikte son yıllarda yayınlarda ortaya çıkan yetersizlik nedeniyle, hala daha teknik erken aşamalarındadır. Ancak çalışmalar hâlihazırda yolunda olup kullanımı için daha çok kanıta gereklilik vardır (32, 33).

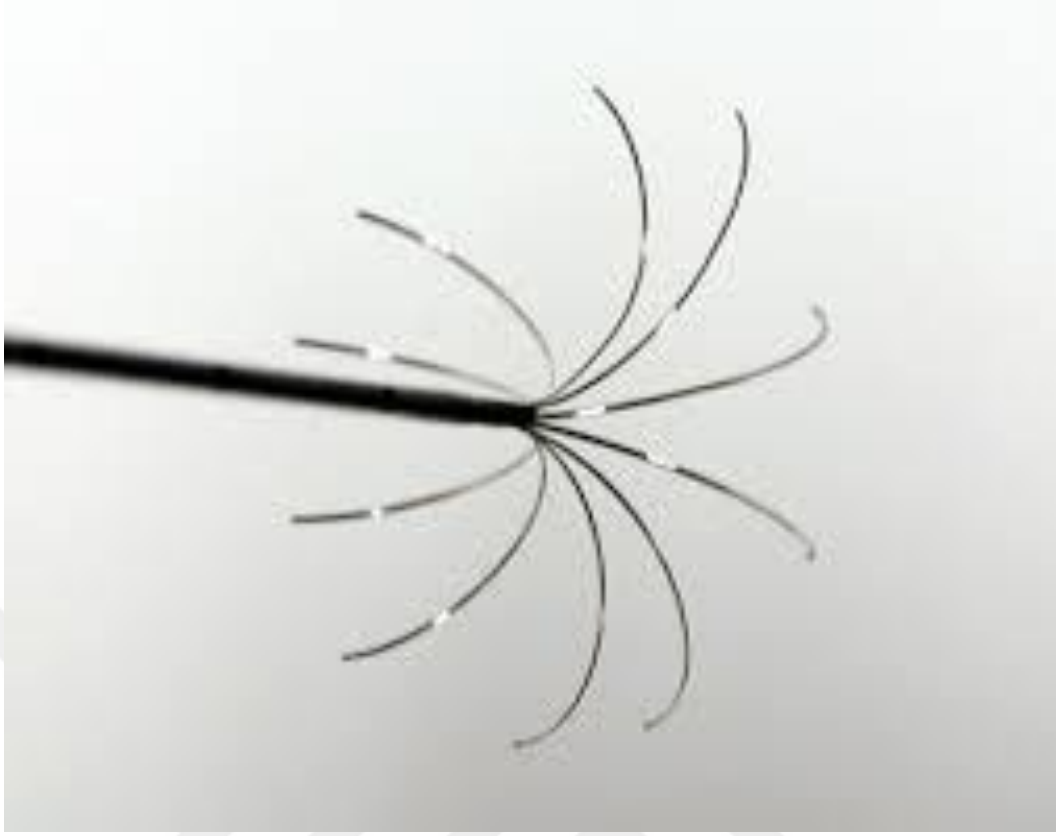
1.4.2. Termal Ablasyon

Termal ablasyonun temel prensibi hedef dokunun ısıtılarak veya soğutularak tahrip edilmesidir.

Isıl ablasyonun temel prensibi tümör hücrelerinin termal hasarına ve koagülasyon nekrozuna dayanır. Yaklaşık 4-6 dakikada 50-55 °C ile geri dönüşümsüz tümör hücresi hasarı ve 60-100 °C ile hızla gelişen koagülasyon ve hücrel parçalanma ortaya çıkarak gerekli termal hasar sağlanır. Dokunun ısıtılması, radyofrekans ve mikrodalga ablasyonda olduğu gibi çoğunlukla iğne aplikatörlerin, perkütan yolla hedef dokuya ilerletilmesiyle sağlanır(29). Radyofrekans ablasyonun etki mekanizması, elektrik akımının dokudan geçirilerek dokunun ısıtılması esasına dayanırken; mikrodalga ablasyon, dalgalı elektromanyetik alan üreterek hedef dokudaki su moleküllerinin birbirine sürtünerek ısınmasına sebep olur ve dokuyu da bu yolla ısıtması prensibiyle etkili olur.



Şekil 1. 4. Çeşitli termal ablasyon antenleri



Şekil 1. 5. Termal ablasyon iğnesi

RF aplikatör, hedef dokuya ilerletildikten sonra ucundaki daha ince iğneler açılarak kitleyi homojen bir şekilde sarar, daha etkili ve homojen bir ablasyon sağlanır.

a) Radyofrekans Ablasyon (RFA)

Perkütan radyofrekans ablasyon, görüntüleme eşliğinde solid tümörlerin tedavisinde kullanılan minimal invazif bir tedavi yöntemidir(34). Ablasyon teknikleri arasındaki en eski ve bununla uğraşan hekimler arasında en çok tercih edilen yöntemdir(29). 2000 yılında Dupuy ve arkadaşları, perkütan RF ablasyon işlemini akciğer kanserinin tedavisinde ilk defa kullandığından beri kullanımı giderek artmış ve cerrahi için uygun olmayan primer ve sekonder akciğer tümörü hastalarının tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmıştır(35). 2010 yılından sonra dünya genelinde, torasik kanserlerin tedavisinde prosedür sayısının bir yılda 150.000'i aştığı tahmin edilmektedir(36). RF ablasyonun avantajı mortalite ve morbiditeyi düşürmesinin yanında tümörü çevreleyen sağlıklı akciğer parankimini koruduğu için pulmoner fonksiyonları korumasıdır(37, 38). Kısıtlı akciğer rezervi olan, çok odaklı veya iki taraflı metastatik hastalığı olan hastalarda çok kullanışlıdır. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapıldığından dolayı eş zamanlı ağır hastalıkları olan veya cerrahi istemeyen hastaların, torakotomiden kaçınabilmesini

sağlar(34). Prosedürün tekrarlanabilir olması çok büyük bir avantajdır(39). Hastaların ayakta tedavisinin tamamlanması veya çok az hastanede kalış süresi gerektirmesi ise diğer bir faydasıdır(40). Bununla beraber görece olarak küçük ablasyon alanı yaratması bu tekniğin uygulanabildiği tümörleri kısıtlamakta veya genellikle çok sayıda problara veya problemlerin yeniden pozisyonlandırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır(29). Ancak bu durum aynı zamanda güvenlik profili ve öngörülebilirlik açısından iyi bir durumdur. Dezavantajı ise daha uzun süren tedavi süresine gereklilik duyulmasıdır(41, 42).



Şekil 1.6. Radyofrekans ablasyon cihazı.

b) Mikrodalga Ablasyon (MDA)

Bütün termal ablasyon metotları arasında en sık kullanılan RF ablasyon olmakla birlikte MD ablasyonun da kendine has avantajları vardır(43). Mikrodalga ablasyon tekniğinin temel prensibi tümör dokusundaki su hücrelerinin çok yüksek frekanslar aracılığıyla titreşimini sağlayarak dokuyu ısıtmak ve tahrip etmektir. Havalanmış akciğerin daha düşük geçirgenliği ve iletkenliği MD ablasyonun, karaciğer ve böbrek gibi katı organlara göre akciğerde daha derin nüfuzuna imkân tanır(43). Klinik öncesi çalışmalar, MD ablasyonun, RF ablasyon tekniğine göre, akciğerde daha büyük bir hacmi ısıtabildiğini göstermiştir(28, 44, 45). Ancak bu durum tecrübesi zayıf uygulayıcılar için daha düşük tahmin edilebilirlik, öngörülebilirlik ve güvenlik profili sonucunu doğurur. MD ablasyonun diğer bir önemli avantajı, MD tarafından yaratılan daha yüksek ısı farkının tümör sınırlarında daha iyi bir pasif ısınma yaratabilir olmasıdır(43). Çeşitli gruplar, Tablo 1.2.de de gösterildiği gibi, MD ablasyonu, primer ve metastatik akciğer kanseri hastalarının tedavisinde başarıyla uygulamıştır(43).

Tablo 1. 2. Literatürde MD ablasyon ile ilgili çalışmaların teknik özellikleri ve sonuçları

Authors	No. of patients	Tumor size (cm)	Image guidance	Microwave frequency (MHz)	Output power (W)	Follow-up period (month)	Complete ablation (%)	Local treatment response (%)	Survival rate		
									1	2	3 years
He et al. [5]	12	2.0–6.0	Ultrasound	2,450	100	20 (6–40)	56.3 %	100 %	N/A	N/A	N/A
Lu et al. [6]	69	2.2 (0.8–5.5)	CT	915	60	36	N/A	78.3 %	66.7 %	44.9 %	24.6 %
Little et al. [7]	23	1.9 (0.8–5.7)	CT	2,450	180	7.3 (3–19)	N/A	88 %	N/A	N/A	N/A
Carrafiello et al. [8]	16	3.8 (2.8–4.7)	CT	915	45	1–18	94.1 %	N/A	N/A	N/A	N/A
Liu et al. [9]	15	2.4 (0.8–4.0)	CT	2,450	180	12 (6–18)	56 %	69 %	N/A	N/A	N/A
Wolf et al. [10]	50	3.5±1.6	CT	915	60	10	N/A	67±10 %	65 %	55 %	45 %
Belfiore et al. [11]	56	3.0±0.9	CT	N/A	55	3–36	N/A	100 %	69 %	54 %	49 %
Feng et al. [12]	20	3.7 (2.0–4.6)	CT	2,450	65	12.4 (3–24)	57.1 %	100 %	40 %	10 %	N/A

CT computed tomography, N/A not available

Cao, X.-l. and P. Liang, Microwave Ablation in Other Tumors (Lung, Breast, and Bone). 2015: p. 273-280.

Bu çalışmalarda, akciğer tümörlerinde tam nekroz oranı %56,25 – %94,12 arasında bulunmuştur(21, 22, 46-51).

Bu çalışmalarda, MD ablasyon prosedürleri için bilgisayarlı tomografi temel görüntüleme aracıydı. Ultrasonografi yalnızca akciğerin periferinde lokalize olup demonstre edilebilen tümörler için kullanıldı. Akciğer tümörlerinin MD ablasyon ile tedavi edilmesinde, RF ablasyonda da kullanıldığı gibi, genellikle bilinçli sedasyon ve lokal anestezi kullanılmaktadır. Genellikle 14-16 G iğneler tercih edilmektedir. Problar tümör

boyutuna bağı olarak tek tek veya bir arada kullanılabilir. 2 cm'den küçük tümörler, tümörün merkezine yerleştirilen tek bir anten ile tedavi edilebilmektedir. 2 cm'den büyük tümörler, ablasyon sınırlarının tümörün tamamını kapsaması amacıyla yine tümör boyutuna ve şekline bağı olarak iki veya üç farklı bölgeden tümöre girilerek tedavi edilebilir(22). Tümör çevresindeki ablasyon sınırı tercihen 10 mm olmakla birlikte en az 5 mm çap ile oluşturulmalıdır.

Mikrodalga ablasyondan sonra hastalar potansiyel komplikasyonlar açısından izlenmeli ve BT, kontrastlı BT veya PET-BT ile takip edilmelidir. BT oldukça yaygın kullanımda olup görüntüleme genellikle 0,1,3,6,9,12. aylar ve sonrasında her 3-4 ayda bir yapılmaktadır. En sık komplikasyon pnömotoraks olup sıklığı %6,25 - %63 arasındadır(21, 22, 46-51). MD ablasyonu takiben diğ er sık karşılaşılan komplikasyonlar; göğüs ağrısı, hemoptizi, deri yanıkları, ateş, plevral efüzyon, pulmonit gibi çok ciddi olmayan komplikasyonlardır.

Akciğ er tümörlerinin tedavisinde, MD ablasyon tedavisinin avantajları; güvenli, daha etkili, minimal invazif, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli ve geleneksel pnömonektomi ile kıyaslandığında hastanede kalış süresinin anlamlı olarak daha düşük olmasıdır.



Şekil 1.7. Mikrodalga ablasyon cihazı.

2. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma ile Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bölümü'nde gerçekleştirilmiş olan, akciğer kanserlerinin RF ve MD ablasyon ile tedavilerinin, çeşitli parametreler vasıtasıyla tedavi etkinliğini, bu yöntemlerin yan etki profilini belirlemeyi ve her iki modaliteyi de bu açılardan birbirleriyle karşılaştırmayı planladık. Bunu belirlemek amacıyla uygun takip süresi içerisinde; toplam sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ve bölgesel nüks oranlarını, uygun istatistiksel testler ile SPSS programı vasıtasıyla değerlendirip karşılaştırdık. İşlem sonrasında ortaya çıkan komplikasyonları da ayrıca inceledik.

RF ve MD ablasyon tedavileri, cerrahi yapılamayan ve kemoterapi uygulanamayan veya uygulansa da sonuç sağlanamayan hasta grubunda, RF ve MD ablasyon cihazlarının iğne aplikatörlerinin, bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi cihazı kılavuzluğunda, perkütan olarak hedef tümöre ilerletilmesi ve tümörün çeşitli voltaj değerleri ve sürelerde bir veya birkaç seansla yakılmasını içermektedir.

Prosedür öncesi hastalar klinik olarak değerlendirilmiş, anamnezi alınmış, laboratuvar testleri yapılmış ve prosedürün riskleri konusunda bilgilendirilmiştir. Hastalar bir gece önceden aç bırakılmıştır. Hiçbir hastamıza ultrasonografi eşliğinde akciğer ablasyonu yapılamamış olup hastanın bilgisayarlı tomografi odasına getirilmesini takiben kılavuz görüntüler alınmış ve toraks taraması yapılmıştır. Lezyonun tespit edilmesinin ardından tomografi cihazındaki yatay lazer ışığından ve hasta üzerine yerleştirdiğimiz dikey metal işaretleyicilerden faydalanılarak giriş yapacağımız nokta bir kalem yardımıyla çizilmiştir. İlgili alanın sterilizasyonunu takiben işaretlediğimiz bölgeye genellikle 10 - 20 cc prilokain kullanılarak ekstraplevral alana kadar ulaşacak şekilde lokal anestezi yapılmıştır. Enjektörün iğnesi işaretlediğimiz noktada bırakılarak, ablasyon cihazının aplikatörü için uygun hattı belirlemek amacıyla hasta ikinci bir kez taranmıştır. Ardından bisturi yardımıyla yaklaşık 2 mm'lik derin bir kesi açılmış ve aplikatör bu noktadan yerleştirilmiştir. Bunu takiben aplikatör öncelikle ekstraplevral alana kadar tekrarlayan görüntülemeler eşliğinde ablasyon yapılacak olan lezyon hedeflenilerek ilerletilmiştir. Plevral yüzeye ulaşılmasının ardından son kez yapılan yeniden pozisyonlandırma ile aplikatör ve hedef lezyonun aynı hat üzerinde olduğundan emin olunduktan sonra genellikle tek hamle ile lezyonun içine girilmiş ve sonrasında alınan kontrol görüntü ile lezyonun içinde olduğuna emin olunduktan sonra yakma işlemine başlanmıştır.

Bu çalışma retrospektif olduğundan dolayı ve her hastanın tümör ablasyonu ile ilgili yakma enerjisi ve yakma süresi kayıtları olmadığından dolayı sağlıklı ısı, enerji ve süre verileri elde olunamadı. Ancak RF ablasyon uygulamaları Rita Model 1500X RF Generali ve Anjiodynamics Intelliflow Pump cihazı ve pompası kullanılarak, 15 veya 25 cm'lik Starbust Talon veya 25 cm'lik Starbust Semiflex aplikatörleri ile yaklaşık 90°C ısıya ulaşılarak, tümör boyutuna göre 4, 5 veya 9 dk süre ile; MD ablasyon ise SULIS V PMTA Generali ve Acculis LCS (Local Control Station) cihazı ve pompası kullanılarak, 14 veya 19 cm'lik Acculis PMTA System, Accu2i PMTA aplikatörleri ile genellikle 80 – 140 watt arasındaki enerjinin tümör boyutuna göre 2 – 4 dk süre ile yakılmasını kapsamaktadır.

Kasım 2008 tarihinden başlayarak Mayıs 2015 tarihine kadar geçen süre içerisinde, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde ve diğer dış merkezlerde akciğer tümörü tanısı konup, ardından Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Girişimsel Radyoloji bölümünde, RF veya MD ablasyon ile tedavi ettiğimiz toplam 26 hastanın, çeşitli dönemlerde toplam 87 seansta (Bir seferde yapılan toplam seans sayısı tümör boyutuna göre 1 ile 4 seans arasında değişmektedir) ablasyon tedavisi yapılmış toplam 40 tane primer ve metastatik akciğer tümörünü, tedaviyi takiben geçen ilgili takip süresi içerisinde bahsedilen parametreler dahilinde retrospektif olarak inceledik.

İstatistiksel değerlendirme öncesi minimum örneklem büyüklüğünü tespit etmek amacıyla, bu konuda literatürdeki en büyük örneklem büyüklüğüne sahip çalışma (*Huang et al.*) gözönüne alınmış ve %95 güvenlik seviyesi (Confidence level), %15'lik güvenlik aralığı (Confidence interval) ile bu sayı 37 tümör olarak belirlenmiştir.

Ardından seçilen örnek grubunun yaş, cinsiyet ve uygulanan tedavi yöntemleri arasında farklılık olup olmadığını anlamak ve çalışmanın daha homojen olmasını sağlamak için, Independent Samples Test, Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test ve Ki-Kare hesaplamaları kullanılarak analizler yapılmıştır.

2.1. Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Homojen Olarak Dağılıp Dağılmadığını Tespit Etmek Amacıyla Yapılan Analizler

2.1.1. Hastaların Yaş Dağılımı ile İlgili İstatistikler.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastaların yaşları 23-77 ($58,78 \pm 11,24$) yaş arasında olup istatistiksel olarak homojen bir dağılım bir göstermektedir.

Tablo 2. 1. Hastalarımızın yaş dağılımı ile ilgili istatistiksel parametreler.

N	Geçerli	40
	Kayıp	0
Ortalama		58,78
Ortalamanın Std. Hatası		1,777
Medyan		59,00
Mode		59
Std. Deviasyon		11,240
Varyans		126,333
<u>Skewness</u>		<u>-1,199</u>
Std. Error of Skewness		,374
<u>Kurtosis</u>		<u>2,896</u>
Std. Error of Kurtosis		,733
Range		54
Minimum		23
Maksimum		77
Yüzdelere	25	54,00
	50	59,00
	75	65,75

2.1.2. Hastaların Cinsiyet - Tümör Sayıları ile İlgili İstatistikler.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastaların 6 tanesi kadın, 20 tanesi erkek idi. Ancak kadın hastalarımızdan bir tanesinin 3 farklı akciğer tümörüne ve erkek hastalarımızdan bir tanesinin 4, bir tanesinin 3 ve yedi tanesinin 2 farklı akciğer tümörüne çeşitli zamanlarda ablasyon tedavileri yapılmış olup aşağıdaki tabloda da gösterildiği gibi toplamda kadın hastalarımızın 8 (%20), erkek hastalarımızın 32 (%80) akciğer tümörü, RF ve MD ablasyon yöntemleri ile tedavi edildi.

Tablo 2. 2. Kadın ve erkek hasta sayıları

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Kadın	8	20,0	20,0	20,0
Erkek	32	80,0	80,0	100,0
Toplam	40	100,0	100,0	

Hasta Cinsiyet

N	Std. Deviasyon	Varyans
40	,405	,164

Kadın ve erkek hastaların sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

2.1.3. Hastaların Yaş – Cinsiyet Dağılımı ile İlgili İstatistikleri.

Kadın ve erkek hastaların yaşları, cinsiyet gruplarına homojen dağılmakta olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 2. 3. Kadın ve erkek hastaların yaşlarına göre cinsiyet gruplarına dağılımı

	Cinsiyet	N	Ortalama	Std. Deviasyon	Std. Hata Ortalama
Yaş	Kadın	8	52,63	12,141	4,293
	Erkek	32	60,31	10,651	1,883

Bağımsız Örneklem Testi

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
Yaş	Equal variances assumed	,012	,915	-1,778	38	,083	-7,688	4,325	-16,443 - 1,068
	Equal variances not assumed			-1,640	9,870	,132	-7,688	4,687	-18,150 - 2,775

2.1.4. Hastaların Yaş – Uygulanan Tedavi Modalitesi ile İlgili İstatistikleri

Bütün hastaların yaşları tedavi modalitelerine homojen dağılmakta olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 2. 4. Hasta yaşlarının modalitelere dağılımı

Modalite		N	Ortalama	Std. Deviasyon	Std. Hata Ortalama
Yaş	Radyofrekans	26	60,27	8,028	1,574
	Mikrodalga	14	56,00	15,566	4,160

Bağımsız Örneklem Testi

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Yaş	Equal variances assumed	3,258	,079	1,151	38	,257	4,269	3,711	-3,242	11,781
	Equal variances not assumed			,960	16,811	,351	4,269	4,448	-5,124	13,662

2.1.5. Hastaların Cinsiyet – Uygulanan Tedavi Modalitesi ile İlgili İstatistikleri

Gerçekleştirilen toplam 40 ablasyon işleminden 14 tanesi MD ablasyon 26 tanesi RF ablasyon işlemi olup cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 2.5. de gösterildiği gibidir.

Tablo 2. 5. Hasta cinsiyetlerinin modalitelere dağılımı

		Hasta Cinsiyet		Toplam
		Kadın	Erkek	
Modalite	Radyofrekans	3	23	26
	Mikrodalga	5	9	14
Toplam		8	32	40

RF ve MD ablasyon yöntemlerinin kadın ve erkek hastalara homojen olarak uygulanıp uygulanmadığını anlamak için iki yönlü iki örneklem Kolmogorov-Smirnov testi yapılmış olup sonuçlar Tablo 2.6. da gösterilmiştir.

Tablo 2. 6. Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test Sıklıklar

	Cinsiyet	N
Modalite	Kadın	8
	Erkek	32
	Toplam	40

Test İstatistikleri

		Modalite
En Uç Farklılıklar	Mutlak	,344
	Pozitif	,344
	Negatif	,000
Kolmogorov-Smirnov Z		,870
Asymp. Sig. (2-tailed)		,436

Kadın ve erkek cinsiyetlerine uygulanan RF ve MD ablasyon tedavi modaliteleri iki yönlü olarak test edilmiş ve homojen dağıldığı anlaşılmış olup iki grup arasında RF /MD ablasyon uygulamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Oransal olarak erkek hastalara daha çok RF ablasyon kadın hastalara ise daha çok MD ablasyon yapılmış gözükmeyle birlikte istatistiksel olarak her iki grup arasında farklılık saptanmamış olup her iki ablasyon yöntemi de her iki cinsiyete homojen olarak uygulanmıştır.

2.2. Tümör Karakteristikleri ile İlgili İstatistikler

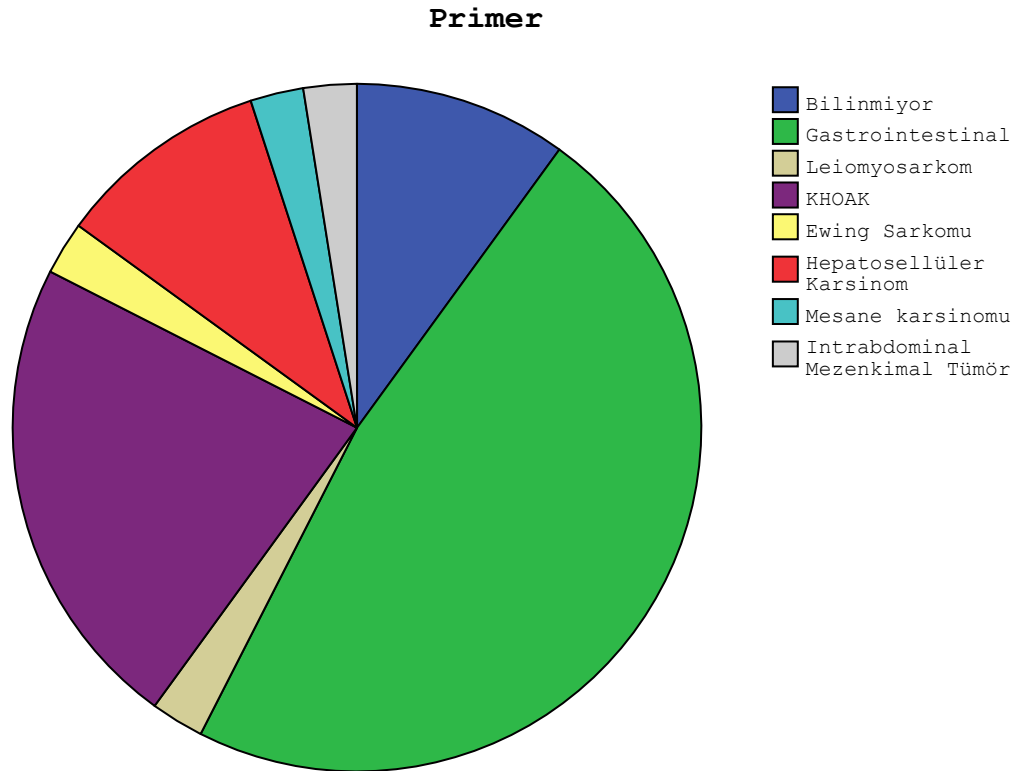
2.2.1. Tedavi Uygulanan Tümörlerin Histolojik Kökeni.

Ablasyon yapılan tümörlerin 6 tanesi primer akciğer kanseri, kalan 34 tanesi ise, büyük çoğunluğu gastrointestinal kökenli olmak üzere çeşitli metastazlara ait idi. 34 metastazdan 4 tanesinin primeri bilinmemekte olup 3 tanesi daha önce sol akciğerde gelişen KHOAK'ı takiben yapılan sol lobektomi sonrasında, sağ akciğerde gelişen metastazlara ait idi. 19 tanesi kolon ve rektum kanserlerine ait metastazlardan oluşmaktaydı. Kalanlardan 4 tanesi hepatosellüler karsinom, 1 tanesi pelvik

leiomyosarkom, 1 tanesi ewing sarkomu, 1 tanesi mesane karsinomu ve sonuncusu ise intrabdominal mezenkimal tümör metastazına ait kitlelerdi (Şekil 2.1).

Tablo 2. 7. Ablasyon uygulanan tümörlerin histolojik kökenleri.

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde
Bilinmiyor	4	10,0	10,0
Gastrointestinal	19	47,5	47,5
Leiomyosarkom	1	2,5	2,5
KHOAK	9	22,5	22,5
Ewing Sarkomu	1	2,5	2,5
Hepatosellüler Karsinom	4	10,0	10,0
Mesane karsinomu	1	2,5	2,5
İntrabdominal Mezenkimal Tümör	1	2,5	2,5
Toplam	40	100,0	100,0



Şekil 2. 1. Ablasyon uygulanan tümörlerin histopatolojik kökenlerinin dağılımı

2.2.2. Tümörlerin Sayı, Boyut ve Dağılımı ile İlgili İstatistikler.

Ablasyon uygulanan 40 tümörün boyutları 5 mm ile 45 mm ($16,25 \pm 10,65$ mm) arasında değişmekte olup bunlardan 20 tanesi sol akciğer 20 tanesi sağ akciğerdeydi.

Tablo 2. 8. Tümör lokasyonu.

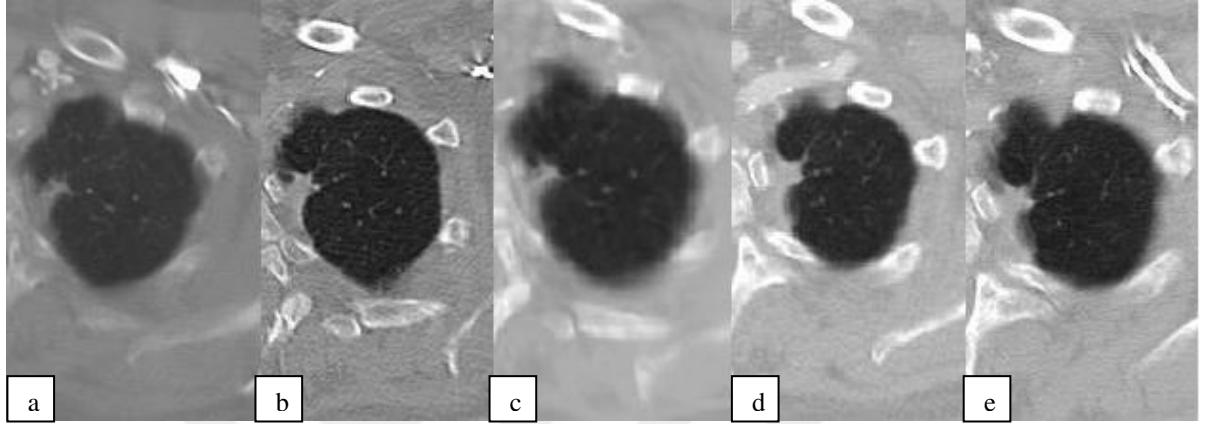
	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Sol	20	50,0	50,0	50,0
Sağ	20	50,0	50,0	100,0
Toplam	40	100,0	100,0	

Tablo 2. 9. Tümörlerin sayı, boyut ve dağılım istatistikleri.

	Tümör Boyutu (mm)
1	7
2	14
3	15
4	30
5	15
6	20
7	15
8	10
9	15
10	20
11	15
12	15
13	5
14	5
15	15
16	25
17	35
18	10
19	35
20	30
21	30
22	40
23	5
24	5
25	5
26	5
27	10
28	9
29	45
30	30
31	10
32	8
33	10
34	5
35	5
36	15
37	12
38	15
39	20
40	15
N	40
Ortalama	16,25
Medyan	15,00
Minimum	5
Maksimum	45
Aralık	40
Std. Deviasyon	10,648
Kurtosis	,359
Skewness	1,053

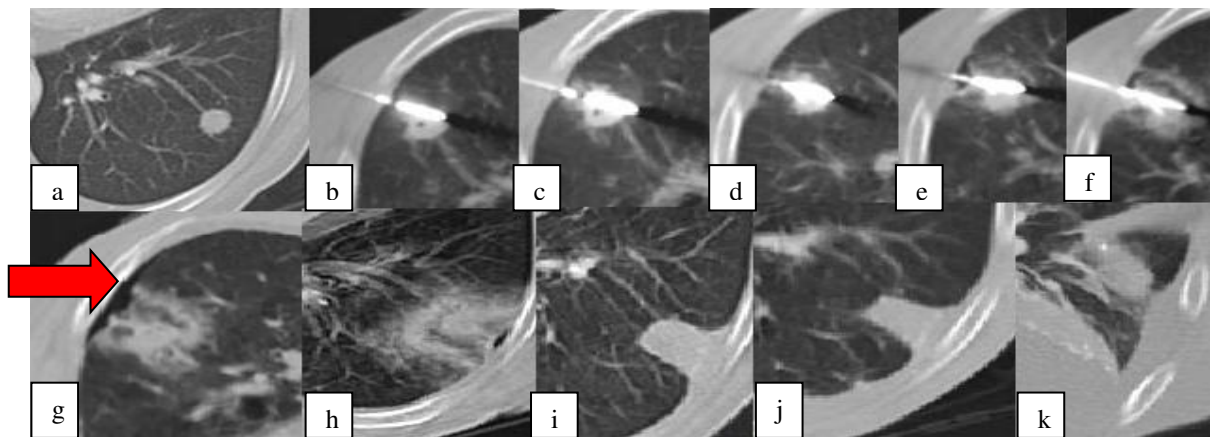
2.3. Lezyonun Tespit Edilmesi, Prosedür Örnekleri ve Takip Sonuçları.

1) Serimizin ilk hastası olan 75 yaşında erkek hastanın bilinen kolon kanseri olup hastanın sol akciğer apeksi düzeyindeki metastaz ile uyumlu lezyonuna Kasım 2008 tarihinde RF ablasyon yapılmış ve işlem esnasında komplikasyon olmamıştır. Hasta Şubat 2014 tarihinde kaybedilene kadar takip edilmiş ve bu süre zarfında nüks izlenmemiştir.



Şekil 2. 2. RF ablasyon sonrası sekel değişikliği. (a)-(e) 2009-2013 yılları arasında birer yıl arayla yapılan kontrollerde izlenen sol akciğer apeksindeki metastaza ait ablasyon sonrası sekel değişiklikler.

2) Serimizdeki tek mesane karsinomu olan 72 yaşındaki erkek hastanın sol akciğerinde izlenen metastatik lezyonuna 22 G RF anteni ile tek seans RF ablasyon yapılmış ve bu esnada Şekil 2.3 de gösterildiği üzere minimal pnömotoraks gelişmiştir. Ancak takiben herhangi bir girişime ihtiyaç duyulmamıştır. Şubat 2011'den itibaren 6 yıl boyunca izlenen hastada nüks saptanmamıştır.



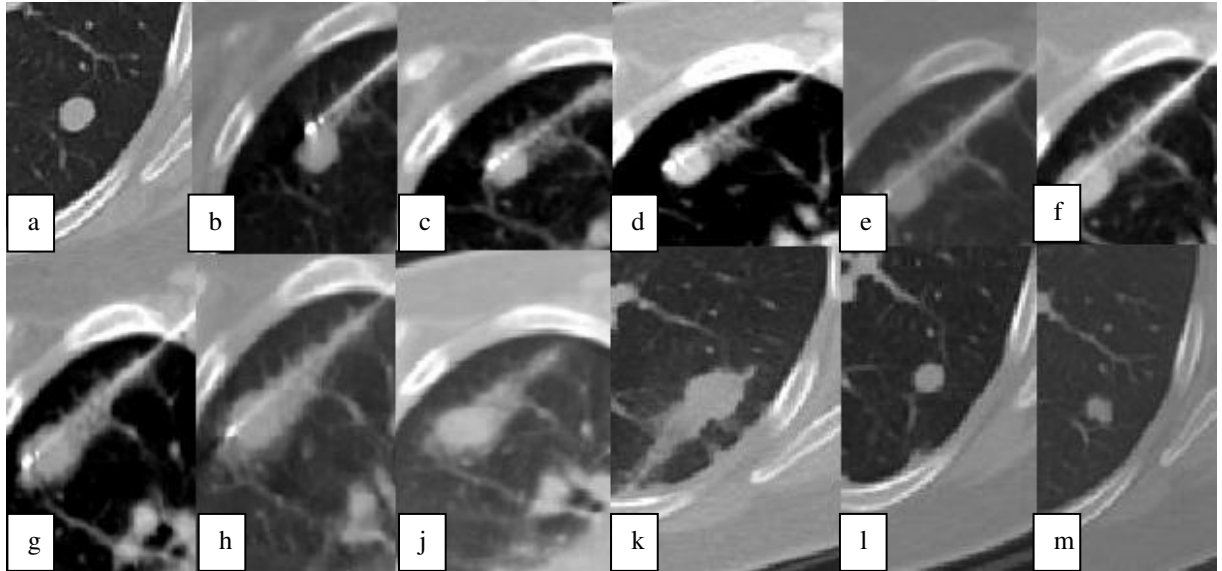
Şekil 2. 3. RF Ablasyon esnasında ortaya çıkan hafif pnömotoraks ve ablasyon zonları. (a)

Lezyonun sol akciğer alt lobda tespit edilmesi. (b) – (f) Ablasyon esnasında alınan kontrol görüntülerde giderek büyüyen ablasyon zonları. (g) İşlem sonrası kontrolde izlenen minimal pnömotoraks (h) 1. saat kontrolünde pnömotoraksın belirgin olarak azaldığı ve lezyonun ablasyon zonu içerisinde kaldığı izlenmekte.

(i) – (k) Ablasyon sonrası yıllık takiplerde izlenen sekel değişikliklerde herhangi bir değişiklik saptanmamakta.

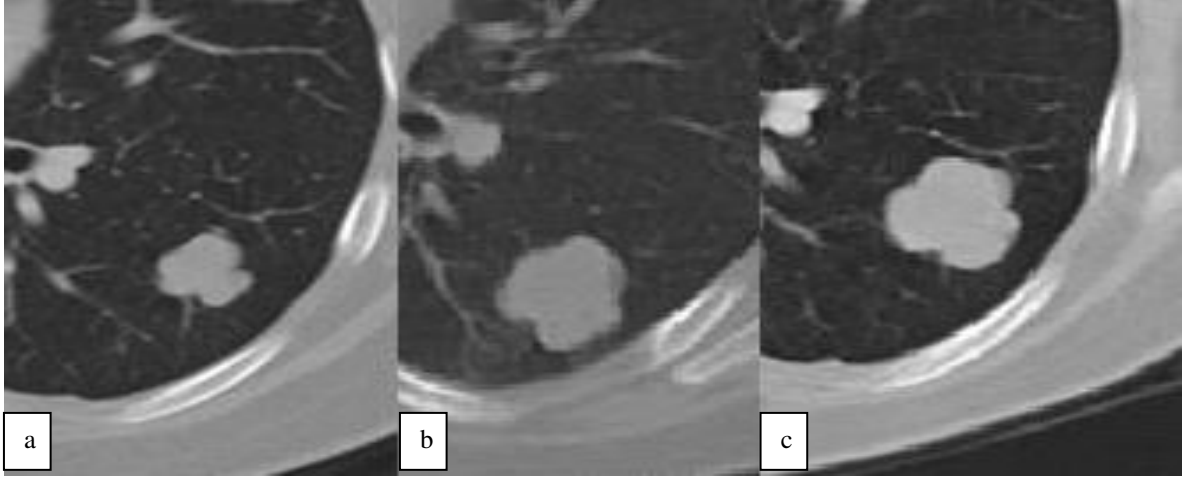
Ocak 2011 tarihinde lezyon tespit edildikten sonra Şubat 2011’de RF ablasyon yapılan hastanın Şekil 2.3 de üst sıradaki görüntüleri, RF ablasyon işlemi esnasındaki aşamaları, süre geçtikçe ortaya çıkan ablasyon zonlarını; aynı şekilde alt sıradaki görüntüler ise işlem sonrası ortaya çıkan minimal pnömotoraksı ve hastanın Aralık 2011 tarihine kadar olan takiplerinde ablasyon zonunda ortaya çıkan sekel değişiklikleri ve takiben bu değişikliklerin de zamanla gerilediğini göstermektedir.

3) 52 yaşında sigmoid kolon karsinomu ile takip edilen kadın hastanın sol akciğer alt lob süperior segmentte izlenen lezyonuna yönelik olarak, Temmuz 2011 tarihinde 22 G RF anteni ile yaklaşık 20 dk süren, tek seans ablasyon işlemi yapılmış ve işlem sonrası alınan kontrol görüntülerde kitle etrafında az miktarda kanama ve kalınlığı 1 cm’yi geçmeyen hafif pnömotoraks tespit edilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2. 4. Ablasyon zonları. (a) Lezyonun sol akciğer alt lobda tespit edilmesi. (b) – (g) Ablasyon esnasında alınan kontrol görüntülerde giderek büyüyen ablasyon zonları. (h) – (k) İşlem sonrası kontrolde izlenen minimal pnömotoraks ve lezyon çevresinde hafif hemoraji. (l) – (m) Ablasyon sonrası yıllık takiplerde izlenen sekel değişiklikler.

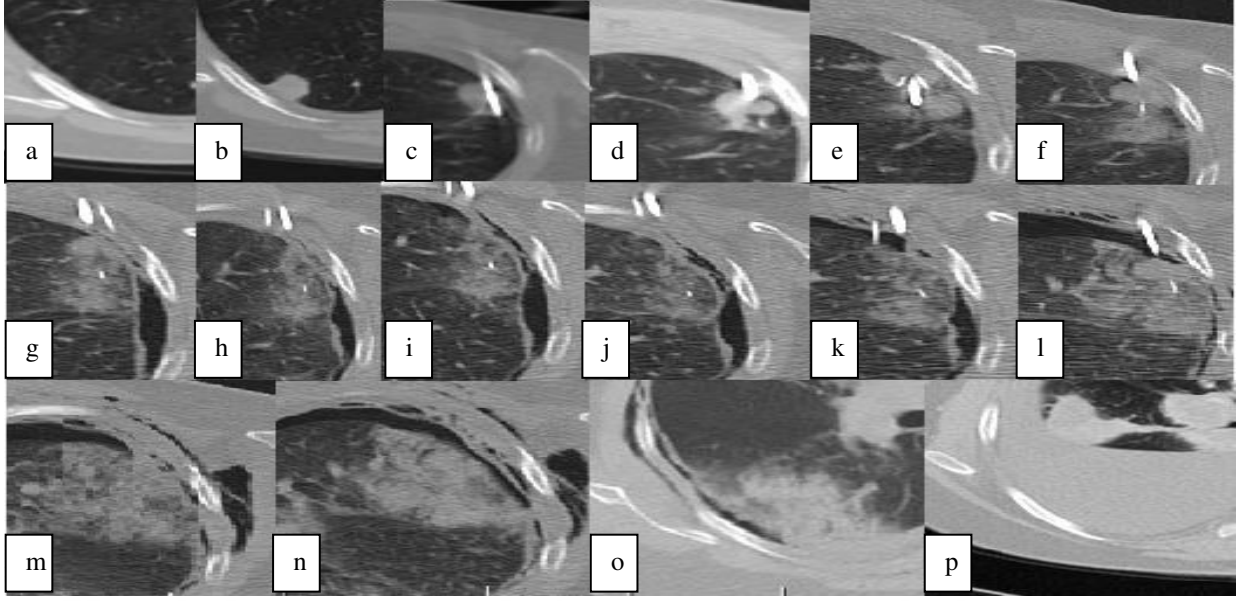
Lezyonun tespit edilmesi, ablasyonu ve Ocak 2012 tarihine kadar olan takipleri şekil 2.4. de gösterilmekte olup bu tarihe kadar nüks görülmeyen ve boyutları giderek küçülen sekel lezyonun, gerileme izlenen alanda, bu tarihten yaklaşık 1 yıl sonra, Şubat 2013 tarihinden itibaren tekrar büyümeye başladığı görülmüştür. Bu durum muhtemelen ablasyon yapılamayan küçük bir rezidü dokunun büyümesi neticesinde ortaya çıkmıştır.



Şekil 2. 5. Nüks örneği (a) – (c) Daha sonraki takiplerde ortaya çıkan ve giderek büyüyen nüks.

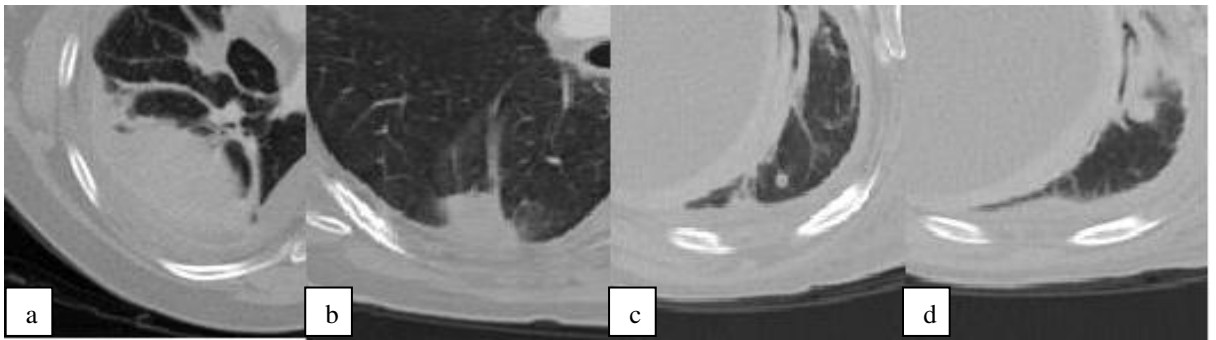
Şubat 2013 tarihinden itibaren Haziran 2013 tarihine kadar giderek büyüyen lezyon (Şekil 2.5.) cerrahi olarak çıkarılmış ve hastaya kemoterapi başlanmış olup bu tarihten sonra lezyon izlenmemekle birlikte takiben hastada ağır enfeksiyon ve kemoterapiye bağlı akciğer hasarı ile ilgili ağır komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.

4) Leiomyosarkom nedeniyle takip edilen 52 yaşında kadın hastanın Aralık 2010 yılında çekilen ilk toraks BT'sinde aktif infiltrasyon, kitle veya nodül izlenmedi. Ancak yaklaşık 8 ay sonra Ağustos 2011 tarihinde çekilen toraks BT'sinde, sağ akciğer alt lob süperior segmente, yaklaşık 14 mm çapında nodüler oluşum saptandı. Bunun üzerine hastaya 2 ay sonra Ekim 2011 tarihinde RF ablasyon uygulandı. Uygulama esnasında lezyonun belirlenmesi ve takiben yakılmasıyla ilgili aşamalar şekil 2.6. da izlenmektedir. En alt sırada sağ alt köşedeki resim(p) Ocak 2012 de yapılan ilk kontrol BT'si olup bu değerlendirmede ablasyon alanı komşuluğunda, yaklaşık 8 cm çapında plevral effüzyon ve atelektazi izlenmektedir. Bununla birlikte tariflenen sıvı içerisinde, en büyüğü inferior-posteriorda, yaklaşık 29 mm çapında, IVKM sonrası bir miktar kontrast madde tutulumu gösteren, bazılarının orta kesiminde nekroz da izlenen nodüler lezyonlar izlenmektedir. Bu nodüler lezyonların işlem sonrası ekilme sebebiyle ortaya çıkan plevral metastazlara ait olduğu düşünüldü.



Şekil 2. 6. Plevral tabanlı leiomyosarkom metastazı, minimal pnömotoraks, ekilme metastazı. (a) Aralık 2010’da herhangi bir lezyon yok. (b) Ağustos 2011 tarihinde aynı lokalizasyonda plevral tabanlı metastaz izlenmekte. (c) – (l) Ekim 2011 tarahinde yapılan RF ablasyon aşmaları ve lezyonu giderek daha fazla çevreleyen ablasyon zonları. (m) – (o) Kontrol görüntülerde izlenen minimal pnömotoraks. (p) Ocak 2012’deki kontrolünde ortaya çıkan plevral effüzyon, ablasyon traktı boyunca ve plevral giriş noktasında yeni ortaya çıkan metastazlar.

Hastanın Nisan 2012 tarihinde yapılan kontrolünde, Şekil 2.7. deki ilk resimde(a) de görüldüğü üzere gibi sağ hemitoraks alt zonda, plevral mesafede, boyutsal artış gösteren metastatik solid lezyon ve buna bağlı gelişmiş sağ hemitoraksta loküle ampiyem ve minimal plevral effüzyon izlenmektedir. Bununla beraber sağ hilus inferioru düzeyinde ortaya çıkan yeni metastatik lezyonlarda da boyutsal artış izlenmekte olup bunlara bağlı sağ akciğer alt lobunda tama yakın kapanma dikkati çekmektedir.



Şekil 2. 7. RF iğnesi hattında ve giriş yerinde ekilme tarzı metastaz. (a) – (c) Takip eden kontrollerde giderek artan ve büyüyen metastatik lezyonlar. (d) Sağ akciğer metastazlar, atelektazi ve tekrarlayan enfeksiyonlara sekonder tama yakın kaybedilmiş görünümde.

Hastanın Şekil 2.7. de sırasıyla Haziran 2012(b), Ekim 2012(c) ve Ocak 2013(d) tarihlerinde yapılan diğer kontrollerinde metastazların sayısı ve büyüklüğü de giderek artmış olup buna bağlı sağ akciğerin kaybedilmesini takiben Mart 2013 tarihinde hasta kaybedilmiştir.

3. BULGULAR

Hasta dosyalarından elde edilen veriler SPSS programına girilmiş ve kategorik veriler Ki-Kare testi ve Fisher's exact test ile değerlendirilmiş, devam eden kesintisiz veriler için ise t testi kullanılmıştır. Hipotezler iki yönlü olarak test edilmiş olup $\alpha=0,05$ kabul edilmiştir. Sağ kalım olasılıklarını hesaplamak için ise Kaplan-Meier metodu kullanılmıştır.

3.1. Modalitelere Göre Nüks Oranları

Ablasyon yaptığımız hastaların kontrol süreci içerisinde, bir önceki tetkik ile karşılaştırıldığında izlenen sekel alanında %10'dan fazla büyüme ve bu alanda kontrast tutulumu nüks için pozitif kabul edilmiştir. Bunun dışında merkezimizde PET-BT cihazı bulunmamakla birlikte, dış merkezde bu tetkiki yaptırarak getiren hastaların da ablasyon bölgesinde izlenen tutulum nüks açısından anlamlı kabul edilmiştir. Bu kriterlerle, akciğer tümörlerinin RF ve MD ablasyon ile tedavisini takiben, 01.03.2017 tarihi itibarıyla 9 tümörde (%23,07) nüks meydana gelmiş olup 30 tümörde nüks izlenmemiştir. Takip sürecinde 1 hasta hakkında yeterince bilgi olmadığından dolayı değerlendirme dışında bırakılmıştır. Toplam 25 RF ablasyon sonrasında 8 tümörde ve 14 MD ablasyon sonrasında 1 tümörde nüks izlenmekte olup Tablo 3.1. de gösterildiği üzere modalitelere göre nüks oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

MD ablasyon yapılan hasta grubu arasında gerçekleşen tek nüks, akciğerde üç adet metastazı bulunan hepatosellüler karsinom hastası 59 yaşında bir kadına ait idi. Sol akciğerdeki 5 mm ve 8 mm'lik iki metastazda da nüks olmamakla birlikte sağ akciğerdeki 10 mm'lik metastazda, 4. ay kontrolünde 13 mm'lik nüks ortaya çıktı. Bundan da yaklaşık 4 ay sonra hasta kaybedildi. RF ablasyon sonrası izlenen 8 nüksden 4 tanesi kolon kanseri, 2 tanesi primer akciğer kanseri, 1 tanesi leiomyosarkom ve sonuncusu da intrabdominal mezenkimal tümör metastazına ait lezyonların nükslerine ait idi.

Nüks izlenen tümörlerin ablasyon öncesi boyutları 5 mm – 35 mm arasında değişmekteydi. Ayrıca 35 mm'den büyük 40 mm ve 45 mm'lik iki tümörde de nüks izlenmedi. Ancak tümör boyutlarının 36 tanesinin 3 cm'den küçük olması, sadece 4 tümörün 3 cm'den büyük olması sebebiyle tümör boyutu ve nüks arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak hesaplamak sağlıklı olmayacağından dolayı tümör boyutu ve nüks arasındaki ilişkiyi anlamak adına hesaplama yapılmadı.

Tablo 3. 1. RF ve MD ablasyonu takiben nüks oranları.

Modalite * Nüks

		Nüks		Toplam
		Yok	Var	
Modalite	Radyofrekans	17	8	25
	Mikrodalga	13	1	14
Toplam		30	9	39

Ki-Kare testi

	Değer	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,124(b)	1	,077		
Continuity Correction(a)	1,880	1	,170		
Likelihood Ratio	3,588	1	,058		
Fisher's Exact Test				,119	,081
Linear-by-Linear Association	3,044	1	,081		
N of Valid Cases	39				

a Computed only for a 2x2 table

b 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,23.

3.2. Modalitelere Göre Komplikasyon Oranları.

Ablasyon işlemlerini takiben 8 hastada pnömotoraks, 2 hastada pulmoner hemoraji ve 1 hastada hemotoraks gelişti. Ancak yalnızca 3 pnömotoraksa ve 1 hemotoraksa girişim yapılma gereği duyulmuş olup toplam 4 majör komplikasyon izlendi. Ayrıca metastatik leiomyosarkom nedeniyle ablasyon yapılan hastanın takibi esnasında, ablasyon hattında ve giriş yapılan plevral yüzde ekilme tarzı metastazlar geliştiği saptandı. 8 pnömotoraksın 5 tanesi RF ablasyon esnasında, 3 tanesi de MD ablasyon esnasında gelişmiş olup diğer komplikasyonlar RF ablasyon işlemleri esnasında görüldü. MD ablasyon işlemlerini takiben ve sonrasında takip süreci içerisinde başka komplikasyon gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte komplikasyonlar modalitelere göre kıyaslandığında RF ve MD ablasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 3. 2. Ablasyon prosedürlerini takiben ortaya çıkan komplikasyonlar.

Modalite * Komplikasyon

		Komplikasyon					Toplam
		Yok	Pnömo toraks	Ekilme Tarzi Metastaz	Minimal pulmoner hemoraji	Hemot oraks	
Modalite	Radyofrekans	17	5	1	2	1	26
	Mikrodalga	11	3	0	0	0	14
Toplam		28	8	1	2	1	40

Ki-Kare Testi

	Değer	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,402(a)	4	,662
Likelihood Ratio	3,690	4	,450
Linear-by-Linear Association	1,905	1	,168
N of Valid Cases	40		

a 7 cells (70,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 35.

3.3. Tümörlerin Histolojik Tiplerine Göre Uygulanan Modaliteler ile İlgili Bulgular

26 RF ablasyon işleminin 20 tanesi metastazlara, 6 tanesi primer akciğer kanserine yönelik yapılmış olmakla birlikte 14 MD ablasyon işleminin tamamı metastazlara yönelik olarak yapılmıştır. Ki-kare analizi sonucu, tümör tiplerine uygulanan modaliteler istatistiksel olarak homojen dağılmakta olup tümör tiplerinin modalitelerin sağ kalım süresi ve komplikasyon oranlarına farklı etki etmeyeceği düşünülmektedir.

Tablo 3. 3. Tümör tiplerine göre ablasyon modaliteleri.

Modalite * Tümör Tipi

		Tümör Tipi		Toplam
		Metastaz	Primer	Metastaz
Modalite	Radyofrekans	20	6	26
	Mikrodalga	14	0	14
Toplam		34	6	40

Ki-Kare Testi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,801(b)	1	,051	,074	,060
Continuity Correction(a)	2,206	1	,137		
Likelihood Ratio	5,726	1	,017		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	3,706	1	,054		
N of Valid Cases	40				

a Computed only for a 2x2 table

b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,10.

3.4. Takip Süreleri ve Sağ Kalım Analizleri

3.4.1. Takip Süreleri ile İlgili İstatistikler

Toplam 26 hastaya uygulanan 40 tümör ablasyonu işlemi sonrasında yalnızca bir hasta takipten çıkarılmış olup sebebi hakkında yeterince veri toplanamamış olmasıdır. Geriye kalan 25 hastadan 8 tanesi çeşitli zamanlarda kaybedilmiş olup 17 hasta hâlihazırda takip altındadır.

Hastaların takip süresi Tablo 3.4 de gösterildiği üzere 3 ay ile 85 ay arasında olup medyan takip süresi 36,18±21,42 aydır.

Tablo 3. 4. Toplam takip süresi

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon
Takip Süresi (ay)	39	3,0	85,0	36,179	21,4174
N	39				

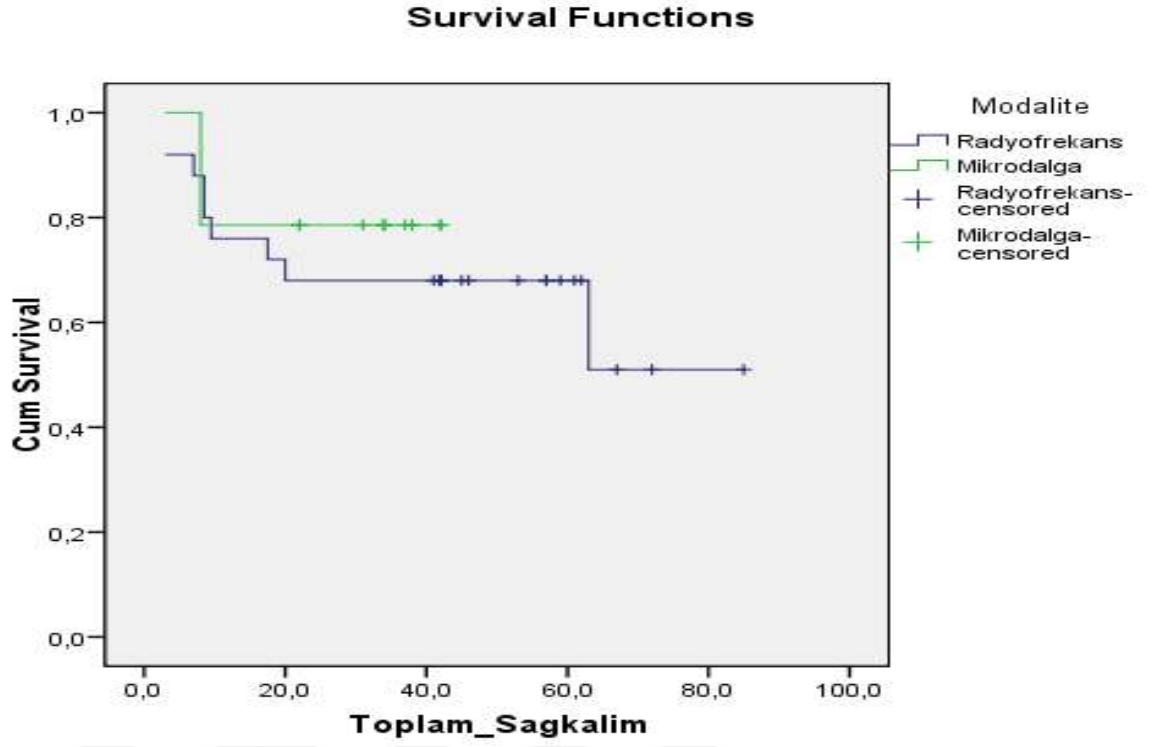
Takip süresi içerisindeki medyan hastalıksız takip süresi ise Tablo 3.5. de gösterildiği gibi $30.74 \pm 21,03$ aydır.

Tablo 3. 5. Hastalıksız takip süresi

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon
Hastalıksız sağ kalım	39	3,0	85,0	30,744	21,0288
N	39				

3.4.2. Toplam ve Hastalıksız Sağ Kalım Süreleri ile İlgili İstatistikler

Toplam sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ve bölgesel nüks oranı Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmış; ardından RF ablasyon ile MD ablasyon arasında sağ kalım ve bölgesel nüks oranı arasında fark olup olmadığı, Mantle-Cox, Breslow ve Tarone-Ware analizleriyle hesaplanmıştır. Her ne kadar oran olarak MD ablasyon ile daha iyi sonuçlar görsek de istatistiksel olarak RF ablasyon ile aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Toplam sağ kalım ile ilgili analizler Şekil 3.1 ve Tablo 3.6 da; hastalıksız sağ kalım ile ilgili analizler Şekil 3.2 ve Tablo 3.7 de gösterilmiştir.



Şekil 3. 3. Kaplan-Meier Metodu ile RF ve MD ablasyon sonrası toplam sağ kalım grafiği.

1-yıllık 2-yıllık ve 3-yıllık toplam sağ kalım oranları ise MD ablasyon için %98, %78 ve %78 olup RF ablasyon için %84, %67 ve %67 olarak hesaplanmıştır.

5 yıllık toplam sağ kalım RF ablasyon için %47'dir.

Tablo 3. 6. Modalitelerin toplam sağ kalıma etkisi

Means and Medians for Survival Time								
Modalite	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Radyofrekans	57,140	7,309	42,815	71,465	.	.	.	.
Mikrodalga	34,714	3,729	27,406	42,022	.	.	.	.
Overall	59,667	6,128	47,657	71,677	.	.	.	.

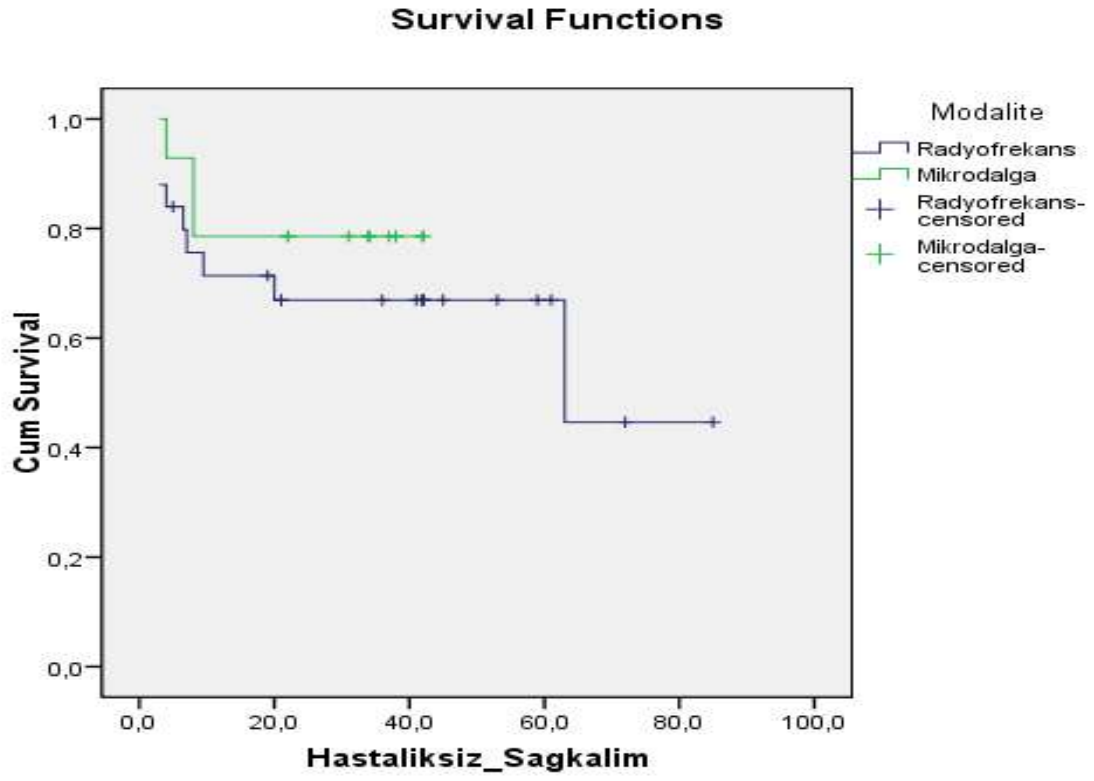
a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,428	1	,513
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,323	1	,570
Tarone-Ware	,372	1	,542

Test of equality of survival distributions for the different levels of Modalite.

Modaliteler arasında toplam sağ kalıma etki arasında farklılık olup olmadığı 3 farklı test ile analiz edilmiş olup üçü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 3.6).



Şekil 3. 4. Kaplan-Meier Metodu ile RF ve MD ablasyon sonrası hastalıksız sağ kalım grafiği.

1-yıllık 2-yıllık ve 3-yıllık hastalıksız sağ kalım oranları ise MD ablasyon için %94, %78 ve %78 olup RF ablasyon için %75, %63 ve %63 olarak hesaplanmıştır.

5 yıllık hastalıksız sağ kalım RF ablasyon için %42'dir.

Tablo 3. 7. Modalitelerin hastalıksız sağ kalıma etkisi

Means and Medians for Survival Time

Modalite	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Radyofrekans	54,367	7,875	38,931	69,802	63,000	37,217	,000	135,945
Mikrodalga	34,429	3,882	26,820	42,037	.	.	.	.
Overall	57,337	6,719	44,167	70,507	63,000	.	.	.

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,645	1	,422
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,723	1	,395
Tarone-Ware	,683	1	,409

Test of equality of survival distributions for the different levels of Modalite.

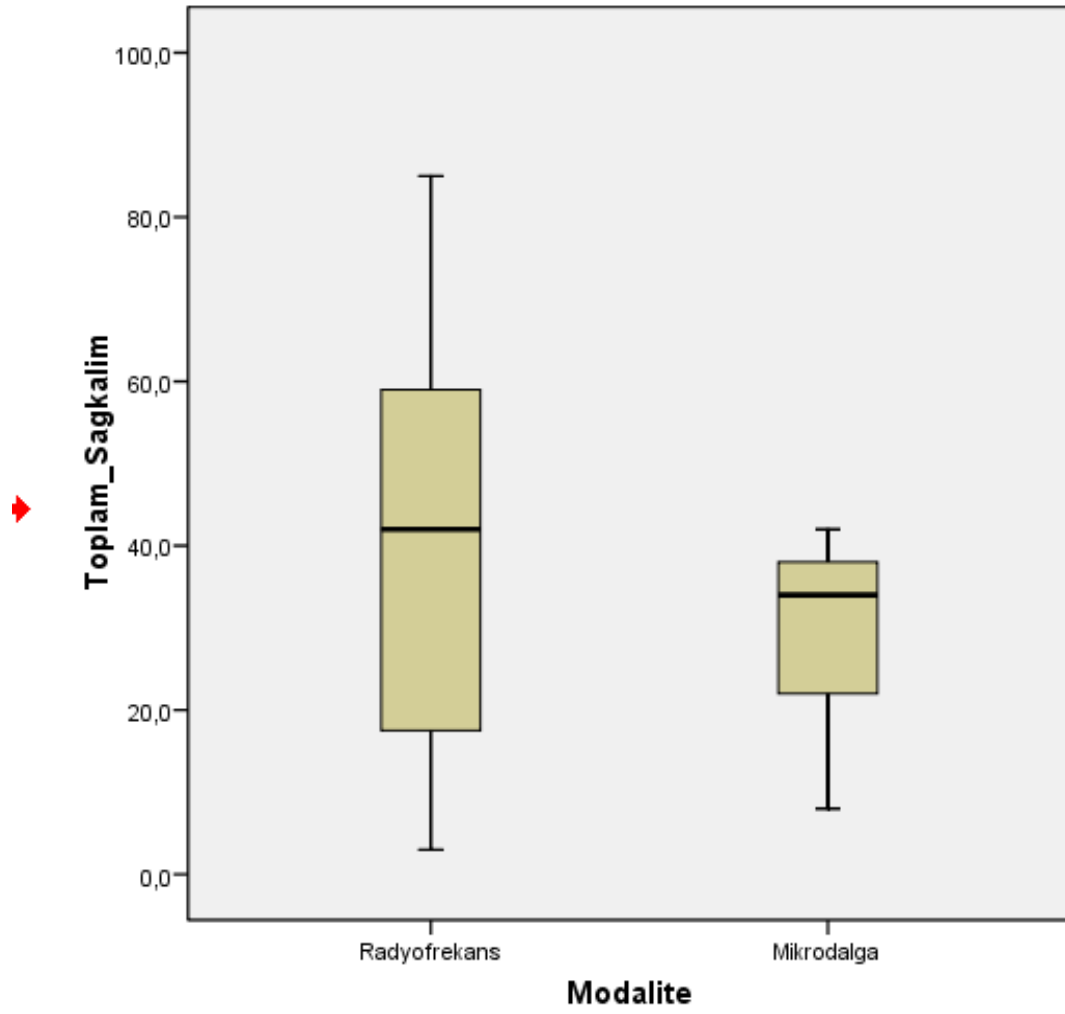
Modaliteler arasında hastalıksız sağ kalıma etki arasında farklılık olup olmadığı 3 farklı test ile analiz edilmiş olup üçü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 3.7).

3.4.3. Toplam Sağ Kalım Ortalamaları ile İlgili İstatistikler

Tablo 3. 8. RF ve MD ablasyon için toplam sağ kalım ortalamaları.

Descriptives				
Modalite			Statistic	Std. Error
Toplam_Sagkalim	Radyofrekans	Mean	40,520	4,8407
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 30,529	
			Upper Bound 50,511	
		5% Trimmed Mean	40,278	
		Median	42,000	
		Variance	585,802	
		Std. Deviation	24,2033	
		Minimum	3,0	
		Maximum	85,0	
		Range	82,0	
		Interquartile Range	46,5	
		Skewness	-,238	,464
		Kurtosis	-1,070	,902
	Mikrodalga	Mean	28,429	3,3639
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 21,161	
			Upper Bound 35,696	
		5% Trimmed Mean	28,810	
		Median	34,000	
		Variance	158,418	
		Std. Deviation	12,5864	
		Minimum	8,0	
		Maximum	42,0	
		Range	34,0	
		Interquartile Range	19,5	
		Skewness	-,819	,597
		Kurtosis	-,823	1,154

RF ablasyon için toplam sağ kalım 3 ay ile 85 aya arasında olup ortalama 40.52 ± 24.2 ay, MD ablasyon için toplam sağ kalım 8 ay ile 42 ay arasında olup ortalama 28.43 ± 12.59 ay hesaplanmış ve her iki ortalama arasında istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Şekil 3. 5. RF ve MD ablasyon için medyan toplam sağ kalım süreleri ve plot analizleri.

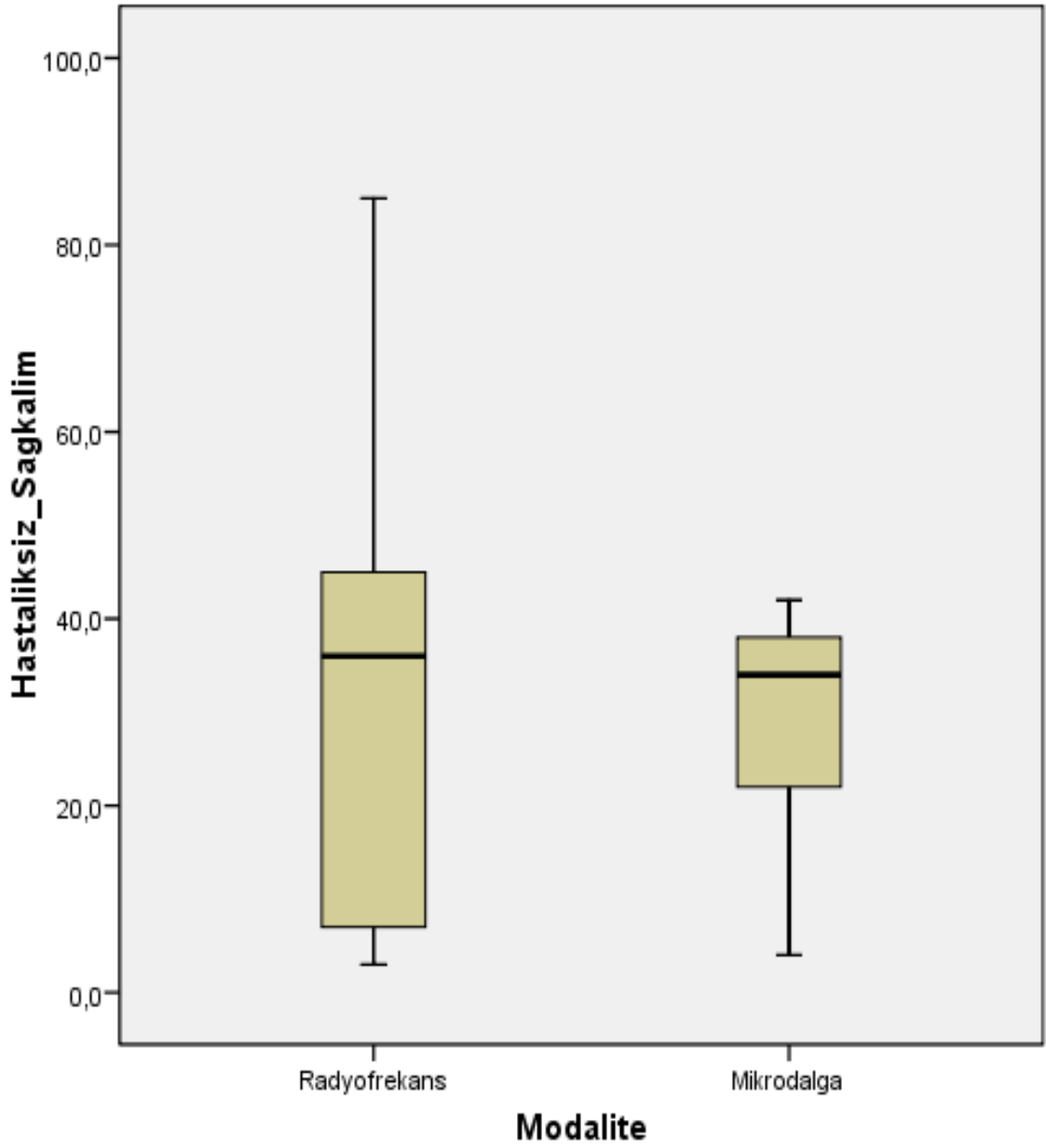
RF ablasyon için toplam sağ kalım medyan ortalaması 42 ay MD ablasyon için 34 ay hesaplanmış olup vakalar her iki modalitede de ortalama 3 yıllık toplam sağ kalım çevresinde homojen dağılım göstermiştir.

3.4.4. Hastalıksız Sağ Kalım Ortalamaları ile İlgili İstatistikler

Tablo 3. 9. RF ve MD ablasyon için hastalıksız sağ kalım ortalamaları.

Descriptives				
Modalite			Statistic	Std. Error
Hastaliksiz_Sagkalim	Radyofrekans	Mean	32,200	4,9021
		95% Confidence Interval for Mean	22,083	
		Lower Bound		
		Upper Bound	42,317	
		5% Trimmed Mean	31,033	
		Median	36,000	
		Variance	600,771	
		Std. Deviation	24,5106	
		Minimum	3,0	
		Maximum	85,0	
		Range	82,0	
		Interquartile Range	42,3	
		Skewness	,398	,464
		Kurtosis	-,866	,902
	Mikrodalga	Mean	28,143	3,5064
		95% Confidence Interval for Mean	20,568	
		Lower Bound		
		Upper Bound	35,718	
		5% Trimmed Mean	28,714	
		Median	34,000	
		Variance	172,132	
		Std. Deviation	13,1199	
		Minimum	4,0	
		Maximum	42,0	
		Range	38,0	
		Interquartile Range	19,5	
		Skewness	-,887	,597
		Kurtosis	-,643	1,154

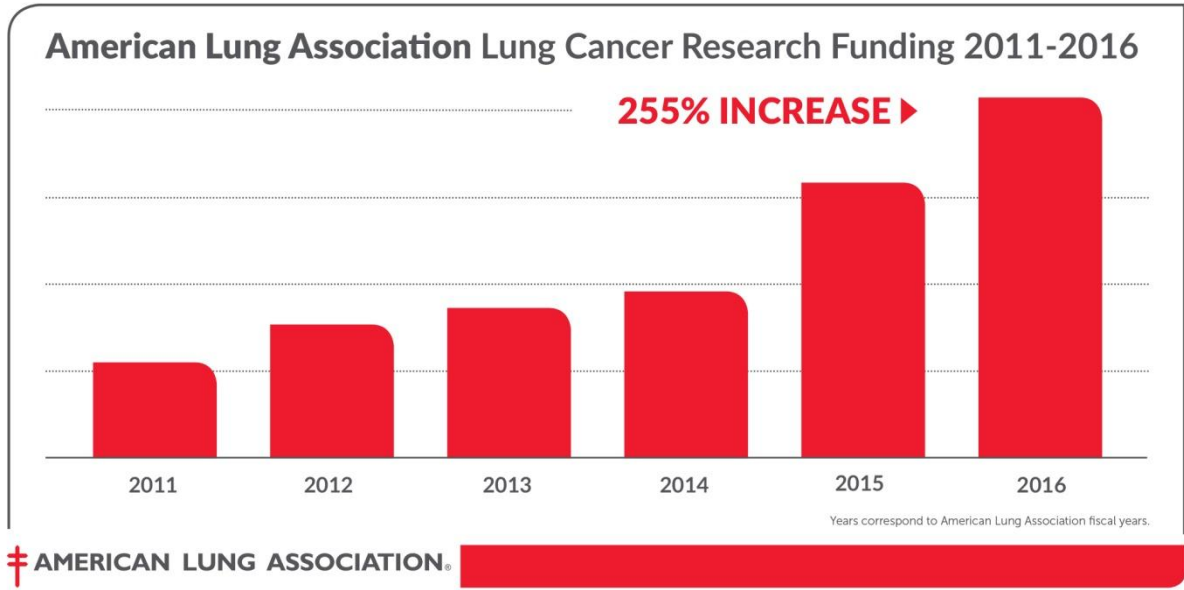
RF ablasyon için hastalıksız sağ kalım 3 ay ile 85 ay arasında, ortalama $32,2 \pm 24,51$ ay, MD ablasyon için hastalıksız sağ kalım 4 ay ile 42 ay arasında, ortalama $28,14 \pm 13,12$ ay hesaplanmış olup iki yöntemin hastalıksız sağ kalıma etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Şekil 3. 6. RF ve MD ablasyon için medyan hastalıksız sağ kalım süresi ve plot analizleri.

RF ablasyon için hastalıksız sağ kalım medyan ortalaması 36 ay MD ablasyon için 34 ay hesaplanmış olup vakalar her iki modalitede de ortalama 3 yıl hastalıksız sağ kalım çevresinde homojen dağılım göstermiştir.

4. TARTIŞMA



Şekil 4. 1. Akciğer kanserinin son 5 yıl içerisinde artış hızı (American Lung Association).

American Lung Association'ın yaptığı çalışmada, Şekil 4.1 de görüldüğü üzere akciğer kanseri vakalarında son 5 yılda 2,5 katlık bir artış meydana gelmiştir. Akciğer kanseri gün geçtikçe özellikle çevresel faktörlere bağlı olarak artmakta ve akciğer kanserinin tedavisi için daha etkin, daha hızlı, yan etki profili düşük, maliyet-etkin tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak akciğer kanseri hastalarının tedavisinde termal ablasyon yöntemleri günümüzde yaygın olarak kabul görmüş bir metot olmakla birlikte genellikle 3. derece sağlık kuruluşlarıyla sınırlı kalmış bir modalitedir(52).

Genel radyologlar çoğunlukla tekniği bilmemenin yanı sıra, çoğu zaman bu yöntemlerin tedavi sonrası görüntülemelerinin değerlendirilmesinden sorumlu olmaktadır. Ablasyon güvenli bir teknik olmakla birlikte spesifik mortalite oranı %0,4 - 2,6; majör komplikasyon oranı ise (Society of Interventional Radiology'nin tanımladığı şekliyle en az bir tedavi edici girişime ihtiyaç duyulması veya hastanın ciddi şekilde morbidite tecrübe etmesi). %9,8 – 17,1 arasındadır. Bizim çalışmamızda da bir hastada ortaya çıkan hemotoraks ve 3 hastada ortaya çıkan ciddi pnömotoraksa müdahale edilmiş olup majör komplikasyon oranımız literatüre yakın şekilde %10'dur. Bunun dışında işlemlerimiz esnasında mortalite yaşanmamış olup spesifik mortalite oranımız ilgili seri için %0'dır. Bütün bu sebeplerden ötürü, radyologlar için tedavi sonrası görüntüleme özelliklerinin farkında olunması çok önemlidir(28, 53, 54). Ablasyon sonrası görüntüleme bulguları son

derece karmaşık olup torasik komplikasyonlar, nüksler ve normal görünümünün birbirinden ayrılması son derece hayati önem taşımaktadır.

Bizim çalışmamızda, o dönemde MD ablasyon yönteminin yaygın olmaması nedeniyle serinin başındaki hasta grubunda ağırlıklı olarak RF ablasyon yöntemi tercih edilirken serinin sonundaki hasta grubunda ağırlıklı olarak MD ablasyon yöntemi kullanılmıştır. MD ablasyon uygulamalarını sonrasında daha fazla kullanmamızın nedenleri temel olarak; bu yöntemin akciğer tümörlerinin ablasyonunda, RF ablasyon yöntemine göre, “heat sink” etkisinin daha az olması, daha geniş alanların daha kısa sürede yakılabilmesi, akciğerin havalı bir organ olmasından dolayı akciğerin empedansının yüksek olmasından ötürü, RF ablasyondaki elektrik akımının iletimi için bir dezavantaj oluşmasına rağmen MD ablasyondaki yüksek frekanslı dalganın iletiminde herhangi bir engel teşkil etmemesidir. Bununla beraber ablasyon esnasında ortaya çıkan kömürleşmenin yarattığı ısı yayılımını engelleyici etkinin, lezyonun daha periferindeki alanların ablasyonu için RF adına ciddi engel oluşturmamasına rağmen MD ablasyon için engel teşkil etmemesi ve geçen zaman içerisinde akciğer tümörlerinin ablasyonu konusundaki tecrübelerimizin de artması ve MD ablasyonun daha düşük güvenlik profili ve öngörülebilirliğinin bizim için ciddi bir problem oluşturmaması nedeniyle MD ablasyon daha fazla tercih edilmiştir.

Akciğer RF ablasyon, akciğer metastazları ve bazı primer akciğer karsinomları için günümüzde kabul edilmiş bir tedavi yöntemidir. RF ve MD ablasyonun etkinliği hakkındaki kanıtlar özellikle oligometastatik hasta grubu için gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle gastrointestinal tümörlerin metastazlarında, sadece kemoterapi verilen hasta gruplarına göre sağ kalımı belirgin olarak uzattığı gösterilmiştir. Bu noktada başarıyı etkileyen en önemli faktör doğru hasta seçimidir. Bizim çalışmamızın zayıflıklarından biri hasta seçimi konusundadır. %47,5 oranında gastrointestinal kökenli tümörlerin metastazlarına ablasyon işlemleri uygulanmakla birlikte, %52,5 oranında diğer çeşitli primer ve metastatik tümörlere ablasyon işlemleri yapılmıştır. Bu durum temel olarak toplam ve hastalıksız sağ kalım sürelerini etkilemekte olup RF ve MD ablasyon tekniklerinin etkinliğinin normalden daha zayıf görülmesine sebep olmaktadır.

Primer tümörün ortaya çıkışı ile metastazların ortaya çıkışı arasındaki “serbest zaman” arttıkça, özellikle gerçek oligometastatik hasta grubunda sonuçlar çok daha iyi gözükmemektedir. Büyük vasküler yapılardan uzakta yerleşen, 3 cm’den küçük çaplı lezyonlar ablatif tedaviler açısından daha ideal lezyonlar olup nüks açısından da daha düşük risklidir(52). Literatürde henüz akciğer tümörlerinin RF ve MD ablasyonu ile ilgili randomize kontrollü bir çalışma olmayıp bu durum çeşitli tümör tiplerinde ablasyonun

rolü, debulking cerrahisi, ablasyon öncesi sistemik kemoterapi gibi diğer tedavilerle kombinasyonu sonucunda potansiyel etkinliğinin saptanması gibi birçok konunun aydınlatılamamış kalmasına neden olmaktadır(52). Bununla beraber bu tekniklerin kullanımları giderek yaygınlaşmakta ve giderek daha çok sayıda hasta akciğer tümörlerinin ablasyonu ile tedavi edilmektedir.

Akciğer ablasyonu tedavisi için kriterler farklılıklar göstermekle birlikte temel olarak; 5 ve daha az pulmoner metastaz varlığı, metastaz için 3,5 cm'den, primer karsinom için 3 cm'den küçük çapta olması olarak sıralanabilir(52). Bunlar sadece kılavuzlar olup biz merkezimizde tam ablasyon olmayabileceğini de göz önüne alarak daha büyük tümörlere de ablasyon uyguladık. Bu da bizim çalışmamızın diğer bir zayıf noktası olan tümör boyutlarıyla ilgili olup 3,5 cm'den büyük tümörlere de ablasyon uygulamış olmamızdır. Her ne kadar bu tümörlerin takiplerinde nüks ortaya çıkmamış olsa da bu durum da toplam ve hastalıksız sağ kalım parametrelerini etkileyebilir. Ancak 5'den daha fazla sayıda metastazı olan hiçbir hastaya ablasyon işlemi yapılmamış olup 4 ve daha az sayıda metastazları olan hastalar işlem için seçilmiştir.

Tedavinin amacı görünen lezyonun tamamında ablasyon ve oligometastatik hastalıkta tam sağaltım elde etmektir. Tedavi öncesi histopatolojik tanı, istenen bir durum olmakla birlikte, özellikle lezyonun küçük olduğu durumlarda bunu sağlamak her zaman mümkün olmamıştır. Bilinen kanseri olan hastalarda, hastanın klinik durumu, yeni ortaya çıkan metastazların ablasyon ile tedavisi için yeterli bir kanıt olarak değerlendirildi. Ancak primer tümörlerin ablasyonundan önce biyopsi daima yapıldı.

RF ablasyon için, 400-500 KHz frekans değerinde sinüzoidal akım, elektrotlar ve genellikle hastanın bacağına yapıştırılan pedler arasında geçerken, elektrotların ucundaki dokuda ortaya çıkan iyonik ajitasyon, ilgili bölgede sürtünme ısısı ortaya çıkartmaktadır.

MD ablasyon ile ise 0,92-2,45 GHz aralığında çok daha yüksek frekanslarda, elektromanyetik radyasyon aracılığıyla polar molekülleri rotasyona zorlayarak daha hızlı bir şekilde, normalde RF ile ulaşılabileceğinden çok daha yüksek ısılara ulaşılabilmektedir(52).

Literatürün büyük bir kısmı RF ablasyonun sonuçları üzerine olmakla birlikte son yıllarda MD ablasyon ile ilgili de oldukça fazla sayıda destekleyici kanıt ortaya çıkmaktadır(22, 49, 50, 55). MD ablasyon teorik olarak çeşitli avantajlara sahiptir. Bunlar;

1) Daha kısa ablasyon süresi (Tipik olarak 2-5 dakika. Bu süre RF ablasyon için eşit ablasyon alanı yaratmak adına 12-15 dakika kadardır).

2) Hava ve doku vasıtasıyla enerjinin direk yayılımı ve akciğer dokusunun yüksek işsel empedansı sayesinde efektif tedavi için bir engel oluşturmaması.

3) Kömürleşme, yüksek doku rezistansı yaratarak RF ablasyon akımını ciddi şekilde engelleyebilir ancak bu durum MD ablasyon için bir engel değildir.

4) Aynı zamanda nükslerin teorik olarak en büyük sebebi olarak düşünülen “ısı hafifleme” etkisi; büyük vasküler yapıların çevresindeki dokuyu soğutmasıyla ortaya çıkıyor olup bu durumun teorik olarak MD ablasyonda daha az olduğuyla ilgili az da olsa güçlü kanıtlar vardır.

National Institute of Health ve Care Excellence’in, son zamanlarda literatürdeki MD ablasyon için vaka sunumlarını derleyerek yaptığı kılavuz; MD ablasyonun akciğerdeki güvenliliği hakkında herhangi bir kesin sonuç vermemekle birlikte, etki mekanizması RF ablasyon ile benzer olduğundan dolayı benzer sonuçları vereceği düşünülmektedir(52). Bizim çalışmamızda da her iki tekniğin komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

MD ablasyon antenlerinin günümüzde en büyük problemi yassı ablasyon zonları oluşturması olmakla birlikte üreticiler yeni yeni, RF ablasyonun küresel zonuna benzer antenler tasarlamaya ve üretmeye başlamışlardır.

Termal ablasyonun akciğerde kullanımını destekleyecek kanıtlar, özellikle primer kolon kanserlerinin metastazları için oldukça güçlüdür. Seçilmiş gruplarda sağ kalım oranları cerrahi sonrasına yaklaşmaktadır(56, 57). Bizim çalışmamızda bu oranlar toplam ve hastalıksız sağ kalım süreleri ortalamaları RF ablasyon için sırasıyla $40,52 \pm 24,2$ ve $32,2 \pm 24,51$ ay; MD ablasyon için ise $28,43 \pm 12,59$ ve $28,14 \pm 13,12$ ay olarak hesaplanmıştır. Literatürü taradığımızda tam ablasyon oranı medyan değeri %90 olmakla birlikte bu değer % 38 - % 97 arasında geniş bir farklılık göstermektedir(58). Bizim çalışmamızda da bu oran %76,92 olarak hesaplanmıştır. Bölgesel kontrolün en önemli öngördürücüsünün tümör çapı olduğu hakkında giderek artan sayıda kanıtlar vardır. 2 cm’den daha küçük tümörler, vakaların %78 - %96’sında tek seans ile başarılı bir şekilde yakılabilmektedir(59-61). Bütün bu sonuçlardan dolayı ablasyon tekniklerinin kullanımı giderek artmakta olup Royal College of Radiologists’in tahminlerine göre bu tekniklerin kullanımının İngiltere’de yılda 5000 hastayı aşacağı öngörülmektedir.

Literatürde özellikle toplam sağ kalıma odaklanan çalışmalar çok baskın olmakla birlikte, toplam sağ kalım, hasta seçiminden çok fazla etkilendiği için tedavi etkinliğini değerlendirmede kötü bir göstergedir. Bu sebeple bölgesel hastalık kontrolü, başarının etkinliğini değerlendirmede daha iyi bir işarettir. Ayrıca literatürde ablasyon ile akciğer

rezeksiyonunu veya stereotaktik radyoterapiyi kıyaslayan kontrollü randomize bir çalışmanın olmayışı da dikkate değer bir noktadır.

Higuchi ve arkadaşları tarafından yapılan ve son çalışmalardan birisi olan RF ablasyonu takiben iki yıllık sağ kalım oranı %84,2 olarak hesaplanmış olup literatürdeki en yüksek oranlardan birisidir(62).

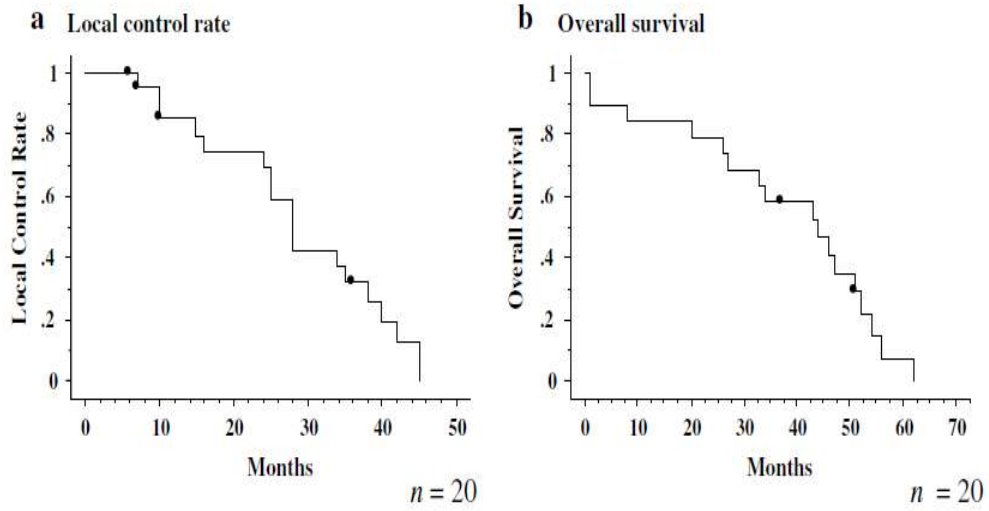


Fig. 1 Two-year local control rate and overall survival for patients with thoracic malignancies after RFA. Two-year local control rate was 74.3 % (a) and the overall 2-year survival rate was 84.2 % (b), calculated by Kaplan–Meier analyses

Şekil 4.2. Higuchi et al. Tarafından yapılan çalışmada bölgesel kontrol oranı ve toplam sağ kalım.

Higuchi, M., et al., A phase II study of radiofrequency ablation therapy for thoracic malignancies with evaluation by FDG-PET. J Cancer Res Clin Oncol, 2014. 140(11): p. 1957-63.

Primer akciğer kanserinde ablasyon kullanımının esasını teşkil eden nokta KHOAK'ın yaklaşık üçte birinin cerrahiye uygun olmamasıdır. Yakın zamanlarda yapılan retrospektif bir analizde, 64 kişilik bir grupta termal ablasyon ve sublobar rezeksiyon kıyaslandığında birbirine yakın sonuçlar alınmıştır. Başka bir çalışmada ise tıbbi olarak durumu uygun olmayan hasta gruplarında bölgesel ablasyonun belirli avantajları olduğu vurgulamaktadır(63, 64). Ancak şu ana kadar yüksek doz radyoterapi ile ablasyonu karşılaştıran herhangi bir çalışma yoktur. Bununla birlikte stereotaktik radyoterapi ile erken evre KHOAK tedavisini destekleyen güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Sonuç olarak stereotaktik radyoterapinin 5 yıllık kontrol oranı %83 - %89,5 arasında iken RF ablasyonun %58 - %68 arasındadır. Toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranlarının ikisi de stereotaktik radyoterapi ile daha iyi olup 3 yıllık toplam sağ kalım %38 - %84,7 arasında; hastalıksız sağ kalım ise %64 - %88 arasında; buna karşılık RF ablasyon ile

toplam sağ kalım oranları %47 - %74 arasındadır. Ancak bizim çalışmamızda 6 tane primer KHOAK, 3 tane de KHOAK metastazı olmak üzere toplam 9 KHOAK lezyonuna ablasyon yapıldığından dolayı bu grup için spesifik olarak sağ kalım analizi yapılamamıştır. Dahası tedavi sonrası hastalıklılık oranı RF ablasyon ile %33 - %100 arasında olup bu durum temel olarak pnömotoraksa bağlı olup bizim çalışmamızda bu oran %30 olarak hesaplanmıştır. Radyasyon pnömoniti ve kaburga kırıkları radyoterapi sonrası en sık görülen komplikasyonlar olup sırasıyla %3 - %38 ve %1,4 - %6 arasındadır(65).

KHOAK'ın RF ablasyonu ile ilgili daha güncel bir çalışma benzer bir sonuca ulaşmıştır. RF ablasyon sonrasında hastaların %31 - %42'sinde bölgesel ilerleme izlenmekte olup toplam sağ kalım oranları da stereotaktik radyoterapiden daha düşüktür. Bu çalışmanın yazarları, RF ablasyonun, cerrahi veya sublobar rezeksiyon için uygun olmayan, erken evre KHOAK hasta grubu için, en iyi sonuçları vereceğini belirtmişlerdir(66).

The International Registry of Lung Metastases'ın 1997 yılındaki raporunda, akciğer metastazları tamamen rezeke edilen hasta grubunun 5 yıllık sağ kalım oranını %36 olarak verirken; buna karşılık herhangi bir cerrahi işlem uygulanmayan hasta grubunda bu oran %13 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise az sayıda primer ve çoğu metastatik lezyonlara uygulanan RF ablasyon sonrası bu rakam %47'dir. Ayrıca daha az sayıda metastazı ve daha uzun hastalıklı zaman aralığı olan hasta grubunda sağ kalım oranlarının daha iyi olduğunu belirtmişlerdir(67). Bu tarz gözlemler oligometastatik hasta grubunda ablatif terapilerin daha yaygın şekilde kullanılmasının temelini oluşturmaktadır.

The Response to Radiofrequency Ablation of Pulmonary Tumours (RAPTURE) çok merkezli bir girişimdir. 2008 yılındaki raporunda primer ve sekonder akciğer kanseri hastalarını dâhil etmiş ve %99 teknik başarı oranı ve 2 yıllık sağ kalım oranını KHOAK hasta grubunda %48, kolorektal kökenli metastazları olan hasta grubunda %66 olarak raporlamıştır(56). Bizim çalışmamıza dâhil ettiğimiz primer akciğer kanseri (KHOAK) hasta sayısı kolorektal metastaz nedeniyle ortaya çıkan sekonder akciğer kanseri hasta sayısına göre oldukça düşük olduğu için sağ kalım rakamlarını ayrı ayrı hesaplamak mümkün olmamıştır. Birçok küçük gözlemsel çalışma, küçük hacimli hastalığın ablatif tedavisinin sağ kalım avantajı olduğunu ileri sürmektedir. Bununla beraber bizim çalışmamızdaki hasta grubunda sayıca az olmakla beraber yüksek hacimli tümörler mevcut olup bu da çalışmanın zayıf yanlarından birini oluşturmaktadır. 71 hasta içeren 155 adet rezeke edilemeyecek kolorektal kökenli akciğer metastazının bulunduğu bir çalışmada 3 yıllık sağ kalım %46 olarak gösterilmiştir. Akciğer dışında başka metastazı bulunmayan ve

3 cm'den küçük çaplı metastazlarla tedavisi sınırlandırılan hasta grubunda bu oran %78'e yükselmektedir(68). Kolorektal kanserin akciğer metastazının ablatif tedavisi için 3 yıllık sağ kalım oranı güncel olarak %57 - %77 olarak raporlanmıştır(57, 69). Tedavi edilmiş karaciğer metastazı varlığı, ablasyon yapılan akciğer metastazı sayısı, daha önce alınan sistemik kemoterapi veya akciğer rezeksiyonu sonuçları üzerine etkili gözükmemektedir.

Tüm tümör tipleri için bölgesel kontrol, tedavi edilen lezyonun boyutundan etkileniyor gözükmemektedir. Tedavi başlangıcında 3 cm'den daha büyük olan lezyonların daha sonra bölgesel ilerleme sıklığı çok daha yüksektir(70). Bizim çalışmamızda 3,5 cm'den büyük çaplı hiçbir tümör bölgesel ilerleme göstermemekle birlikte sayıca az olduklarından dolayı istatistiksel değerlendirme yapmak sağlıklı olmayacaktır. Lee ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir raporda 5 cm'den daha büyük tümörlerde başarı oranı sadece %38'dir(71). Bizim çalışmamızda en büyük tümör 4,5 cm çapında olup 5 cm'den büyük hiçbir tümöre ablasyon tedavisi uygulanmamıştır. 198 kolorektal kökenli akciğer metastazı olan bir çalışmada, 1, 3 ve 5 yıllık bölgesel tümör ilerleme oranları %10,1, %20,6 ve %20,6; 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları %83,9, %56,1 ve %34,9 olarak hesaplanmış olup medyan sağ kalım 38 aydır. Bu çalışmada en büyük tümör çapı 3 cm ve daha az oluşu, tek akciğer tutulumu, akciğer dışı metastaz olmayışı ve karsinoembriyonik antijen seviyelerinin normal olması daha iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur(72). Bizim çalışmamızda kolorektal kökenli metastazı olan sadece 19 hasta bulunduğundan dolayı yeterli bir örneklem kümesi oluşmamış ve bu spesifik grup için sağ kalım ve bölgesel kontrol oranı hesaplamaları yapmak mümkün olmamıştır.

Bölgesel ablasyon birçok diğer tümör tiplerinde de kullanılmış olup bunlar, sarkoma, böbrek, hepatosellüler karsinom, meme ve nöroendokrin tümörleri kapsamaktadır. Yakın zamanlı bir çalışma, düşük hacimli sarkom metastazı olan ve ablasyon ile tedavi edilen hastaların 2 yıllık hastalıksız sağ kalımı %23 olarak belirtmektedir(73). Bu çalışmadan daha önce 2011 yılında, Palussiere ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 1 ve 3 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %92 ve %65,2 olarak vermiş olup medyan hastalıksız sağ kalım 7 aydır. Bizim çalışmamızda ewing sarkomu, leiomyosarkom ve intrabdominal mezenkimal tümör olmak üzere sadece 3 adet sarkom metastazı olan hasta vardır. 3 hasta da takip süresi içerisinde kaybedilmiştir.

39 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, renal hücreli karsinomun rezeke edilemeyen akciğer metastazının RF ablasyon ile tedavisi hakkında yazarlar sağ kalım için olası bir avantaj tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, bir grup tam sağaltım niyetiyle tedavi alan ve akciğer dışı metastazların, diğer olumsuz özelliklerin bulunduğu geçici-hafifletici

tedavi alan grup olarak ikiye ayrılmıştır. Tam sağaltım ve geçici tedavi gruplarında toplam sağ kalım sırasıyla birinci yılda %100 ve %90, üçüncü yılda %100 ve %52, beşinci yılda ise %100 ve %52 olarak tespit edilmiştir(74).

Hiraki ve arkadaşları hepatosellüler karsinomun akciğer metastazları olan hasta grubunun sonuçlarını raporlamıştır. Tam sağaltım amacıyla RF ablasyon yapılan 32 hastada 1 yıllık sağ kalım %87, 2 ve 3 yıllık sağ kalım ise %57dir. RF ablasyon esnasında karaciğerinde tekrarlayan tümörü olmayan, Child-Pugh A sınıfı olan, sirozu olmayan, alfa-fetoprotein seviyesi $<10\text{ng ml}^{-1}$ olan hasta grubunda sonuçlar daha iyidir. Yazarlar uygun hasta grubunda hepatosellüler karsinomun akciğer metastazı için RF ablasyonun uygun bir seçenek olduğu sonucuna varmışlardır(75). Bizim çalışmamızda hepatosellüler kökenli akciğer metastazı olan 4 hasta vardır. Yalnızca bir tanesinde nüks izlenmiş olup aynı zamanda bu hasta MD ablasyon yapılan hasta grubu arasında gerçekleşen tek nüksdür. Ablasyon sonrası 4. ay kontrolünde nüks saptanmış olup bundan da 4 ay sonra hasta kaybedilmiştir.

Son olarak değinmek gerekirse ablasyonun sitoredüksiyondaki yeri son derece tartışmalıdır. Ancak emoterapi veya radyoterapi öncesinde tümör yükünü azaltmak amacıyla zaman zaman kullanılmıştır. Torasik habasetlerin ablatif olarak debulkingi hakkında bazı vakalar olup bu hastalarda ablatif debulking sonrası rahatlama tespit edilmiştir. Ancak bu alan daha çok araştırmanın ihtiyaç duyulduğu bir alan olarak kalmıştır(76).

5. SONUÇ

Sonuç olarak görüntüleme kılavuzluğunda perkütan ablasyon tedavileri, primer akciğer kanseri ve akciğer metastazları için kabul edilebilir, uygun ve son derece efektif bir tedavi yöntemidir. Ayrıca ileri evre tümörlerin palyatif tedavisi için de etkili şekilde kullanılabilir. Kendine has avantajları ve dezavantajları ile birçok ablasyon teknolojisi mevcut olmakla birlikte toplam sağ kalım gibi uzun vade etkileri birbirine benzerdir(29). Ablasyon teknolojileri geliştikçe zaman içinde ablatif terapilerin daha çok uygulanır olacağı ve daha yaygın bir metot haline geleceğini öngörüyoruz. Tek başına tedavi seçeneği olarak ablatif terapiler, daha invazif tedavilere göre benzer, hatta daha iyi sonuçlar vermekle birlikte hastanede kalım süresini belirgin olarak azaltması, hasta için daha kısa toparlama süresi sağlaması ve daha maliyet-etkin olması gibi üstünlüklere de sahiptir(29). Bu sebeplerden ötürü ablasyon tedavileri gün geçtikçe daha çok uygulanır hale gelecek, daha çok yaygınlaşacak ve gelecekte kanser ile mücadelede en önemli silahlarımızdan biri haline gelecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Gökmen FG, editor. Sistematik Anatomi. Konak/İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003.
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60. Epub 2015/08/21.
3. Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society, 2008 2008. Report No.
4. Dienemann H. Principles of surgical treatment in localized non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001;33 Suppl 1:S3-8. Epub 2001/09/29.
5. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet*. 2000;355(9202):479-85. Epub 2000/06/07.
6. Pearson FG. Current status of surgical resection for lung cancer. *Chest*. 1994;106(6 Suppl):337S-9S. Epub 1994/12/01.
7. Licker M, Spiliopoulos A, Frey JG, Robert J, Hohn L, de Perrot M, et al. Risk factors for early mortality and major complications following pneumonectomy for non-small cell carcinoma of the lung. *Chest*. 2002;121(6):1890-7. Epub 2002/06/18.
8. Maxwell AW, Healey TT, Dupuy DE. Percutaneous Thermal Ablation for Small-Cell Lung Cancer: Initial Experience with Ten Tumors in Nine Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(12):1815-21. Epub 2016/10/26.
9. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1993;11(2):336-44. Epub 1993/02/01.
10. Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, Linnoila RI, Anderson MJ, Cohen MH, et al. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol*. 1990;8(3):396-401. Epub 1990/03/01.
11. Albain KS, Crowley JJ, Livingston RB. Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer. Expanded Southwest Oncology Group experience. *Chest*. 1991;99(6):1425-32. Epub 1991/06/01.
12. Morabito A, Carillio G, Daniele G, Piccirillo MC, Montanino A, Costanzo R, et al. Treatment of small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(3):257-70. Epub 2014/04/29.
13. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):36-42. Epub 2014/09/19.
14. Combs SE, Hancock JG, Boffa DJ, Decker RH, Detterbeck FC, Kim AW. Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and IIIA small-cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2015;10(2):316-23. Epub 2014/10/17.
15. Wei Z, Ye X, Yang X, Huang G, Li W, Wang J, et al. Microwave ablation plus chemotherapy improved progression-free survival of advanced non-small cell lung cancer compared to chemotherapy alone. *Med Oncol*. 2015;32(2):464. Epub 2015/01/13.
16. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8. Epub 2002/01/11.
17. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51. Epub 2008/05/29.

18. Duisters C, Beurskens H, Nijsten S, Starmans M, Wanders S, Verschueren T, et al. Palliative chest irradiation in sitting position in patients with bulky advanced lung cancer. *Radiother Oncol.* 2006;79(3):285-7. Epub 2006/05/30.
19. Zhang S, Zheng Y, Yu P, Yu F, Zhang Q, Lv Y, et al. The combined treatment of CT-guided percutaneous 125I seed implantation and chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(12):1813-22. Epub 2011/09/17.
20. Li X, Zhao M, Wang J, Fan W, Li W, Pan T, et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation as supplemental therapy after systemic chemotherapy for selected advanced non-small cell lung cancers. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(6):1362-7. Epub 2013/11/23.
21. Liu H, Steinke K. High-powered percutaneous microwave ablation of stage I medically inoperable non-small cell lung cancer: a preliminary study. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2013;57(4):466-74. Epub 2013/07/23.
22. Lu Q, Cao W, Huang L, Wan Y, Liu T, Cheng Q, et al. CT-guided percutaneous microwave ablation of pulmonary malignancies: Results in 69 cases. *World J Surg Oncol.* 2012;10:80. Epub 2012/05/09.
23. Carrafiello G, Mangini M, De Bernardi I, Fontana F, Dionigi G, Cuffari S, et al. Microwave ablation therapy for treating primary and secondary lung tumours: technical note. *Radiol Med.* 2010;115(6):962-74. Epub 2010/03/31.
24. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, Dini P, De Liperi A, Cappelli C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. *J Thorac Oncol.* 2011;6(12):2044-51. Epub 2011/11/05.
25. Chua TC, Sarkar A, Saxena A, Glenn D, Zhao J, Morris DL. Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open-labeled prospective trial of 148 patients. *Ann Oncol.* 2010;21(10):2017-22. Epub 2010/03/26.
26. Palussiere J, Marcet B, Descat E, Deschamps F, Rao P, Ravaud A, et al. Lung tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: computed tomography imaging follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(5):989-97. Epub 2010/12/04.
27. de Baere T, Auperin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol.* 2015;26(5):987-91. Epub 2015/02/18.
28. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology.* 2007;243(1):268-75. Epub 2007/03/30.
29. Muallem N, Solomon SB. Advances in Interventional Oncology: Percutaneous Therapies. *Current Radiology Reports.* 2014;2(6).
30. Lin ZZ, Shau WY, Hsu C, Shao YY, Yeh YC, Kuo RN, et al. Radiofrequency ablation is superior to ethanol injection in early-stage hepatocellular carcinoma irrespective of tumor size. *PLoS One.* 2013;8(11):e80276. Epub 2013/11/19.
31. Maor E, Ivorra A, Leor J, Rubinsky B. The effect of irreversible electroporation on blood vessels. *Technol Cancer Res Treat.* 2007;6(4):307-12. Epub 2007/08/03.
32. Al-Sakere B, Andre F, Bernat C, Connault E, Opolon P, Davalos RV, et al. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One.* 2007;2(11):e1135. Epub 2007/11/09.
33. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 2012;262(1):43-58. Epub 2011/12/23.
34. Akhan O, Guler E, Akinci D, Ciftci T, Kose IC. Radiofrequency ablation for lung tumors: outcomes, effects on survival, and prognostic factors. *Diagn Interv Radiol.* 2016;22(1):65-71. Epub 2015/11/28.

35. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(1):57-9. Epub 2000/01/11.
36. McTaggart RA, Dupuy DE. Thermal ablation of lung tumors. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2007;10(2):102-13. Epub 2007/12/12.
37. Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part II. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(10):1135-48. Epub 2001/10/05.
38. Pereira PL, Masala S. Standards of practice: guidelines for thermal ablation of primary and secondary lung tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(2):247-54. Epub 2012/01/25.
39. Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Sano Y, Fujiwara H, Date H, et al. Repeat radiofrequency ablation for local progression of lung tumors: does it have a role in local tumor control? *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(5):706-11. Epub 2008/04/29.
40. Tatli S, Tapan U, Morrison PR, Silverman SG. Radiofrequency ablation: technique and clinical applications. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18(5):508-16. Epub 2012/03/13.
41. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD, 3rd, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics*. 2001;21 Spec No:S17-35; discussion S6-9. Epub 2001/10/13.
42. Hong K, Georgiades C. Radiofrequency ablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(8 Suppl):S179-86. Epub 2010/08/07.
43. Cao X-l, Liang P. Microwave Ablation in Other Tumors (Lung, Breast, and Bone). 2015:273-80.
44. Durick NA, Laeseke PF, Broderick LS, Lee FT, Jr., Sampson LA, Frey TM, et al. Microwave ablation with triaxial antennas tuned for lung: results in an in vivo porcine model. *Radiology*. 2008;247(1):80-7. Epub 2008/02/23.
45. Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, Sampson LA, Lee FT, Jr. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology*. 2009;251(3):705-11. Epub 2009/04/02.
46. He W, Hu XD, Wu DF, Guo L, Zhang LZ, Xiang DY, et al. Ultrasonography-guided percutaneous microwave ablation of peripheral lung cancer. *Clin Imaging*. 2006;30(4):234-41. Epub 2006/07/04.
47. Little MW, Chung D, Boardman P, Gleeson FV, Anderson EM. Microwave ablation of pulmonary malignancies using a novel high-energy antenna system. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(2):460-5. Epub 2012/09/13.
48. Carrafiello G, Mangini M, Fontana F, Di Massa A, Ierardi AM, Cotta E, et al. Complications of microwave and radiofrequency lung ablation: personal experience and review of the literature. *Radiol Med*. 2012;117(2):201-13. Epub 2011/10/25.
49. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, Dipetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology*. 2008;247(3):871-9. Epub 2008/03/29.
50. Belfiore G, Ronza F, Belfiore MP, Serao N, di Ronza G, Grassi R, et al. Patients' survival in lung malignancies treated by microwave ablation: our experience on 56 patients. *Eur J Radiol*. 2013;82(1):177-81. Epub 2012/10/27.
51. Feng W, Liu W, Li C, Li Z, Li R, Liu F, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2002;24(4):388-90. Epub 2002/11/01.
52. Smith SL, Jennings PE. Lung radiofrequency and microwave ablation: a review of indications, techniques and post-procedural imaging appearances. *Br J Radiol*. 2015;88(1046):20140598. Epub 2014/12/04.

53. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, Kodama H, Yamada T, Uraki J, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(4):W576-80. Epub 2011/09/24.
54. Sano Y, Kanazawa S, Gobara H, Mukai T, Hiraki T, Hase S, et al. Feasibility of percutaneous radiofrequency ablation for intrathoracic malignancies: a large single-center experience. *Cancer*. 2007;109(7):1397-405. Epub 2007/02/23.
55. Vogl TJ, Naguib NN, Gruber-Rouh T, Koitka K, Lehnert T, Nour-Eldin NE. Microwave ablation therapy: clinical utility in treatment of pulmonary metastases. *Radiology*. 2011;261(2):643-51. Epub 2011/10/21.
56. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol*. 2008;9(7):621-8. Epub 2008/06/21.
57. Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(3):724-30. Epub 2012/10/17.
58. Zhu JC, Yan TD, Morris DL. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1765-74. Epub 2008/03/28.
59. de Baere T, Palussiere J, Auperin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology*. 2006;240(2):587-96. Epub 2006/07/26.
60. Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of lung metastases: factors influencing success. *Eur Radiol*. 2008;18(4):672-7. Epub 2007/11/17.
61. Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, Gobara H, Sano Y, Mukai T, et al. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation based on a preliminary review of 342 tumors. *Cancer*. 2006;107(12):2873-80. Epub 2006/11/11.
62. Higuchi M, Honjo H, Shigihara T, Shishido F, Suzuki H, Gotoh M. A phase II study of radiofrequency ablation therapy for thoracic malignancies with evaluation by FDG-PET. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(11):1957-63. Epub 2014/06/22.
63. Zemlyak A, Moore WH, Bilfinger TV. Comparison of survival after sublobar resections and ablative therapies for stage I non-small cell lung cancer. *J Am Coll Surg*. 2010;211(1):68-72. Epub 2010/07/09.
64. Pennathur A, Luketich JD, Abbas G, Chen M, Fernando HC, Gooding WE, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(4):857-64. Epub 2007/10/02.
65. Renaud S, Falcoz PE, Olland A, Massard G. Is radiofrequency ablation or stereotactic ablative radiotherapy the best treatment for radically treatable primary lung cancer unfit for surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(1):68-73. Epub 2012/10/12.
66. Hiraki T, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Kanazawa S. Radiofrequency ablation for early-stage nonsmall cell lung cancer. *Biomed Res Int*. 2014;2014:152087. Epub 2014/07/06.
67. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(1):37-49. Epub 1997/01/01.
68. Yamakado K, Hase S, Matsuoka T, Tanigawa N, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of unresectable lung metastases in patients with colorectal cancer: a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(3):393-8. Epub 2007/03/23.

69. Petre EN, Jia X, Thornton RH, Sofocleous CT, Alago W, Kemeny NE, et al. Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. *Clin Colorectal Cancer*. 2013;12(1):37-44. Epub 2012/10/03.
70. Lanuti M, Sharma A, Digumarthy SR, Wright CD, Donahue DM, Wain JC, et al. Radiofrequency ablation for treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):160-6. Epub 2009/01/22.
71. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, Lee YC, Chung GH, Han YM, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. *Radiology*. 2004;230(1):125-34. Epub 2003/12/03.
72. Yamakado K, Inoue Y, Takao M, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, et al. Long-term results of radiofrequency ablation in colorectal lung metastases: single center experience. *Oncol Rep*. 2009;22(4):885-91. Epub 2009/09/03.
73. Koelblinger C, Strauss S, Gillams A. Outcome after radiofrequency ablation of sarcoma lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(1):147-53. Epub 2013/05/15.
74. Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;104(6):790-4. Epub 2009/04/03.
75. Hiraki T, Yamakado K, Ikeda O, Matsuoka T, Kaminou T, Yamagami T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(6):741-8. Epub 2011/05/03.
76. Tsimafeyeu I, Zart JS, Chung B. Cytoreductive radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon-alpha. *BJU Int*. 2013;112(1):32-8. Epub 2013/06/12.