



T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TEDAVİSİNDE MİKRODALGA ABLASYONUN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Dr. Ferhat Can PİŞKİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Tuğsan BALLI

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Tez yazım süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sayın tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Tuğsan BALLI 'ya ve Doç. Dr. Kairgeldy AİKİMBAEV'e, ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mahmut OĞUZ'a, Prof. Dr. Erol H. AKSUNGUR'a, Prof. Dr. Y. Kenan BIÇAKÇI'ya, Prof. Dr. Mehmet E. İNAL'a, Prof. Dr. Süreyya SOYUPAK'a, Prof. Dr. Figen BİNOKAY'a, Dr. Öğr. Üyesi H.Bilen ONAN'a, Uzm. Dr. Sevgül KÖSE'ye, asistan arkadaşlarım ve tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman, her koşulda yanımda olan değerli eşim Çağla Çağlı PİŞKİN'e ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ferhat Can PİŞKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepatoselüler Karsinom Epidemiyoloji ve Terminolojisi	2
2.2. Hepatoselüler Karsinomda Histopatolojik ve Klinik Bulgular	4
2.3. Hepatosellüler Karsinomda Tanısal Algoritma	7
2.3.1. Ultrason İle Tarama ve Takip	7
2.3.2. Hepatosellüler Karsinomda Görüntüleme Yöntemleri	8
2.4. Hepatosellüler Karsinom'da Evrelendirme.....	10
2.5. Hepatosellüler Karsinomda Tedavi Yöntemleri	11
2.5.1. Hepatosellüler Karsinomda Cerrahi Tedavileri	12
2.5.2. Hepatosellüler Karsinomda Sistemik Tedavi ve İmmünoterapi.....	14
2.5.3. Hepatosellüler Karsinomda Transarteriyel Tedaviler	14
2.5.4. Hepatosellüler Karsinomda Görüntüleme Eşliğinde Tümör Ablasyonu.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hasta Seçimi.....	34
3.2. Ablasyon Öncesi Hazırlık	34

3.3. Ablasyon Öncesi ve Sırasında Anestezi	35
3.4. Mikrodalga Ablasyon İşlemi	35
3.5. Mikrodalga Ablasyon Sonrası Takip ve Görüntüleme	39
3.6. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	42
4.2. Tedavi Edilen Tümörlerin Klinik Özellikleri	43
4.4. Tedaviye Radyolojik Yanıt ve Kısa Dönem Sonuçlar	45
4.9. Uzun Dönem Sağ Kalım Oranları	46
4.5. Genel Sağ Kalım Süreleri	47
4.6. Hastaların Klinik Özelliklerinin Sağ Kalım Sürelerine Etkileri	50
4.7. Tümör Özelliklerinin Sağ Kalım Sürelerine Etkileri	53
4.3. Teknik Başarı ve Komplikasyonlar	56
4.4. Olgü Örnekleri	57
5. TARTIŞMA	60
6.SONUÇ	66
KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ	75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Child-Pugh skarlama sistemi	6
Tablo 2. mRECIST Kriterleri.....	33
Tablo 3. MDA uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri	42
Tablo 4. MDA ile tedavi edilen tümörlerin özellikleri	44
Tablo 5. MDA sonrası 1. ay kontrolde tümörlerin mRECIST yanıt oranları....	45
Tablo 6. MDA tedavisi uygulanan hastaların sağ kalma sürelerine göre oranlar	46
Tablo 7. MDA uygulanan hastaların lokal rekkürens ve intraparankimal metastaz oranları	46
Tablo 8. MDA uygulanan hastaların cinsiyete göre sağ kalım sürelerinin medyanı	49
Tablo 9. Klinik faktörlerine göre sağ kalım süreleri	52
Tablo 10. Tümör özelliklerine göre sağ kalım süreleri	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Dünyanın farklı bölgelerinde hepatoselüler karsinom insidansları.....	2
Şekil 2. İngiltere’de HSK’lı hastaların etiyolojisinde yıllara göre değişim.....	4
Şekil 3. Gadoksetit asit kullanılan dinamik MR’da HSK nodülü	9
Şekil 4. Milan kriterleri	13
Şekil 5. Radyofrekans ablasyon için kullanılan elektrod tipleri	22
Şekil 6. Elektromanyetik Spektrum	24
Şekil 7. Mikrodalga alanında polarizasyon	25
Şekil 8. Mikrodalga anten yapısı	26
Şekil 9. RFA ve MD’da ısı artışı şekli.....	27
Şekil 10. Doku ısının 100 C° üzerine çıkması doku direncinde ani yükselme	28
Şekil 11. MDA ve RFA uygulanan dokunun ısısının zamana bağlı değişimi	28
Şekil 12. Sığır karaciğerinde RFA ve MDA uygulanan tümörler	29
Şekil 13. Farklı markalara ait MDA jeneratörleri.....	36
Şekil 14. Mikrodalga anteni ve salin infüzyonu bağlantı sistemi.....	37
Şekil 15. Salin infüzyon pompası	37
Şekil 16. US eşliğinde mikrodalga ablasyon tedavisi	38
Şekil 17. Mikrodalga ablasyon tedavisi öncesi hidrodiseksiyon	39
Şekil 18. MDA tedavisi uygulanan hastaların GS süreleri.....	47
Şekil 19. MDA tedavisi uygulanan hastaların PS süreleri.	48
Şekil 20. MDA tedavisi uygulanan hastaların PSK süreleri.	49
Şekil 21. MDA uygulanan hastaların hepatit etiyolojisine göre PS süreleri.....	50
Şekil 22. MDA uygulanan hastalarda AFP değerlerine göre GS süreleri	51
Şekil 23. MDA uygulanan hastalarda tümör boyutuna göre GS süreleri.....	53
Şekil 24. MDA uygulanan hastaların tümör sayısına göre GS süreleri	54

KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği
AFB1	: Aflatoksin B1
AFP	: Alfa-Fetoprotein
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği
ECOG	: Eastern Cooperation Oncology Group
G	: Gauge
GS	: Genel Sağ kalım
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
MDA	: Mikrodalga ablasyon
mRECIST	: Modifiye Response Evulation Criteria in Solid Tumors
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PKS	: Progresyon saptanma süresi
PS	: Progresyonsuz sağ kalım süresinin
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
TARE	: Transarteriyel Radyoembolizasyon
US	: Ultrason

ÖZET

Hepatosellüler Karsinom Tedavisinde Mikrodalga Ablasyonun Etkinliği ve Güvenirliği

Amaç: Bu çalışmanın amacı hepatosellüler karsinomlu hastalarda mikrodalga ablasyon tedavisinin etkinliği ve güvenirliliğini araştırmak idi.

Gereç ve Yöntem: Bu tek merkezli retrospektif çalışmaya Mart 2013 ile Kasım 2018 arasında tümör konseyi kararı ile cerrahi tedaviye uygun olmayan, mikrodalga ablasyon işlemi uygulanmış toplam 46 ardışık hasta dahil edilmiştir. Mikrodalga ablasyon sonrası hastalar 1. ay ve sonrasında 3 aylık aralıklar ile takip edildi. Tedaviye yanıt oranları (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors'a [mRECIST]), genel sağ kalım süreleri, progresyonsuz sağ kalım süreleri ile komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada toplam 67 hepatosellüler karsinom nodülü bulunan 47 hasta (40'i [%85] erkek) değerlendirilmiştir. Hastaların yaşları 44 ile 78 (medyan 64) arasında idi. Medyan genel sağ kalım süresi 38 ay (aralık 30-45 ay), medyan progresyonsuz sağ kalım süresi 26 ay (aralık 9-42 ay) idi. Alfa-fetoprotein değerlerine göre hastalar iki gruba ayrıldığında, alfa-fetoprotein değerlerinin genel sağ kalım süreleri üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P=0.015$). Hastalar, tümör sayısına göre farklı gruplara ayrıldığında genel sağ kalım süreleri, progresyonsuz sağ kalım süreleri açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla, $P=0.01$, $P=0.005$). Mikrodalga ablasyon tedavisi sonrası 1 hastada (%0,01) majör komplikasyon tespit edilmiştir.

Sonuç: Mikrodalga ablasyon hepatosellüler karsinomlarda etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Takiplerde alfa-fetoprotein değerlerinde değişim mikrodalga ablasyon tedavisi'nin etkinliğinin bir göstergesidir. Tümör sayısı hasta seçiminde önemli bir kriterdir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, lokorejyonel tedaviler, mikrodalga ablasyon, sağ kalım, termal ablasyon.

ABSTRACT

The Efficacy and Safety of Microwave Ablation in Hepatocellular Carcinoma

Aim: The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of Microwave ablation in hepatocellular carcinoma.

Material and Methods: This single-center retrospective study included consecutive patients not suitable for surgical treatment for whose microwave ablation was performed between March 2013 and November 2018. After microwave ablation, patients were followed up at 1st month and thereafter at 3 months intervals. Treatment response rates (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [mRECIST]), overall survival and progression-free survival were evaluated.

Findings: In this study, 46 patients (40% [85% male]) with a total of 67 tumors were evaluated. The ages of the patients were between 44 and 78 years (median 64). Median overall survival duration was 38 months (range 30-45 months), median progression-free survival was 26 months (range 9-42 months). When the patients were divided into two groups according to their alpha fetoprotein values, the effects of alpha-fetoprotein on overall survival were statistically significant ($P=0.015$). When patients were divided into different groups according to the number of tumors, a significant difference was found between the groups in terms of overall survival and progression-free survival ($P=0.01$, $P=0.005$, respectively). Major complication after microwave ablation was detected in 1 patient (0.01%).

Conclusion: Microwave ablation is an effective and safe treatment method for hepatocellular carcinoma. The change in alpha-fetoprotein values during follow-up is an strong indicator for the effectiveness of microwave ablation. The number of tumors is an important criterion in patient selection.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma, Locoregional treatment, Microwave Ablation, overall survival ,Thermal Ablation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler karsinom (HSK) karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür ve her yıl 600,000'nin üzerinde ölüme neden olmaktadır. HSK'ların prognozu orta ve ileri evrede saptandığından ve yüksek rekürren oranı nedeniyle kötüdür.^{1,2}

İleri evre HSK'larda tedavisiz 5 yıllık sağ kalım oranı düşük olup %5'in altındadır. Orta ve ileri evrede saptanan tümörlerde tedavi uygulanması durumunda beklenen yaşam süresi orta evre için 2-5 yıl, ileri evre için 1 yıldır. Tümörün çok erken veya erken evrede saptanması durumunda ise cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli ve ablasyon gibi yaklaşımlar, küratif tedavi olarak uygulanabilmektedir. Çok erken ve erken evrede saptanan tümörlerde tedavi uygulanması durumunda beklenen yaşam süresi 5 yılın üzerindedir.³

Termal ablasyon tedavi yöntemleri arasında yer alan mikrodalga ablasyonun (MDA) yüksek teknik başarı ve küratif olması nedeniyle erken evre HSK'lı hastalarda son yıllarda kullanımı artmaktadır.⁴

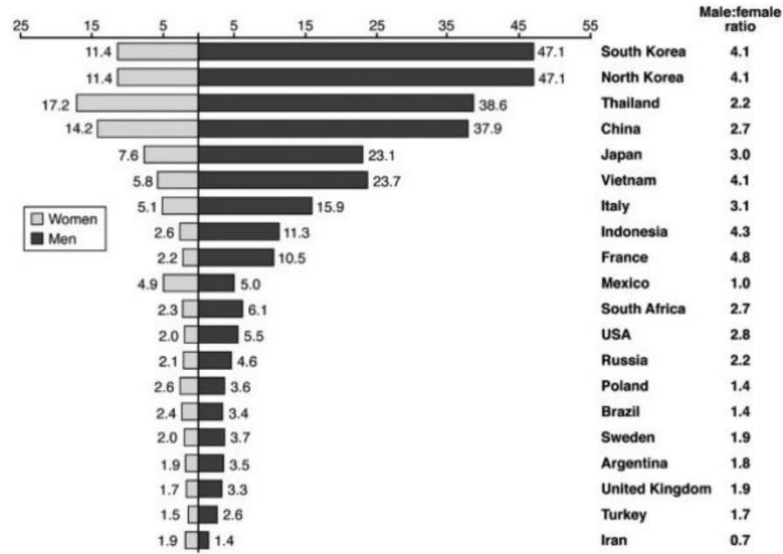
Bu çalışmanın amacı HSK'lı hastalarda MDA tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak idi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatoselüler Karsinom Epidemiyoloji ve Terminolojisi

HSK karaciğerin en sık görülen primer malign tümörü olup erkek ve kadın popülasyonunda en sık görülen sırasıyla beşinci ve dokuzuncu kanser türüdür. İleri evrede saptandığında, kısıtlı tedavi seçenekleri ve tümörün agresif doğası nedeniyle prognozu kötüdür. Bu nedenle kanserden ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada gelmektedir.¹

HSK insidansı coğrafik lokalizasyona göre farklılık gösterir. İnsidans hepatit virüs enfeksiyonlarının sık olduğu bölgelerde yüksektir. Örneğin hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonun endemik olduğu Sahra altı Afrika ülkeleri ve Doğu Asya ülkelerinde HSK 100,000’de 20 olguda görülür. Akdeniz ülkeleri (İtalya, İspanya ve Yunanistan), Kuzey ve Güney Amerika ülkelerinde ise insidansı nispeten düşüktür (Şekil 1).⁵



Şekil 1. Dünyanın farklı bölgelerinde hepatoselüler karsinom insidansları

Son yıllardaki HBV ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonun dağılımındaki değişiklikler nedeniyle HSK insidanslarında da farklılıklar gözlemlenmiştir. HBV enfeksiyonunun endemik görüldüğü ülkelerde geliştirilen aşı programları nedeniyle insidansı geride bıraktığımız son otuz yılda azalmıştır. Önceki yıllarda düşük HSK insidanslı olan ülkelerde ise artan HCV enfeksiyonu ve metabolik etkenler nedeniyle HSK insidansı son yıllarda artmıştır. HSK erkeklerde kadınlara daha fazla görülme eğilimindedir ve oran 2,5-3 katıdır.^{6,7}

HSK etiyojisinde azalan sırayla viral hepatit, alkol, toksik maddeler, metabolik etkenler, primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit rol oynar ve HSK'nın % 90'ı kronik viral hepatit zemininde gelişir.⁸

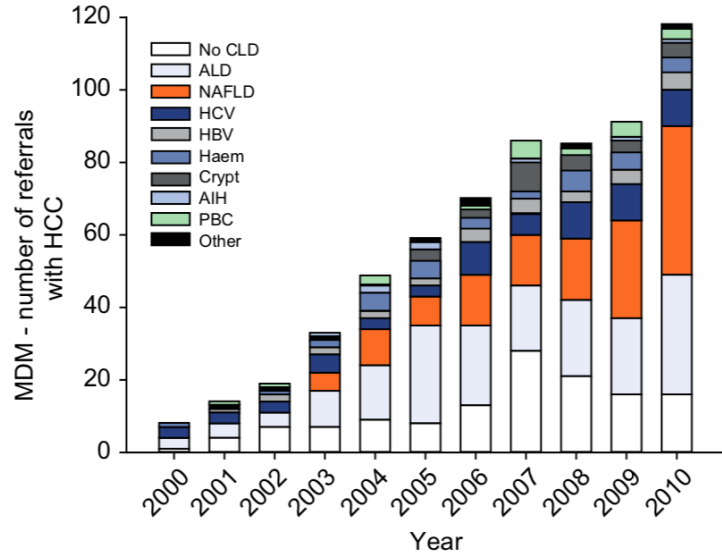
HBV enfeksiyonu zemininde gelişen HSK'larda kronik enfeksiyonun neden olduğu fibrozis ve proliferasyon, malign transformasyon gelişiminde rol oynar. Ayrıca HBV taşıyıcılarında siroz gelişmeden önce de HSK saptanması nedeniyle virüs kendisinin de malign transformasyonda rol aldığı düşünülmektedir.⁹

HCV, Batı toplumunda (Avrupa ve Kuzey Amerika) HSK için en önemli risk faktörüdür ve prevalansı her geçen gün artmaktadır.¹⁰ HCV hepatiti bulunan hastaların %80'inde hastalık kronik seyir gösterir. Kronik hepatit nedeniyle siroz zemininde kromozomal hasar ve sonrasında hepatik karsinogenez gelişir.¹¹

HSK gelişiminde virüsler dışında, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasitikus* gibi aflatoksinler üreten mantarlar da rol alabilmektedir.¹² Aflatoksin B1 (AFB1) toksini HSK gelişimi açısından aflatoksinler arasında ön plana çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda AFB1 maruziyetinde tümör supresör geni p53'te izlenen somatik mutasyonların HSK gelişiminde rol oynadığı ve HBV enfeksiyonu birlikteliğinde HSK gelişme riskinin katlanarak arttığı gösterilmiştir.¹³

Alkol kullanımı, nitritler, koloidal toryum dioksit (thorotrast), ağır metallere ve pestisidlere maruziyet HSK riskini arttıran diğer risk faktörleridir.¹⁴

Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabet ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının HSK gelişiminde risk faktörü olduğu ve HSK gelişme riskini 3 kata yakın arttırdığı gösterilmiştir (Şekil 2).¹⁵



Şekil 2. İngiltere’de HSK’lı hastaların etiyolojisinde yıllara göre değişim
(No CLD: kronik karaciğer hastalığı bulunmayan, ALD: alkolik kronik karaciğer hastalığı, NAFLD: non alkolik hepatosteatoz bağlı kronik karaciğer hastalığı, Haem: hemakromatozis, Crypt: kriptojenik kronik karaciğer hastalığı, AIH: otoimmün hepatit, PBC: primer biliyer siroz)

Türkiye hepatit B endemik ülkelerden biri olup hepatit B taşıyıcılarının oranı %5-10’dur. Hepatit C insidansı ise %1,5’tir. 2018 yılında Türkiye’de yapılan epidemiyolojik çalışmada HSK bulunan 1332 hastada, hastaların %60’ında HBV ve %20’sinde HCV hepatitinin olduğu tespit edilmiştir.¹⁶

2.2. Hepatoselüler Karsinomda Histopatolojik ve Klinik Bulgular

HSK’larda tipik adenom-karsinom dönüşümü şeklinde tümör onkogenezi sık görülmez. Hepatik adenomlar sıklıkla uzun süre oral kontraseptif kullanım öyküsü bulunan kadınlarda, glikojen depo hastalığı bulunan veya androjen tedavisi uygulanan kişilerde görülür. Yapılan çalışmalara göre hayat boyu malign dönüşüm riski % 4-8’dir.¹⁷

Displastik nodüller 1 mm'den büyük, siroz zemininde gelişen, karaciğer parankiminden ayırt edilebilen HSK progenitörleridir. Düşük ve yüksek grade olmak üzere iki gruba ayrılır. Düşük gradeli displastik nodüller, portal ve arteriyel sistemden beslenir. Nükleus/sitoplazma oranı, atipi, mitoz gibi histolojik değişiklikler yüksek gradeli displastik nodüllerde daha belirgin olmak üzere her iki alt tipte görülmektedir. Düşük gradeli displastik nodüller regresyon gösterebilmektedir.¹⁸

HSK'lar küçük hepatosellüler karsinom (<2 cm) ve ileri hepatosellüler karsinom iki ana gruba ayrılır. Küçük HSK'lar kendi içinde belli belirsiz nodüler tip HSK ve nodüller tip küçük HSK olmak üzere iki gruba ayrılır. İleri HSK'lar ise makroskopik Eggele sınıflamasına göre nodüller tip, masif tip ve diffüz infiltratif tip olmak üzere üç gruba ayrılır.¹⁹ Nodüler tip HSK en sık görülen tiptir ve genellikle primer HSK nodülü ve çevresinde daha küçük boyutlu satellit nodüller şeklinde görülür. HSK'lar unilobar/bilobar ve soliter/multifokal olarak görülebilmektedir. Histolojik diferansiasyon derecelerine göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak sınıflara ayrılmaktadır.²⁰

Fibrolameller hepatosellüler karsinom ender görülen ve nispeten daha az bilinen HSK alt tipidir. HSK'ya göre daha genç ve karaciğer parankim hastalığı olmayan hastalarda görülür. Prognozu diğer primer karaciğer tümörlerine göre daha iyidir.²¹

Ayrıca sarkomatoz, berrak hücreli varyant, skiröz ve lenfoid stromalı tip HSK olmak üzere farklı histolojik tip HSK varyantları vardır.¹⁹

Çok erken ve erken evre HSK çoğunlukla asemptomatiktir, orta ve ileri evre HSK'larda ise karın ağrısı, kilo kaybı, ateş ve halsizlik gibi müphem bulgular görülür. Kompanse siroz hastalarında ise klinik bulgu olarak ani gelişen dekompanse bulguları görülebilir.²²

HSK'ların büyük çoğunluğu siroz zemininde geliştiği için siroz prognozunu belirlemek amaçlı Child-Pugh (Tablo 1) skorum sistemi kullanılır. Child-Pugh skorum sisteminde klinik bulgular (asit ve ensefalopati) ve laboratuvar değerleri (albumin, billirubin, protrombin zamanı) kullanılır ve hastalar puan aralıklarına göre üç gruba (A-B-C) ayrılır. Bu gruplama ile hastaların sirotik karaciğer hastalıklarının prognozunu belirlenir; A grubu en iyi prognoza sahip iken C grubu prognozu en kötü gruptur.²³

Tümör markerları arasında yer alan α -fetoprotein (AFP) önemli bir laboratuvar belirteçdir. AFP değerinin 20 ng/ml tümör tanısında önemli bir eşik değeri olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak erken evre HSK yanlış negatif değeri yüksektir.

Son zamanlarda ise AFP ile kombine edilmiş, fraksiyonel AFP-L3 ve protein ile indüklenmiş vitamin K antagonistlerinin erken evre HSK’larda önemini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır.²⁴

Tablo 1. Child-Pugh skarlama sistemi
(Child A=5-6; Child B=7-9; Child C=10-15 puan)

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Grade 1-2	2
	Grade 3-4	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirubin (mg/dl)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin (g/dL)	>3,5	1
	2,8-3,5	2
	<2,8	3
Protrombin Aktivitesi	>50	1
	40-50	2
	<40	3

2.3. Hepatosellüler Karsinomda Tanısal Algoritma

2.3.1. Ultrason İle Tarama ve Takip

HSK'ların tespit edildiği anda hastalığın evresi prognoz açısından önemlidir çünkü HSK çok erken ve erken evrede tespit edilmesi durumunda küratif tedaviler uygulanabilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada ilk semptom verdiği anda yani orta ve ileri evrede tanı konulan HSK'larda 5 yıllık sağ kalım oranı %0 ile %10 arasında olduğu, erken evrede tanı konulanlarda ise 5 yıllık sağ kalım oranı %50'nin üzerine çıktığı görülmüştür.²⁵ Bu nedenle HSK'ların erken evrede tespit edilmesi önemlidir. Erken evrede tanı için ise tarama programları geliştirilmiştir. Örneğin Japonya'da yapılan bir çalışmada Japon Hepatoloji Birliğinin önerdiği tarama programlarının uygulanması ile tanı konulan HSK'ların %60'nın erken evrede olduğu gösterilmiştir.²⁶

HSK taramasında görüntüleme yöntemi olarak ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle ultrason (US) ve laboratuvar belirteç olarak AFP kullanılmaktadır. 19 çalışmadan oluşan metaanalizde US'nin erken evrede HSK'ların tespitinde sensitivitesinin %63 olduğu gösterilmiştir.²⁷ US takiplerine AFP ölçümlerinin kombine edilmesi durumunda ise spesifitenin ve sensitivitenin sırasıyla %83 ve %90'lara ulaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur.²⁸

Uygulanan tarama programının başarılı olabilmesi için taramanın uygun popülasyona uygulanması önemlidir. Bu nedenle Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği (AASLD) 2000'li yılların başından beri tarama programlarının hangi popülasyona uygulanacağı ve taramada nelerin kullanılacağına dair kılavuzlar yayınlamaktadırlar.^{29,30}

Yayınlanan kılavuzlarda tarama uygulanacak popülasyonu tanımlama amaçlı yüksek riskli grup tanımlanmıştır. Siroz bulunan etiyolojisi HBV, HCV, alkol, herediter hemokromatozis, nonalkolik steatohepatit, primer biliyer siroz olanlar ve karaciğer nakli için bekleme listesinde olanlar; siroz olmayan hastalar içinde ise kronik hepatit B taşıyıcıları yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Yüksek riskli grup için 6 aylık aralıklar ile US takibi önerilmiştir.

Tarama anında karaciğerde nodül saptanması durumunda ise nodülün boyutlarına göre stratejiler belirlenmiştir. Nodülün boyutunun 1 cm ve altı olması durumunda 2 yıl boyunca 3 veya 6 ay aralıklar ile US takibi önerilmiştir. Lezyon boyutlarının 1 cm ve üstü olması

durumunda dinamik kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve/veya Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile nodülün görüntülenmesi, nodülün tipik HSK özellikleri göstermesi durumunda HSK olarak kabul edilmesi önerilmiştir. Ancak tipik özellikler göstermemesi durumunda ilk görüntülemeye kullanılan modaliteden farklı olacak şekilde kontrastlı dinamik BT/MRG ile tekrardan değerlendirilmesi ve buna rağmen tipik özellikler göstermemesi durumunda ise biyopsi yapılması gerektiği tavsiye edilmiştir.

Her ne kadar US sensitivitesini artırdığı çalışmalarda gösterilse de maliyet-performans etkinliği nedeniyle AASLD ve EASL kılavuzlarında taramalarda AFP takibi önerilmemektedir.^{29,30}

2.3.2. Hepatoselüller Karsinomda Görüntüleme Yöntemleri

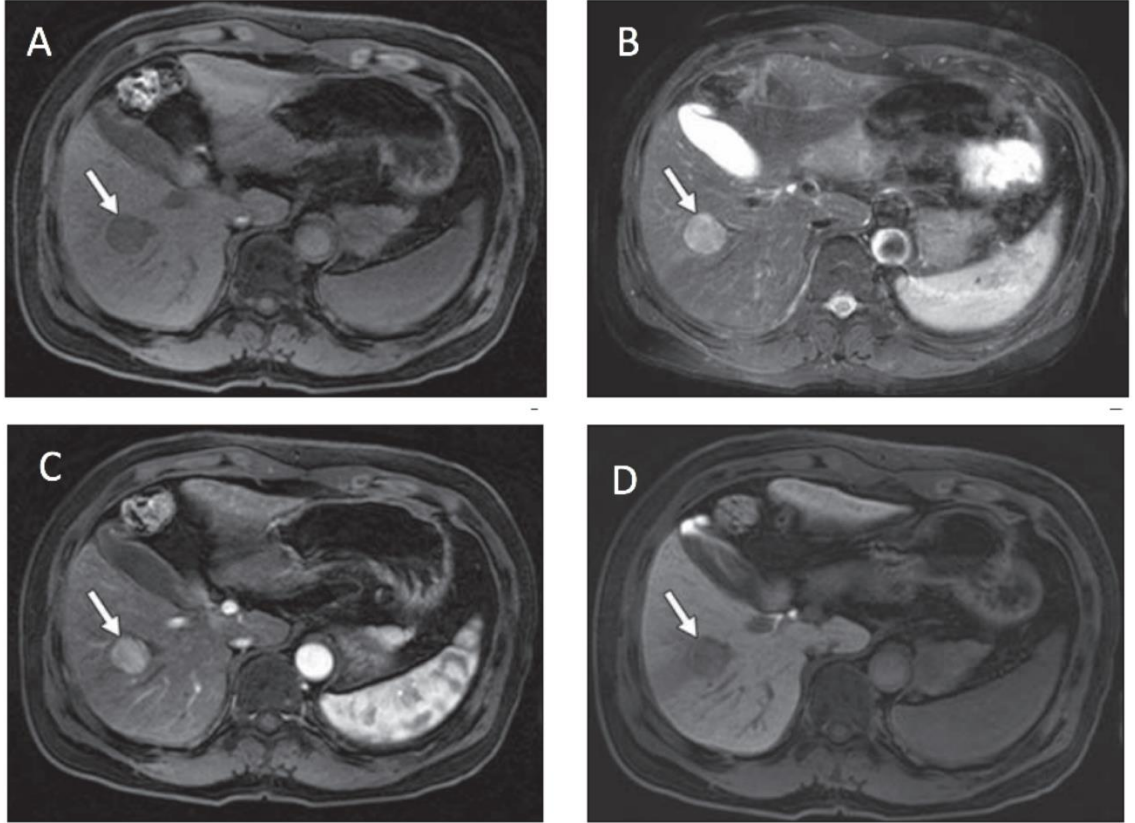
Normal karaciğer parankiminin kanlanması portal venden (%75) ve hepatik arterden (%25) olmak üzere iki ayrı ana vasküler yapıdan sağlanmaktadır. Ancak HSK'ların büyük çoğunluğu hepatik arterden besleyici arterler ile kanlanır. Bu hemodinamik özellik nedeniyle kontrastlı dinamik görüntülemeye HSK'lar erken arteriyel fazda kontrast ile hızlı boyanma gösterirken venöz fazda kontrast madde hızlı yıkanma gösterir.³¹

Yapılan çalışmalarda 2 cm üzeri HSK'larda MRG ve BT yaklaşık %95 oranında tümörü tespit edebildiği, 2 cm altı tümörlerde ise MRG'in BT'den üstün olduğu tespit edilmiştir, US ise tanıda kullanılmamaktadır. Çünkü kontrastlı US incelemelerde HSK ile kolanjiyoselüller karsinom ayrımı yapılamamaktadır.³²

HSK görüntüleme amaçlı yapılacak BT ve/veya MRG'de kontrast madde uygulanması ile görüntüleme dinamik veya çok fazlı olmalıdır. Tanı için gerekli olan fazlar sırasıyla: (1) kontrastsız faz (kontrast öncesi), (2) erken arteriyel faz (inen aortaya 100 HU ulaştıktan sonra 15. sn), (3) portal faz (arteriyel faz başladıktan sonra 35-55. sn), (4) geç venöz faz (kontrast madde verildikten sonra 120. sn) şeklinde olmalıdır.³³

2004 yılında kullanımı girdikten sonra karaciğer hastalıklarını MRG'de kullanımı her geçen gün artan gadoksetik asit disodyum pentat (gadoksetik asit) hepatosit spesifik kontrast maddedir. Enjekte edilen kontrast maddenin %50 yakını karaciğerden safra yolları ile atılmaktadır. Kontrast madde verildikten sonra 20. dk'da alınan görüntüler hepatobiliyer faz olarak adlandırılır. Hepatobiliyer fazda hepatositler gadoksetik asit ile boyanırken, karaciğerde yer alan ve hepatosit içermeyen veya karaciğer parankimine göre nispeten daha az sayıda hepatosit hücresi içeren kitleler parankime göre hipointens görüntülenir. Yapılan

Çalışmalarda gadoksetik asit kullanılarak yapılan HSK görüntülemelerinde erken evre HSK'ların saptanma oranının arttığı görülmüştür. Örneğın 2015 yılında yapılan bir çalışmada BT'de tek HSK nodülü saptanan hastaların, tekrardan yapılan kontrast madde olarak gadoksetik asit kullanıldığı dinamik MRG incelemelerinde saptanan nodül sayısının %16 arttığı tespit edilmiştir (Şekil 3).³⁴



Şekil 3. Gadoksetit asit kullanılan dinamik MR'da HSK nodülü

A) Kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülemede segment 5'te bulunan HSK nodülü hipointens, B) Erken arteriyel fazda HSK nodülünde yoğun kontrast tutulumu olduğu izlenmekte, C) Portal fazda nodülün erken arteriyel faza göre yıkanma gösterdiği izlenmekte, D) Hepatobiliyer fazda nodül karaciğer parankiminden ayırt edilmekte ve parankime göre hipointens izlenmektedir.

Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi (DSA) tanıda nadiren kullanılmakla birlikte günümüzde genellikle cerrahi veya transarteriyel tedaviler öncesi arteriyel yapıların anatomisini değerlendirmek için kullanılmaktadır.

2.4. Hepatosellüler Karsinom'da Evrelendirme

Tümör evrelendirmesi hastanın prognozu ve uygun tedaviyi belirlemek amaçlı yapılmaktadır. HSK'larda yapılan evrelendirme diğer tümörlere göre farklı olmak zorundadır çünkü HSK'ların çoğunluğu kronik karaciğer hastalığı ve siroz zemininde gelişir. Tümörün prognozunu belirlemek amaçlı yapılacak evrelendirme sistemlerinde kronik karaciğer hastalığının şiddeti de evrelendirmeye dahil edilmelidir. Bu nedenle HSK evrelendirmesinde klasik Tumor, Nodule, Metastatic (TNM) evrelemesi yeterli değildir ve farklı evrelendirme sistemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar içerisinde ilk kez 1999 yılında yayınlanan ve o tarihten itibaren belirli aralıklar ile güncellenen Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sınıflaması en sık kullanılan evrelendirme sistemidir.³⁵

BCLC kanser evresini, hastanın tümör yüküne göre prognozunu, karaciğer hastalığının şiddetini ve hastanın performans durumunu tanımlar. Toplam 5 evre mevcuttur ve evrelere göre spesifik tedavi seçenekleri tavsiye edilmektedir.

Çok erken evre (BCLC 0) ve erken evre (BCLC A) soliter HSK nodülü veya en fazla 3 tane 3 cm'den küçük HSK nodülü bulunan, karaciğer fonksiyonları korunmuş, makrovasküler invazyon ve ekstrahepatik metastazı bulunmayan, kanser ile ilişkili semptomları olmayan (Eastern Cooperation Oncology Group (ECOG)²³ performans durumu 0) hasta grubudur. Bu hasta grubunda karaciğer transplantasyonu, tümör rezeksiyonu ve ablasyon küratif tedaviler olarak tavsiye edilmektedir.

Orta evre HSK (BCLC B) semptomları olmayan, multifokal HSK bulunan ancak karaciğere sınırlı ve makrovasküler invazyonu bulunmayan, kanser ile ilişkili semptomları olmayan (ECOG performans durumu 0) hasta grubudur. Bu evrede BCLC evreleme sistemine göre karaciğer fonksiyonları korunduysa transarteriyel kemoembolizasyon tedavisi önerilmektedir.

İleri evre HSK (BCLC C) ekstrahepatik metastaz, makrovasküler invazyon, kanser ile ilişkili semptomları olan (ECOG performans durumu 1-2) bu üç kriterden en az birini

karşılayan HSK'lardır. Bu grupta hedefe yönelik sistemik tedavi (tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib ve regorafenib)) seçenekleri önerilmektedir.

Terminal evre (BCLC D), terminal evre karaciğer yetmezliği olan veya kanser ilişkili semptomları olan (ECOG performans durumu 3-4) hasta grubudur. Bu evrede karaciğer tümörüne yönelik tedavi önerilmemektedir. Tavsiye edilen tedavi daha çok palyatif ve destekleyici tedavidir.

2.5. Hepatosellüler Karsinomda Tedavi Yöntemleri

HSK tedavisinde uygulanan cerrahi rezeksiyon, transplantasyon, ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon ve sistemik tedavilerin yaşam sürelerine katkıları yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır.^{36,37}

Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) karaciğerde yer alan tümörün besleyici arterinin mikroküreler ve radyoaktif madde ile embolize edilerek lokal radyoterapi uygulanmasıdır. Şu ana kadar yaşam süresine katkısı olduğuna dair literatürde çok fazla çalışma yayınlanmamış olsa da son zamanlarda yapılan çalışmalarda TARE uygulanan HSK'lı hastalarda yaşam sürelerinin arttığı tespit edilmiştir.³⁸

Sistemik tedavilerin HSK'lı hastalarda yaşam sürelerini artırmaktadır ancak bu tedaviler belirgin toksisiteye neden olmaktadır.³⁹

HSK'ların çok heterojen hastalık olması ve etkili olabilecek tedavi seçeneklerinin fazla olması nedeniyle, her hasta için tedavi seçenekleri kişiye özel değerlendirilmelidir. Tedavi kararı, girişimsel radyolog, cerrah, gastroenterolog, patolog, nükleer tıp uzmanı ve onkoloğun iş birliği ile multidisipliner yaklaşımla belirlenmelidir.

2.5.1. Hepatosellüler Karsinomda Cerrahi Tedavileri

2.5.1.1. Karaciğer Rezeksiyonu

Erken evre ve karaciğer fonksiyonlarının korunduğu veya iyi kompanse siroz bulunan HSK'larda rezeksiyon önde gelen tedavi seçeneğidir. Ancak dekompanse siroz bulunan HSK'larda artmış komplikasyon riski nedeniyle rezeksiyon önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda rezeksiyon yapılan HSK'lı hastalarda 1. yıl sağ kalım oranı %80, 3.yıl sağ kalım oranı %58 ve 5. yıl sağ kalım oranı %25 bulunmuştur.⁴⁰

Tarihsel süreçte Child-Pugh skoruyla sistem kullanılsa da son yıllarda rezeksiyon planlanan HSK'larda cerrahi sonrası komplikasyon riskini öngörmek açısından MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoruyla sistem kullanılmaktadır.⁴¹ MELD skoruyla sisteminde cerrahi öncesi hastanın kreatinin, protrombin ve bilirubin değerleri logaritmik formüle edilerek skor elde edilmektedir. Yapılan çalışmalarda elde edilen skoru 10 altında olması rezeksiyonun komplikasyon riskinin kabul edilebilir sınırlar arasında olduğunu göstermiştir.⁴² Ayrıca rezeksiyon öncesi değerlendirmede portal hipertansiyon saptanması ve bilirubin değerlerinin 1 mg/dl üzerinde bulunması komplikasyon oranlarının artırdığı tespit edilmiştir.⁴³

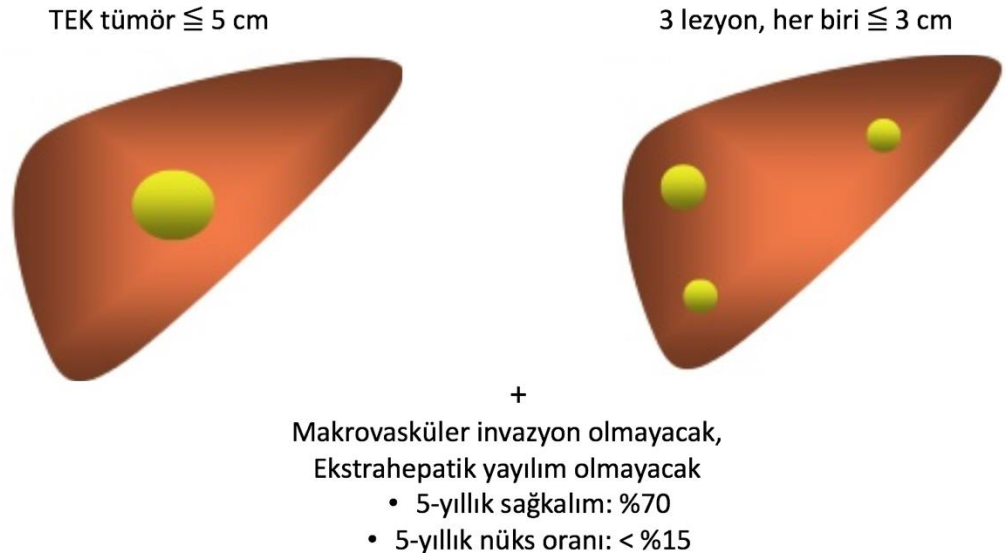
Rezeksiyon sonrası remnant karaciğer volümü rezeksiyon uygulanabilirliği açısından önemli bir kriterdir. Rezeksiyon sonrası remnant karaciğer dokusu oranı sirotik olmayan karaciğerde minimum %25, kompanse sirotik karaciğerde %40 olarak belirlenmiştir.⁴⁴ Son yıllarda gelişen teknoloji ile rezeksiyon öncesi çok kesitli BT ve MRG ile çeşitli yazılımlar kullanarak rezeksiyon öncesi ve sonrası karaciğer volümü hesaplanabilmektedir.⁴⁵

Rezeksiyon sonuçları sağ kalım oranları açısından ümit verici olsa da rezeksiyon sonrası rekkürens sağ kalım oranlarını düşürmektedir. Rezeksiyon uygulanan HSK'ların %70'inde 5 yıl içinde *de novo* tümör oluşumu veya yayılıma bağlı rekküren gelişir. Rekküreni önlemek amaçlı immünoterapi tedavileri uygulansa da yapılan deneysel çalışmalarda sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmemiştir.⁴⁶

2.5.1.2. Karaciğer Transplantasyonu

HSK'lı hastalarda teorik olarak karaciğer transplantasyonu en iyi tedavi seçeneğidir çünkü transplant ile kronik karaciğer hastalığı ve HSK tedavisi sağlanır. Ayrıca rekküren riskinin ortadan kalkması nedeniyle cerrahi rezeksiyona göre sağ kalım oranları açısından daha başarılıdır.⁴⁷

1996 yılında yayınlandıktan sonra Milan kriterleri (Şekil 4) Kuzey Amerika ve Avrupa'da transplant uygulanacak HSK'lı hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Milan kriterlerine göre HSK'lı hastalarda, 5 cm'den küçük tek bir tümör olması, 3 cm'den küçük 3 ve daha az tümör olması, makrovasküler invazyon olmaması, ekstrahepatik yayılım olmaması gibi kriterler sağlanması durumunda 4 yıllık sağ kalım oranları %75, rekkürensiz sağ kalım oranları %83'ü bulmaktadır.⁴⁸



Şekil 4. Milan kriterleri

Son yıllarda transplantasyona uygun olmayan hastalarda evre düşürmek (downstaging) ve hastayı transplantasyon için uygun evreye getirmek amaçlı cerrahi dışı lokorejyonel tedaviler kullanılmaktadır. Örneğin 2008 yılında yayınlanan çalışmada Milan kriterleri dışında kalan HSK'lı hastalarda, cerrahi dışı lokorejyonel tedavi uygulandıktan

sonra bu tedavi uygulanan HSK'ların %45'nin Milan kriterlerine uygunluk sağladığı tespit edilmiştir.⁴⁹

Karaciğer nakli sağ kalım sonuçları olarak en iyi tedavi seçeneği olsa da donör sayısında istenilen seviyelere ulaşılamaması, HSK'larda diğer tedavi seçeneklerine yönlendirmektedir.⁵⁰

2.5.2. Hepatoselüller Karsinomda Sistemik Tedavi ve İmmünoterapi

İleri evre HSK'da cerrahi, lokal ablasyon ve intraarteriyel tedavilerin uygun olmaması durumunda sistemik tedaviler (doksorubisin, sisplatin, antiandrojenler, tamoksifen) uygulanmaktadır. Doksorubisin kullanılan ileri evre HSK'lı hastalarda 1 yıllık sağ kalım oranları ancak %20 civarında olduğu tespit edilmiştir.⁵¹

Tümör biyolojisinin moleküler temelleri hakkındaki bilgilerin artması ile daha öncesinde kullanılan sistemik kemoteraplere göre daha az yan etkileri bulunan, sorafenib ve regorafenib olmak üzere hedefe yönelik sistemik tedavilerin kullanımı artmıştır. Moleküler hedefli tedaviler olarak adlandırılan bu tedavilerin etki mekanizması tümör hücreleri tarafından salınan ve tümör hücre proliferasyonu sağlayan vasküler endotelyal büyüme faktörünün inhibisyonudur. 2008 yılında yapılan faz 3 çalışmasında ileri evre HSK'larda sorafenib ve plasebo sağ kalım sürelerini karşılaştırılmış ve sağ kalım süreleri sırasıyla 10,7 ve 7,9 ay olarak tespit edilmiştir.⁵² Ayrıca 2017 yılında yapılan çalışmada sorafenib tedavisi altında progresyon saptanan HSK'larda regorafenib kullanımının sağ kalımı arttırdığı tespit edilmiştir.³⁷

2.5.3. Hepatoselüller Karsinomda Transarteriyel Tedaviler

Karaciğer parankiminin ağırlıklı olarak portal venden (%75), HSK'ların %90'nın ise hepatik arterden beslenmesi ve yoğun vasküler tümörler olması transarteriyel tedavilerin temel prensibini oluşturur. Transarteriyel tedavilerde invaziv anjiyografi ile hepatik arter kateterize edildikten sonra tümörün hepatik arterden köken alan tümör besleyici arterinden tedavi uygulanır. Tümör besleyici arteri selektif kateterize edildiği için tümörde sitotoksik etki olduğu halde karaciğer parankimi minimum etkilenir. Besleyici arterin embolize edilmesi transarteriyel embolizasyon (TAE), embolize edici ajanlara kemoterapotik ajan

yüklenmesi transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve embolize edici ajana radyoterapotik ajan eklenerek yapılan tedavi TARE olarak adlandırılmaktadır.⁵³

BCLC kriterlerine göre orta evre HSK'larda tümör yükünü azaltmak için debulking tedavi olarak TAKE tavsiye edilmektedir. TAKE tekli veya çoklu kemoterapotik ve embolizan ajanın birlikte tümör besleyici arterden tümör dokusuna süperselektif/selektif enjekte edilmesidir. Tarihsel süreç içerisinde ve günümüzde embolizan ajan olarak gelfoam, polivinil alkol partikülleri, lipiodol ve mikroküreler kullanılmıştır ve kullanılmaktadır. Bunlardan gelfoam geçici embolizasyon sağlar ve embolizan etkisi 2 hafta içerisinde sonlanır. Diğer embolizan ajanlar ise kalıcı embolizasyon sağlar.⁵⁴ Farklı boyutlarda seçeneklerinin (40-1200 mikrometre) olması nedeniyle homojen dağılım sağlayabilen ve diğer embolizan ajanlara göre daha yavaş ve kontrollü ilaç salınımı sağlayan mikrokürelerin kullanımı son zamanlarda artmaktadır. İlaç yüklü mikroküreler ile yapılan TAKE'de diğer embolizan ajanların aksine esas antitümoral etki embolizasyondan çok kemoterapotik ajana bağlı sitotoksitedir.⁵⁵ TAKE'de kemoterapotik ajan olarak ise tek ajan olarak doksorubisin veya doksorubisine kombine mitomisin C ve/veya sisplatin kullanılmaktadır.⁵⁶

TAKE'de en sık görülen yan etki genellikle hospitalizasyon gerektirmeyen, bu nedenle minör komplikasyon olarak adlandırılan postembolizasyon sendromudur. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve ateş postembolizasyon sendromunun bulgularıdır. Bununda dışında TAKE'de diğer komplikasyonlar embolizan ajanın tümör dokusu dışında organ ve dokulara reflü veya kaçağı nedeniyle olan komplikasyonlardır. Bunlar arasında majör komplikasyon olarak adlandırılan kolesistit, mide ve cilt ülserleri, karaciğer yetmezliği yer alır. Tümör nekrozuna bağlı tümör lojunda abse gelişebilir. Yapılan çalışmalara göre TAKE yapılan HSK'ların %70-80'inde 3-4 günde gerileyen postembolizasyon sendromu gelişmektedir. Major komplikasyonlar ise daha ender görülmektedir.⁵⁷

Literatürde bulunan önceki çalışmalarda TAKE uygulanan HSK'larda sağ kalım süreleri 20 ay civarındayken, son dönemlerde 100 mikron altı mikroküreler ile yapılan çalışmalar sağ kalım süreleri 30-40 aylara ulaşmaktadır.⁵⁸

TARE, kateter ile karaciğer tümörünü besleyen hepatik arter ve dallarının, β -emitter Yttrium-90 yüklü reçine veya cam mikrosferler ile embolize edilmesidir. Yttrium-90 beta dalgaları yayar ve çevre dokulara penetrasyon mesafesi maksimum 11 mm ve ortalama 2.5 mm'dir. Beta dalgalarının yarı ömrü 64 saattir. TARE'de eksternal radyoterapiye oranla

daha yüksek dozlara güven ile ulaşılmaktadır çünkü etki alanı sadece tümör ile sınırlı olup tümör dışı karaciğer parankimi korunmaktadır.⁵⁹

TAKE'den farklı olarak TARE öncesinde hepatomezenterik anjiyografi yapılarak vasküler anatomi ve olası varyasyonlar görüntülenir ve Yttrium-90 mikrosferlere benzerlik gösteren ancak gamma dalgaları yayması nedeniyle yan etkiye neden olmayan 99m teknesyum-makroagregat albümin partikülleri enjekte edilir. Ardından single photon emission BT γ -camera ile akciğere şant oranı, tümöre ve tümör dışı karaciğer dokusuna mikrosferlerin dağılımı değerlendirilir. Akciğer dokusuna şant oranının %20'nin üzerinde olması durumunda TARE kontrendikedir. Nontümöral karaciğer dokusu ve karaciğer dışı organlarda kaçak tutulumu tespit edilmesi durumunda koil embolizasyon uygulanabilmektedir.⁶⁰

TARE sonrası yan etkiler TAKE sonrası yan etkilere benzer olup çoğunlukla hastanede bir günden uzun yatış gerektirmez. En sık görülen şikayetler karın ağrısı ve kusmadır. Bunun dışında TAKE'ye benzer şekilde embolizan ajanların tümör dışı dokulara kaçışı nedeniyle kolesistit, deri ve gastrik ülserler ve radyasyon pnömoniti görülebilir.⁶¹

2000'li yılların başında yapılan çalışmalarda transarteriyel tedaviler arasında yaşam süresine katkısı olan tek tedavi TAKE olduğu tespit edilmiştir.⁶² Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda TARE, HSK tedavisinde en az TAKE kadar etkin ve güvenilir olduğu tespit edilmiştir.⁶³

2.5.4. Hepatosellüler Karsinomda Görüntüleme Eşliğinde Tümör Ablasyonu

BCLC kriterlerine göre çok erken evre ve erken evre HSK'larda ablasyon yöntemleri kuratif tedavilerdir. Ayrıca transplant için uygun olmayan hastalarda veya transplant listesinde olup yeni tümörler gelişmesi nedeniyle bekleme listesi dışında kalan hastalarda lökorejyonel tedaviler (tümör ablasyonu, TAKE, TARE) ile transplantasyon için tekrardan uygun kriterler sağlanabilmektedir.⁶⁴

Tümör ablasyonu tümöral dokunun kimyasal veya enerji bazlı tedaviler ile eradike edilmesi anlamında kullanılmaktadır. Tümör ablasyonu iki ana gruba ayrılır: kimyasal ve enerji bazlı (termal veya termal olmayan) ablasyon. Enerji bazlı tedaviler ise radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MDA), lazer ablasyon, kriyoablasyon, geri

dönüşümsüz elektroporasyon, odaklanmış yüksek yoğunlukta ultrasonografik ablasyon (HIFU) tedavisi alt başlıklarına ayrılmaktadır.

Görüntülemeadaki amaç tedavi öncesi planlama ve tedavi sırasında tedavi uygulanacak alanı tespit etmek ve rehberlik sağlamaktır. Bu amaçla US, BT, MRG, pozitron emisyon tomografi (PET) ve floroskopi kullanılmaktadır. Ultrason kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli olması, radyasyon içermemesi ve hızlı görüntü elde edilebilmesi nedeniyle ablatif tedavilerde tedavi sırasında en sık kullanılan modalitedir. Tedavi öncesi planlama ve tedavi sonrası değerlendirme de ise en sık kontrastlı dinamik MRG ve BT tetkikleri kullanılmaktadır.⁶⁵

2.5.4.1. Hepatosellüler Karsinomda Kimyasal Ablasyon Tedavileri

Kimyasal tedaviler Uzak Doğu ülkelerinde termal tedaviler dışında en sık kullanılan, tümör dokusuna lokal kimyasal madde enjeksiyonun yapıldığı ablasyon tedavi yöntemidir. Bu tedavi yönteminde etanol ve asetik asit kullanılmaktadır.

Tümör içerisinde etanol enjeksiyonu, hücresel dehidrasyonu, protein denatürasyonu ve sonuç olarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Ayrıca etanol tümör çevresindeki mikrovasküler yapılarda endotel hasarına neden olarak tümörü besleyen vasküler yapılarda mikrotrombüslere neden olarak koagülasyon nekrozunu tetiklemektedir.

Tedavide her seansta tümör içerisine US eşliğinde 2-10 ml saf etanol enjekte edilir ve tedavi toplam 4-8 seanstan oluşur. Tümör çevresinde kapsül veya psödokapsül bulunması uygulanan etanolün tümör dokusu içerisinde homojen dağılması ve tümör dışı karaciğer parankiminin etanolden minimal etkilenmesini sağlar. Ancak infiltratif tümörlerde ve 2 cm'den büyük tümörlerde iç fibröz septalar nedeniyle uygulanan etanol homojen dağılmamaktadır ve bu da tedavinin etkinliği düşürmektedir.⁶⁶

HSK'lı hastalarda etanol ve RFA etkinliğini karşılaştıran geniş çaplı çalışmalarda, 3 cm üzerindeki tümörlerde RFA'nın %84, etanolün ise %70 tümör içi nekroz oranı sağladığı, lokal rekkürens (RFA %18, etanol enjeksiyonu %45) ve 3 yıllık sağ kalım oranları (RFA %74, etanol enjeksiyon %50) olarak RFA'nın etanol enjeksiyon tedavisine göre üstün olduğu tespit edilmiştir. Ancak 3 cm altındaki tümörlerde RFA ve etanol enjeksiyonu karşılaştıran çalışmalarda, etanol enjeksiyonun majör komplikasyon oranları ve maliyet olarak RFA'ya üstün olduğu görülmüştür.⁶⁷

Etanol ablasyonun avantajları düşük maliyetli ve komplikasyon oranının düşük olması iken dezavantajı 3 cm üzerindeki HSK'larda etkinliğinin azalması ve multiseans ablasyona ihtiyaç duyulmasıdır.

2.5.4.2. Geri Dönüşümsüz Elektroporasyon

Geri dönüşümsüz elektroporasyon bir termal olmayan enerji bazlı ablasyon yöntemidir. Elektrik enerjisi ile tümör hücreleri ablate edilir.

Görüntüleme eşliğinde elektrod tümör dokusuna yerleştirilir, ardından kısa frekanslı, yüksek enerjili elektrik pulsarı gönderilerek hücre membranının lipid tabakasının seçici geçirgenlik özelliği bozulur. Bu durum hücre içi iyon dengesini bozarak hücrede ölüme neden olur. IRE'nin etkileri sadece hücre içinde geçerli olduğu için hücre dışı ekstrasellüler matriks korunur, bu durum termal ablasyonlardan ayrı olarak IRE'de vasküler yapılar ve safra yollarının korunmasını açıklar. Ayrıca IRE termal tedavi olmadığı için vasküler yapıların komşuluğunda yer alan tümörlere uygulanan termal ablasyonlarda görülen ve tedavi etkililiğinin azalmasına neden olan soğrulma (heat shrink) etkisi görülmez.⁶⁸

Yapılan çalışmalar IRE'nin karaciğer, böbrek ve akciğer tümörlerinde güvenle kullanabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak kalbin yakın komşuluğunda yer alan karaciğer tümörlerinin tedavisinde elektrik enerjisi bazlı bir tedavi yöntemi olduğu için başta kardiyak aritmi olmak üzere brakial pleksus yaralanması, pnömotoraks ve ağrı gibi sorunların olabileceği bildirilmiştir.⁶⁹

Soğrulma etkisinin olmaması nedeniyle vasküler yapıların komşuluğunda bulunan HSK'larda IRE'nin etkin tedavi yöntemi olduğuna dair son dönemlerde çalışmalar yayınlanmaktadır. Örneğin portal ve majör hepatik vene 1 cm komşulukta bulunan 28 HSK'ya uygulanan IRE sonuçlarını araştıran bir çalışmada 27 (%98) hastada tam yanıt izlenmiştir ve takiplerde yalnızca 3 (%5,7) hastada lokal rekküren tespit edilmiştir.⁷⁰

IRE'nin komplikasyon oranları diğer ablatif tedavilere oranla nispeten az olması ve majör vasküler komşuluğunda tam ablasyon sağlayabilmesi nedeniyle ön plana çıksa da diğer ablasyon yöntemlerine oranla yeni bir tedavi seçeneği olması nedeniyle bu konuda daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.5.4.3. Kriyoablasyon

Kriyoablasyon yüksek basınçlı gazlar ile tümör dokusunun dondurulmasıdır. İlk kullanılan ablasyon yöntemidir ve ilk olarak meme ve serviks kanseri için kullanılmıştır. Günümüzde ise böbrek, karaciğer, prostat ve akciğer tümörleri için kullanılmaktadır.

Kriyoablasyonun çalışma prensibi Joule-Thomson etkisi olarak adlandırılan gazların yüksek basınç altında soğurulması sırasında ortaya çıkan termal etki ile dokuda buz kristallerinin oluşmasına dayanır. Tümör içerisine yerleştirilen kriyoprobaları ile yüksek basınç altında gazlara devir daim yaptırılır ve doku sıcaklığı -40 ile -80 C dereceye kadar düşürülür. Bu nedenle prob ucunda buz topu olarak adlandırılan donmuş tümör dokusu oluşur. İlk yıllarda kriyoablasyon için nitrojen gazı kullanılsa da son yıllarda argon gazı kullanılmaktadır. Tedavi sırasında rehberlik ve tedavisi sonrası değerlendirme için US, BT, MRG kullanılmaktadır.

Kriyoablasyonun tedavi sonrası %20 ölüm riski bulunan karaciğer, böbrek ve akciğer yetmezliği, kas yıkımı ve kanama bozukluğunun görüldüğü kriyoşok olarak adlandırılan postkriyoablasyon sendromu görülebilir. Ayrıca postkriyoablasyon sendromuna göre nispeten daha hafif sayılabilecek karaciğerde apse, biloma, safra yollarında fistül gibi yan etkiler görülebilir.^{71,72}

Kriyoablasyon HSK'lı hastalarda etkinliğini araştıran çalışmada toplam 360 ablasyon işlemi (RFA 180, kriyoablasyon 180) değerlendirilmiştir. Birinci, 3. ve 5. yıl sağ kalım oranları sırasıyla RFA için %97, %66 ve %38, kriyoablasyon için %89, %54 ve %35 olarak tespit edilmiştir. Her iki grubun sağ kalım oranları ve yan etki oranlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (sırasıyla $P>0,747$; $P>0,776$).⁷³

Kriyoablasyon etkinlik açısından diğer termal ablasyonlara benzerdir ancak yüksek maliyetli olması ve kriyoşok gibi majör komplikasyonlara neden olabilmesi dezavantajlarıdır.

2.5.4.4. Lazer Ablasyon

Karaciğer tümörlerinde lazer ablasyonu ilk olarak 1983 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Lazer bir akronimdir ve İngilizce uyarılmış radyasyon emisyonu ile oluşmuş ışık amplifikasyonunu anlamında kullanılmaktadır. Çalışma prensibi odaklanmış ince bir ışık demeti ile dokuda elektrik enerjisinin ısı enerjisine dönüşmesi temeline dayanır. Lazer

sistemleri ile istenilen boyda ve enerjide ışık demeti oluşturulabilir. Böylece dokuda istenilen miktarda doku penetrasyonu sağlanır. Son yıllarda bu amaçla Nd:YAG (neodymium:yttrium aluminum garnet) lazerler (1064 nm dalga boyu) kullanılmaktadır.

Tedavi sırasında rehberlik amaçlı US, tedavi sonrası değerlendirme amaçlı BT ve MR kullanılmaktadır.

Lazer ablasyon sonrası komplikasyonları araştıran İtalya’da yapılmış bir çalışmada toplam 1004 HSK nodülüne lazer uygulanmış, %0,8 hastada major komplikasyon (ölüm) ve %6,2 hastada ise minör komplikasyon görülmüştür.⁷⁴

Tek merkezli randomize prospektif olarak yapılan ve HSK’lı hastalarda RFA ve lazer ablasyon etkinliği ve güvenirliliği karşılaştıran çalışmada her iki grubun sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Birinci, 2. ve 3. yıllık sağ kalım oranları sırasıyla: %94, %88 ve %59 RFA grubunda, %94, %81 ve %59 lazer ablasyon grubunda tespit edilmiştir.⁷⁵

Lazer ablasyon HSK’lı hastalarda termal ablasyon yöntemlerine benzer etkinlik ve yan etki oranlarına sahip olsa da kriyoablasyon gibi RFA ve MDA’ya oranla maliyeti yüksektir.

2.5.4.5. Hepatosellüler Karsinom’da Odaklanmış Yüksek Yoğunlukta

Ultrasonografik Ablasyon

HIFU, yüksek enerjili ultrason problemlerini kullanarak yüksek yoğunlukta, odaklanmış ultrason dalgalarını hedeflenen tümöral dokuya uygulanması ve tümörde protein denatürasyonu ve koagülasyon nekrozu oluşumu ile ablate edilmesidir. HIFU tekniğinde, ultrason dalgaları uygulanan dokuda termal etki ile doku ısısı 65-85 C° olur. Termal etki sadece hedeflenen dokuda olduğundan çevre yapılar korunur. Bu nedenle yan etkiler oldukça az görülür. HIFU günümüzde prostat, pankreas, karaciğer, meme, böbrek, uterus, kemik ve beyinde kullanılmaktadır.

Tedavi sırasında görüntüleme amaçlı MR veya ultrason kullanılır. RFA göre avantajı tümöral doku içerisine girişim gerekmemesidir. Bu nedenle perkütan ablasyonların aksine HIFU’da girişime bağlı kanama ve ekilme riski görülmez.⁷⁶

42 HSK nodülüne HIFU uygulanan çalışmada 9 (%23) hastada postablasyon sendromu ve yan etkiler (ağrı ve ciltte yanma) görülmüş olup majör komplikasyon

gelişmemiştir. Bir, 2, 3, 4 ve 5 yıllık sağ kalım oranları %75, %63, %49, %31 ve %31 olarak tespit edilmiştir.⁷⁷

HIFU termal etkinin sadece odaklanan dokuda olması, perkütan girişimin olmaması nedeniyle yan etkilerinin diğer ablasyon yöntemlerine oranla oldukça az olması avantajı iken henüz yeni bir ablasyon yöntemi olması nedeniyle uzun dönem sonuçlarına dair literatür bilgisi kısıtlıdır.

2.5.4.6. Hepatosellüler Karsinomda Radyofrekans Ablasyon

Radyofrekans dalgaları elektromanyetik spektrumunda yer alan, frekansı 10 kHz ile 900 MHz arasında yer alan geniş bir enerji aralığına sahip radyo dalgalarıdır.

Radyofrekans dalgalarının doku üzerindeki etkileri ilk kez 1800'lü yıllarda keşfedilmiş, 1943 yılında vücutta hipertermi etkileri olduğu görülmüş, radyofrekans ablasyon 1990 yılında ise ilk kez karaciğer tümöründe tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır.⁷⁸

RFA'da; radyofrekans jeneratörü, elektrotlar ve hasta vücudu ile kapalı devre oluşturulur ve bu kapalı devrede alternatif akım ile elektromanyetik alan oluşur. Oluşan elektromanyetik alanda iyon hareketi ve iyon hareketine bağlı sürtünme ısıısı etkisi ortaya çıkar. Ortaya çıkan ısı, tümör dokusunda proteinlerin denatürasyonu ve koagülasyon nekrozuna neden olur.

Hasta vücudu ile elektrod arasında direnç farkı fazladır, bu nedenle elektromanyetik alan oluştuğunda, hasta vücudunda yer alan iyonlar elektrot komşuluğundaki dokudan elektroda doğru yönelir, bu düzeyde direnç farkı fazla olduğundan iyon hareketi ve harekete bağlı sürtünme ve ısı artışı vücudun diğer kesimlerine göre fazladır.

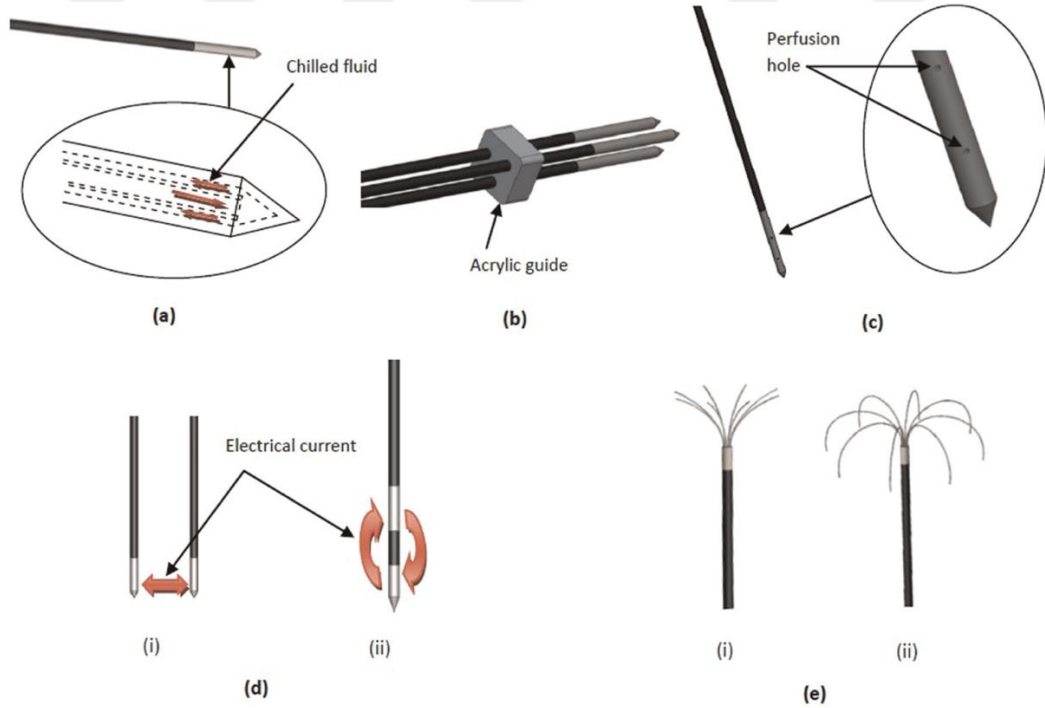
Hücreler canlılığını 43 C°'ye kadar sürdürebilir, 43 C° üzerinde ise artan ısı miktarına göre canlı kalma süreleri azalır. Hücreler 50 C°de 30 saniye canlı kalabilirken, 60 C ° de anında canlılığını yitirir. 60-100 C° arasında hücre içi protein denatürasyonu ve koagülasyon nekrozu gelişir. 100 C° üzerinde ise dokuda buharlaşma gerçekleşir. 200 C° üstünde dokuda kömürleşme (karbonlaşma) görülür. RFA'da amaç 60-100 C° arasında ısı artışı sağlayarak tümör dokusunda koagülasyon nekrozunu oluşturmaktır.

RFA ilk olarak monopolar elektrotlar kullanılmıştır, ancak monopolar elektrotlar etki alanı maksimum 1,6 cm'dir. Ancak daha sonrasında bipolar, serum fizyolojik (SF)

enjeksiyonların soğutulan ve böylece daha geniş alanlara etki eden elektrotların devrimi ile etki alanı 4 cm'ye kadar çıkmıştır.

Güncel olarak RFA kullanılan elektrotlar şu şekilde sıralanabilir:

- Soğutulmuş tip elektrotlar: Sürekli dondurulmuş SF ile soğutulan çift lümeni bulunan, yalıtılmamış aktif ucu bulunan elektrotlardır (Şekil 5A),
- Monopolar elektrotlar: Tek bir aktif elektrodu bulunan topraklama amaçlı pedlerin kullanıldığı elektrotlar (Şekil 5B),
- Perfüzyon elektrotlar: Elektron ucunda dokuya salın salınımı sağlayan aparat bulunan elektrod tipleridir (Şekil 5C),
- Bipolar elektrotlar: Aktif ve dönüş elektrotların tek bir elektrodta toplandığı, topraklama sistemlerine ihtiyaç duyulmayan elektrod tipleridir (Şekil 5D),
- Çok iğneli genişleyebilen elektrotlar: Uç kısımda yer alan dışarı doğru konveks şekilli, çok sayıda iğneden oluşan elektroddur. Uç kısmında yer alan iğne sayısı arttıkça nekroz alanı artar (Şekil 5E).⁷⁹



Şekil 5. Radyofrekans ablasyon için kullanılan elektrod tipleri
A) Cooled tip elektrod, B) Monopolar elektrod, C) Perfüzyon elektrod, D) Bipolar elektrod E) Genişleyebilen çok iğneli elektrod

RFA’da güç kaynağı olarak 150-200 Watt jeneratörler kullanılır. Tedavi öncesi planlamada görüntüleme ve tedavi sırasında görüntüleme de US, BT ve MRG kullanılmaktadır.⁸⁰

RFA için kontrendikasyonlar portal ven trombüsü, kanama profili bozukluğu, sepsisemi, anestezinin uygulanamadığı durumlar ve Child-Pugh C sınıfında olan hastalardır.

RFA’da majör komplikasyonlar tümör ekimi, intraabdominal kanama, biloma, bağırsak perforasyonu ve ablasyon uygulanan yerde absedir. Minör komplikasyonlar ise hospitalizasyon gerektirmeyen ve zamanla gerileyebilen plevral effüzyon, perihepatik sıvı kolleksiyonları, safra yollarında fokal dilatasyonlardır.⁸¹

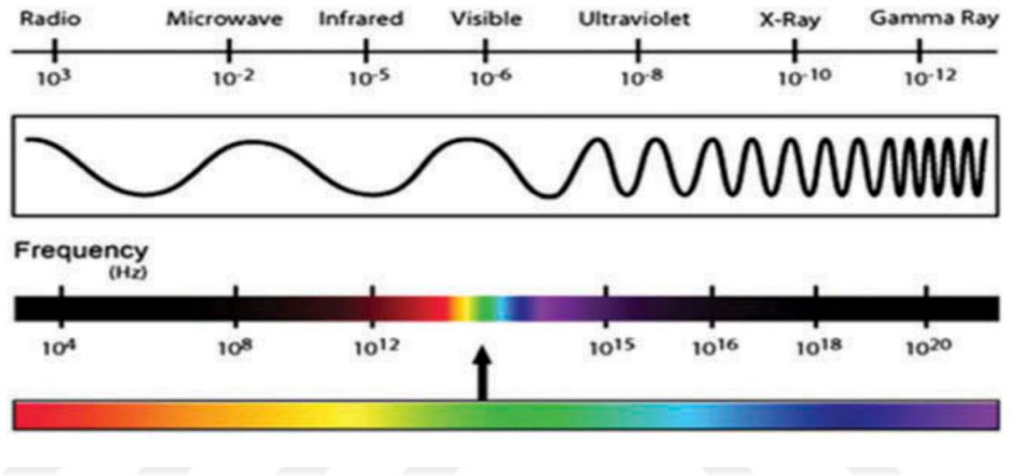
2.5.4.5. Hepatosellüler Karsinomda Mikrodalga Ablasyon

2.5.4.5.1 Tarihçe

Mikrodalga ablasyon diğer ablasyon yöntemlerine göre nispeten yeni olan, klinik pratikte kullanımı artan bir tedavi yöntemidir. İlk olarak 1994 yılında HSK’lı hastada kullanılmıştır. Ardından MDA’nun HSK’lı hastalarda etkinliği hakkında çalışmalar yapılmıştır. 1995 yılında 3 cm’den küçük 9 HSK’da, 1996 yılında 12 HSK’da yapılan MDA tedavisinin uzun dönem sonuçları sunulmuştur.^{82,83} 2000’li yıllarda daha geniş çalışmalar yapılmış, 5 yıllık sağ kalım oranlarının %50’ye ulaştığı, lokal rekkürens oranının ise %10 civarında olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir.⁸⁴

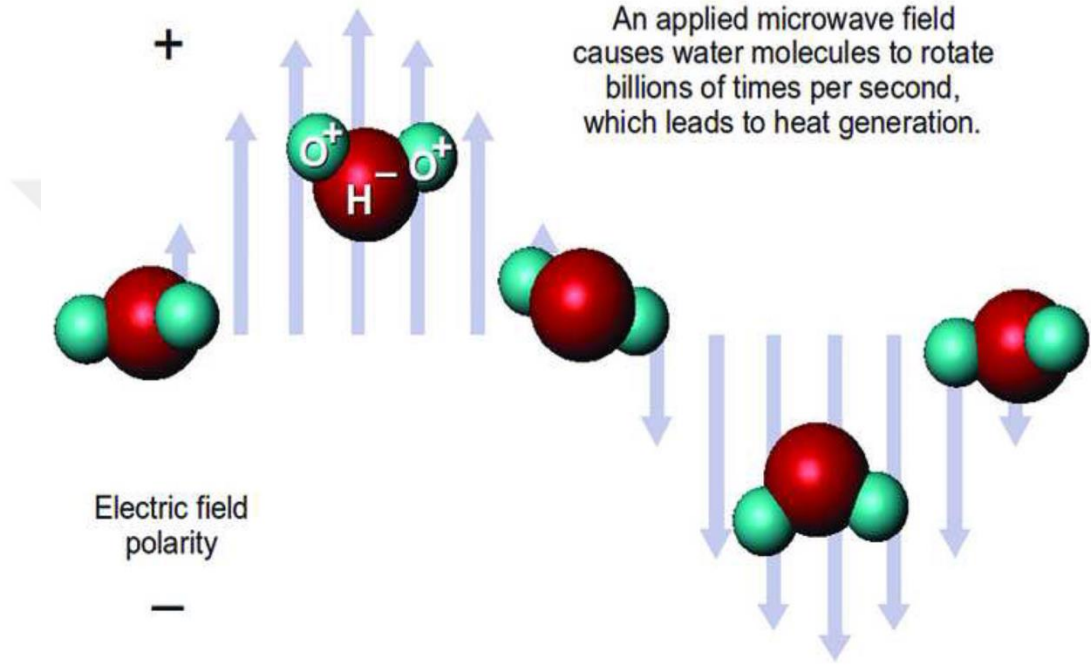
2.5.4.5.2. Mekanizma

Mikrodalga elektromanyetik spektrumda yer alan, 900 veya 2450 MHz frekans arasında (cep telefonu kullanımını etkilememesi nedeniyle) frekans olan elektromanyetik dalgalardır. Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumda kızılötesi ve radyo dalgaları arasında yer alır (Şekil 6).⁸⁵



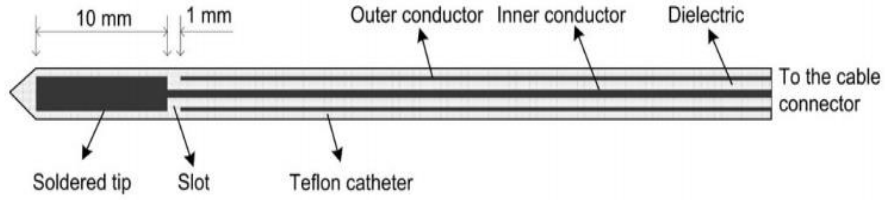
Şekil 6. Elektromanyetik Spektrum

MDA çalışma prensibi elektromanyetik dalgaların dielektrik (dokulara uygulanması sonucu dokudaki su moleküllerinde osilasyon hareketi ve asimetrik polarizasyona neden olarak harekete bağlı doku ısısının artmasına, artan ısıya bağlı olarak dokuda koagülasyon nekrozunun gelişmesine dayanır (Şekil 7).⁸⁵



Şekil 7. Mikrodalga alanında polarizasyon

MDA sistemi alternatif veya doğru akımın sağladığı güç sistemi (jeneratör), akımı antene taşıyan iletim kablosu ve akımın dillelektrik dokuya ileten anten sisteminden oluşur. Jenaratör olarak sistemi 300 watta kadar elektirik enerjisi ve 915 MHz veya 2450 MHz frekansta akım üreten güç sistemleridir. Üretilen akımı (enerjiyi) tümör dokusuna iletmek amaçlı anten sistemleri kullanılır. Antenler 14-17 Gauge (G) çapında, uç kısmında iletken aktif bölge bulunan diğer kesimleri yalıtılmış iğnelerdir (Şekil 8).⁸⁵



Other dimensions (mm):

Coaxial cable diameters:

Inner conductor: 0.512

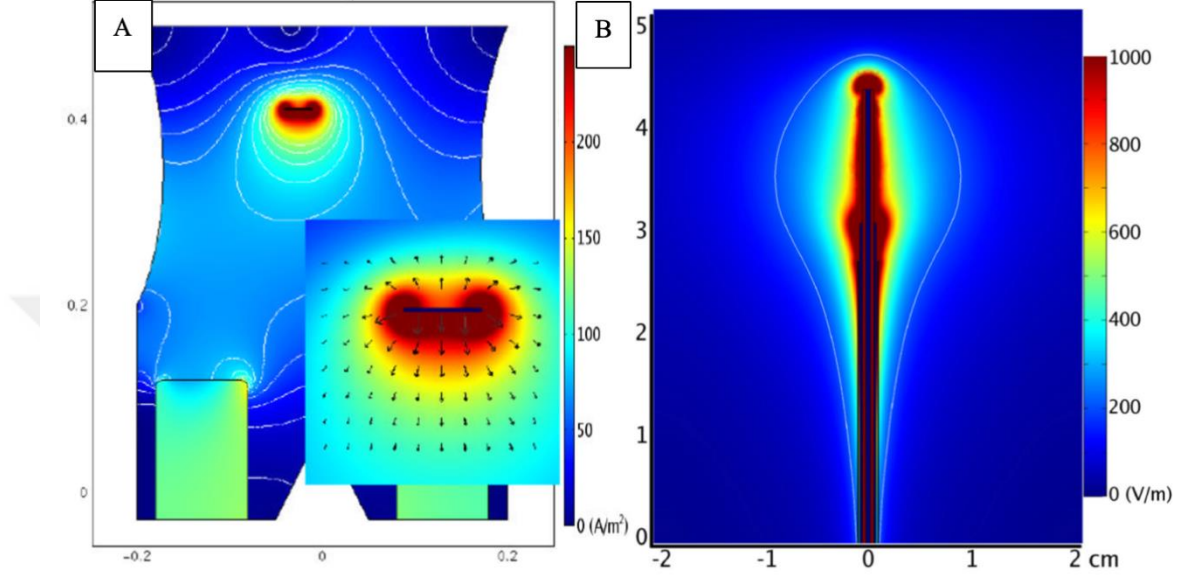
Dielectric: 1.676

Outer conductor: 2.20

Teflon isolation layer outer diameter: 3.0

Şekil 8. Mikrodalga anten yapısı

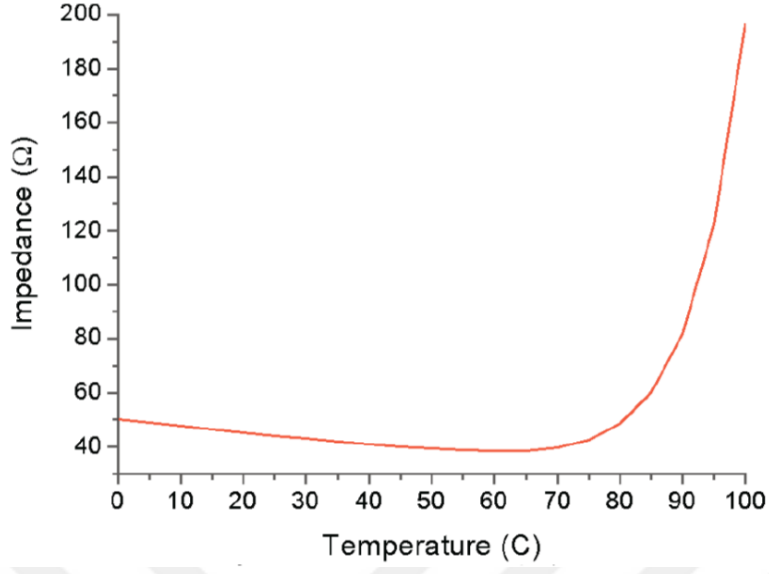
MDA ile RFA arasındaki temel fark, dokudaki ısı artışı MDA'da anten çevresinde sferik şeklinde düzgün konturlu alanda oluşur ancak RFA'da elektrod çevresinde enerji dağılımının düzensiz olması nedeniyle nekroz alanın konturları düzensiz olur (Şekil 9).⁸⁵



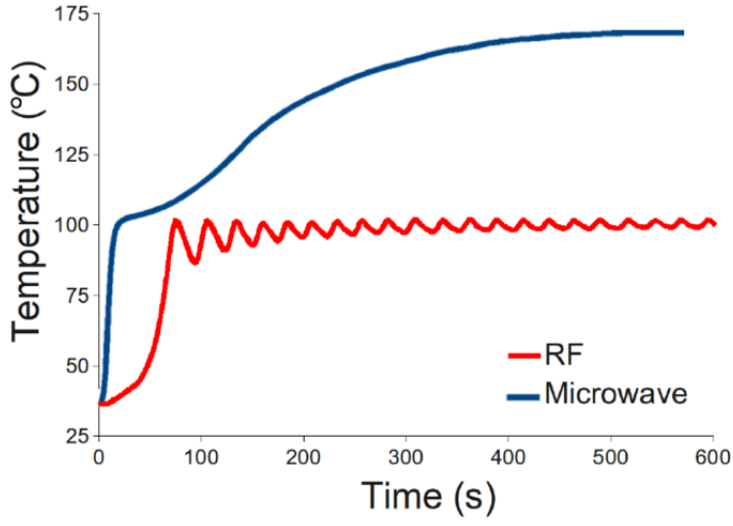
Şekil 9. RFA ve MD'da ısı artışı şekli

A) RFA monopolar elektrod çevresinde ısı artışı oklar ile gösterilen düzensiz konturlu alanla sınırlı B) MDA triaksiyel anten ile düzgün konturlu hacimsel ısı artışı alanı

MDA'da RFA'nın aksine dokunun iletken olmasına ihtiyaç yoktur, bu nedenle dokunun iletkenliğini yitirdiği karbonlaşma gibi durumlarda da MDA dokuda ısı artışına devam edilebilir ancak RFA'da karbonlaşma gerçekleştiğinde dokunun iletkenliğe direnci artar (Şekil 10) ve dokuda ısı artışı güçleşir (Şekil 11).⁸⁵

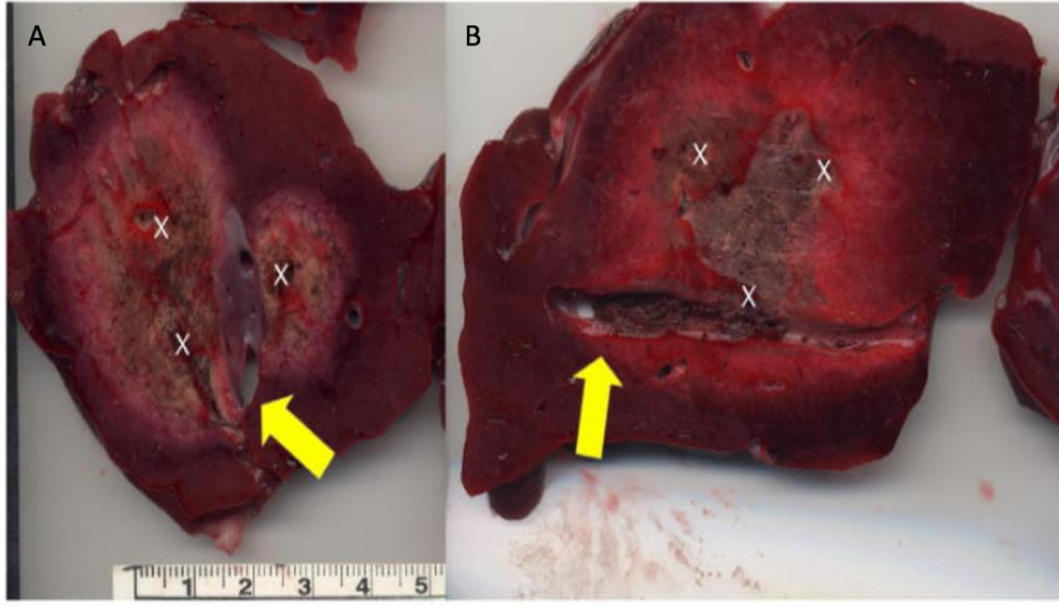


Şekil 10. Doku ısının 100 C° üzerine çıkması doku direncinde ani yükselme



Şekil 11. MDA ve RFA uygulanan dokunun ısısının zamana bağlı değişimi

Termal ablasyon uygulanan hastalarda tümörün majör vasküler yapılara yakın komşulukta bulunması, kan akımına bağlı ısı enerjisinin diğer dokulara iletilmesi nedeniyle termal ablasyon etkinliği azalır. MDA’da RFA oranla nispeten daha yüksek ısılara daha kısa sürelerde çıkılabilmesi nedeniyle soğrulma etkisi daha az görülür (Şekil 12).



Şekil 12. Sığır karaciğerinde RFA ve MDA uygulanan tümörler

A) 3 elektrot yerleştirilerek RFA uygulanan tümörde elektrotların yerleşimi x ile görülmekte, elektrotların yerleştiği alanda nekroz mevcut iken komşulukta vasküler yapının nekroz alanlarının birleşimini engellediği görülmektedir. B) 3 anten kullanılarak MDA uygulanan tümörde lezyon komşuluğundaki vasküler yapının içerisinde de nekrozun geliştiği izlenmektedir.

Ayrıca MDA’da temel mekanizma su moleküllerinin hareketine dayandığı için kistik ve/veya nekrotik tümörlerde teorik olarak RFA’ya oranla daha fazla koagülasyon nekrozuna neden olur.⁸⁵

2.5.4.5.3. Mikrodalga Ablasyon Hazırlığı

MDA tedavisi çok sayıda basamaktan oluşur. İlk basamak hasta seçimidir. Tedavi uygulanacak hastalar gastroenteroloji, onkoloji, patoloji, nükleer tıp ,ve girişimsel radyoloji hekimlerinin bulunduğu multidisipliner tümör konseyi tarafından belirlenir. Hastalar klinik olarak değerlendirilir. Klinik değerlendirme içerisinde hastanın medikal geçmişi, varsa cerrahi öyküsü, performans durumu, fizik muayene, laboratuvar verileri ve görüntüleme bulguları vardır. Hastaların performans durumu ECOG performans skorum sistemi kullanılarak değerlendirilir.

Laboratuvar değerleri içerisinde tam kan sayımı, kreatinin, protrombin zamanı ve ek olarak karaciğer fonksiyon testleri, tümör markerları (AFP) vardır.

Radyolojik değerlendirmede tümörü görüntülemeye yönelik kontrastlı dinamik kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılır. Tümörün sayısı, boyutları, yerleşimi, tümöre komşu yapılar ve ekstrahepatik yayılım varlığı değerlendirilir. Radyolojik değerlendirme tedavi öncesi aynı ay içerisinde ön değerlendirme amaçlı yapılmalıdır.⁸⁶

Karaciğer hastalığı Child-Pugh skorum sistemi kullanılarak belirlenir. Child-Pugh tümörün evresini belirlemez. Tümörün evresi için BCLC ve benzeri evreleme sistemleri kullanılır. Ancak Child-Pugh skorum sistemi karaciğer hastalığının prognozu ve cerrahi risk hakkında fikir verir.⁸⁷

Tüm klinik bulgular değerlendirildikten sonra uygulanacak tedaviye karar verilir. HSK'lı hastalarda ilk tedavi seçeneği küratif olması nedeniyle cerrahidir. Ancak cerrahi uygulanmadığı durumlarda girişimsel radyoloji hekimi devreye girer. Tümörün boyutuna, yerleşimine, sayısına ve karaciğer fonksiyonunun durumuna göre tedavi seçeneği belirlenir.

BCLC kriterleri çok erken evre ve erken evre HSK'lı hastalarda ablasyon tedavileri küratif tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Ayrıca hastanın klinik geçmişi ve mevcut durumu göz önüne alınarak cerrahi uygulanamayan hastalarda ablasyon ve transarteriyel tedaviler kombine olarak uygulanabilmektedir.⁸⁸

Kanama bozukluğu, karaciğer yetmezliği, rehber görüntüleme modalitede tümörün görüntülenememesi ve ulaşılmayacak alanlarda yerleşimli tümörleri bulunan hastalarda MDA kontrendikedir.⁸⁹

2.5.4.5.4. Hepatosellüler Karsinomda Mikrodalga Ablasyon Tekniği

MDA perkütan, laparotomi ya da laparoskopi eşliğinde, en sık US kılavuzluğunda olmakla beraber BT eşliğinde de yapılabilmektedir. US kolay ulaşılabilir, nispeten düşük maliyetli olması, radyasyon içermemesi ve ablasyon sırasında tümör dokusundaki ekojenik değışikleri görüntüleyebilmesi nedeniyle daha sık tercih edilir. Ayrıca son zamanlarda artan teknoloji ile birlikte MRG ve BT görüntülerinin yazılımlar ile US görüntüsüne füzyonu mümkündür.⁹⁰

Perkütan ablasyon tedavilerin ağırlı işlemler olması nedeniyle sedasyon gereklidir. Kriyoablasyon ve kimyasal ablasyonlarda, termal ablasyona oranlara daha az ağırlı işlemlerdir ve yüzeysel sedasyon yeterlidir ancak termal ablasyonlar şiddetli ağırlı neden olmasından dolayı işlem sırasında derin sedasyon gereklidir. İşlem sırasında havayolunun kapanmaması için oksijen maskesi ve boyun çene pozisyonu uygulanır. Ayrıca hastanın nabız, oksijen satürasyonu, elektrokardiografisi ve kan basıncı monitorize edilmelidir.

Hasta monitörize edildikten ve sedoaneljezi sağlandıktan sonra rehber görüntüleme ile ablasyon uygulanacak tümör için giriş traktı belirlenir. Lezyon boyutuna göre uygun anten seçilir. Ardından ablasyon işlemine geçilir. Ablasyon sırasında ablasyon zonun tümörden 5-10 mm daha geniş olmasına dikkat edilir. Bu gözle görülemeyecek mikrosatellit tümör yapılarının ablasyonu için önemlidir. Ablasyon zonun major komplikasyonlara yol açabilecek kalp, mide, safra kesesi gibi organlara yakın komşulukta olması durumunda 500-1000 %5 dektröz ile tümör ve riskli yapılar arasında hidrodiseksiyon sağlanır.⁹¹

MDA işlemi sırasında anten uç kesiminde doku içerisindeki ısı artışı termometreyle, doku direnci ise empendas ile takip edilir. İşlem süresi tamamlandıktan sonra ise tümör ekimi ve kapsül dışı kanamayı önlemek amaçlı iğne traktı boyunca ablasyon uygulanır.

İşlem sonrası hastalar ağırlı, bulantı kusma açısından takip edilir. Postablasyon ağrısı ve ateş için ibuprofen lüzum halinde uygulanır. Ayrıca işlem öncesi veya sonrasında profilaktik antibiyotik uygulanır ve majör komplikasyon gelişmemesi durumunda hastalar aynı gün içerisinde veya ertesi gün taburcu edilir.⁹²

2.5.4.5.4. Ablasyon Sonrası Radyolojik Değerlendirme

Ablasyon tedavi sonrası değerlendirme dinamik BT veya MRG inceleme yapılır. İlk değerlendirme ablasyon sonrası birinci ayda sonrakiler ardışık üçer aylar ile yapılır. Ablasyon tedavilerinde sonuçları değerlendirmek için ortak dil kullanımı için terminoloji geliştirilmiştir. Tedavi sonuçlarını değerlendirecek kişinin terminolojiye hâkim olması gerekir.⁶⁵

Teknik başarı: Ablasyon prosedürü planlanmış şekilde uygulanması ve ablasyon zonun tümörü kapsaması anlamına gelmektedir.

Ablatif sınır: Tümör dokusunu kapsayan ablasyon zonunun, tümör dışında kalan genişliği, teknik başarı sağlanan ablasyonlarda hedef ablatif sınır 0,5-1 cm'dir.

Tam ablasyon: Tümör dokusunda ablasyona bağlı tümörün tamamını kapsayan nekroz ve buna bağlı kontrastlanmamasıdır.

Rezidü (ablate edilmemiş) tümör: Ablasyon zonun tümör dokusunun tamamını kapsamaması, tümör içerisinde kontrastlanan alanların bulunmasıdır.

Lokal tümör progresyonu: Daha öncesinde tam ablasyon sağlanan tümörde veya tümöre komşu nontümöral parankimde 3. ay kontrollerinde yeni tümörün gelişimidir.

Uzak metastaz: Takipte ablasyon uygulanan karaciğer dışında yeni tümörün gelişimidir.

Lökorejyonel tedavi uygulanan HSK'lı hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirme amaçlı AASLD tarafından kabul gören modifiye Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) değerlendirme kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2).⁹³ mRECIST kriterlerinde tedavi uygulanan lezyon hedef lezyon olarak kabul edilir. Hedef lezyonun tedavi öncesi ve sonrası kontrastlı dinamik MR ve/veya BT görüntüleri karşılaştırılıp, tümör dokusu içinde tedaviye bağlı gelişen nekroz miktarına göre tedaviye yanıt belirlenir. Karşılaştırmada arteriyel fazda hedef lezyonun kontrastlanan kesiminin en uzun çapları kullanılır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen çapların aynı olması eksende olması gerekli değildir.

Tablo 2. mRECIST Kriterleri

Tam Yanıt (TY)	Tümör parankimi içerisinde daha önce kontrastlanan kesiminde tedavi sonrası kontrastlanmanın saptanmaması
Parsiyel Yanıt (PY)	Tümör parankiminde kontrastlanan kesimin çapının, tedavi sonrası en az %30 azalması
Stabil Hastalık (SH)	Parsiyel yanıt veya progresif hastalık olarak sınıflandırılmayan
Progresif Hastalık (PH)	Hedef lezyonda kontrastlanan kesimin çapının tedavi sonrası %20'den fazla artış göstermesi veya hedef lezyon dışı yeni tümörün gelişimi

2.5.4.5.5. Tedavi Sonrası Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Komplikasyonlar Society of Interventional Radiology (SIR) rehberlerine göre ağırlık derecelerine göre değerlendirilir.⁹⁴

İşlem sonrası ilk 30 gün içerisinde ölüm işleme bağlı komplikasyon olarak değerlendirilir.

Major komplikasyon sekel veya morbiditeye neden olan, hastanede kalış süresini uzatan komplikasyonlardır. Kan transfüzyonu veya drenaj işlemi gerektirirler. Majör komplikasyonlar cilt yanığı, hematoma, apse, biloma, safra yollarında obstrüksiyon ve tümör ekimidir. Bunun dışında kalan diğer komplikasyonlar minör komplikasyon olarak adlandırılır.

Yan etki tedavi sırasında olabileceği tahmin edilen ancak zararlı ve istenmeyen etkidir. Ateş, ağrı, ciltte kızarıklık, perihepatik ve plevral effüzyon ablasyona bağlı görülen yan etkilerdir.⁹⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli retrospektif olarak planlanmış olup, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak Helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya Mart 2013 ile Kasım 2018 tarihleri arasında hastanemizin onkoloji, gastroenteroloji, genel cerrahi ve girişimsel radyoloji polikliniklerine başvuran, tümör konseyi kararı ile Girişimsel Radyoloji ünitesinde MDA işlemi uygulanmış ardışık 46 hasta dahil edilmiştir.

3.1.Hasta Seçimi

Hastaların tanısı dinamik BT ve/veya MRG tetkikinde tipik görüntüleme bulguları olanlarda görüntüleme yöntemiyle, arada kalınan olgularda ise doku biyopsisine başvurularak konuldu. Komorbite ve/veya yaygın onkolojik hastalık (multifokal tümör veya bilobar yerleşim) nedeniyle cerrahi tedaviye uygun olmayan ve tümör boyutu 5 cm altında olan, tümör sayısının 3 veya 3'ün altında olan HSK'lı hastalar MDA tedavi açısından uygun kabul edildi.

Dirençli asiti bulunan, international normalized ratio (INR) 1,5'in üzerinde olan ve trombosit değerleri $50.000/\text{mm}^3$ altında olan hastalar tedavi için uygun kabul edilmedi.

3.2. Ablasyon Öncesi Hazırlık

Hasta ve hasta yakınlarına işlem öncesinde işlem ile ilgili riskler ve olası komplikasyonlar hakkında bilgi verilip hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı.

İşlem öncesi hastaların tam kan sayımı, biyokimya testleri, kanama profili ve tümör markerları değerlendirildi. İşlem öncesi hastalar sedoanaljeziye uygunluk açısından anestezi polikliniğine konsülte edilip anestezi onamı alındı. İşlem öncesi 8 saatlik açlık sağlandı.

3.3. Ablasyon Öncesi ve Sırasında Anestezi

Ablasyon öncesi tüm hastalara 18 G branül ile en az 1 adet damar yolu açıldı. İşlem sırasında elektrokardiyografi, tansiyon, nabız ve oksijen monitorizasyonu yapıldı.

Hastalara sedanoanaljezi için anestezi ekibince intravenöz yoldan propofol (1 mg/kg), fentanil (1 mcg/kg/dk) ve rokuronyum (0,5 mg/kg) ile anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra laringeal maske ile mekanik ventilasyon uygulandı. Anestezi idamesinde sevoflurane, propofol (1 mg/kg) ve kontramal (1 mg/kg/dk) ile sağlandı. İşlemler sonrasında rekürarizasyon için neostigmin (0.05-0.07 mg/kg) ve/veya atropin (0.02-0.03 mg/kg) kullanıldı. Spontan solunumun yerine gelmesi ile laringeal maske çıkarıldı.

3.4. Mikrodalga Ablasyon İşlemi

İşlemler Girişimsel Radyoloji ünitesinde gerçekleştirildi. Hastalar US ile, tümör yerleşimi, boyutu, komşu yapılar, uygun iğne giriş yeri ve traktı açısından değerlendirildi. Tümör boyutu göz önüne alınarak ablasyon süresi hesaplandı. Ardından rutin cerrahi sterilizasyon kurallarına uyularak, iğne giriş yeri sterilize edildi.

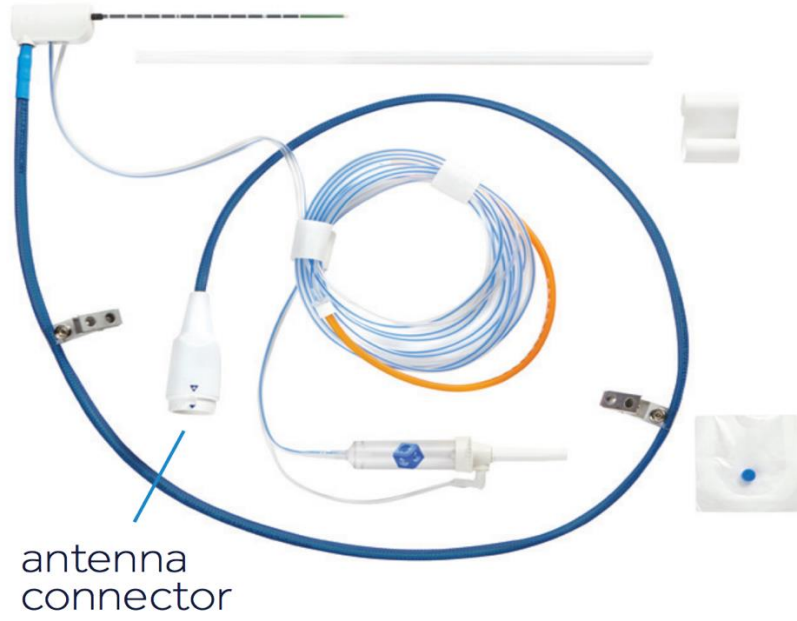
Çalışmamızda ablasyon işlemlerinin tamamı perkütan, US cihazı (GE Logic 7, GE Healthcare, Milwaukee, WI) kılavuzluğunda 3,5 MHz konveks prob kullanılarak gerçekleştirildi.

MDA işlemi için Emprint Microwave Ablation System (Covidien Boulder, CO, USA) veya AveCure MWA system (Medwaves, San Diego, CA, USA) sistemleri kullanıldı. Mikrodalga jeneratörü olarak 2450 MHz 100 W veya 915 MHz 75 W mikrodalga enerjisi üretebilen güç kaynakları kullanıldı (Şekil 13).



Şekil 13. Farklı markalara ait MDA jeneratörleri

Mikrodalga antenleri olarak perkütan kullanıma uygun trokar tip ucu sivri, anten iğnesi üzerinde bulunan markerler ve aktif uç markerı sayesinde aktif uç ve gövde US ile seçilebilen 14 G kalınlıkta 15, 20 ve 30 cm uzunlukta mikrodalga antenleri kullanıldı (Şekil 14). Anten içten soğutmalı olarak tasarlanmış olup, soğutma işlemi antenin içinde bulunan giriş, dönüş hattı ile steril salin sirkülasyonu ile yapıldı. Salin sirkülasyonu için ablasyon pompası kullanıldı (Şekil 15). Böylece antenin aktif ucunun soğutulması ile enerjinin daha geniş yüzeylere ulaşması sağlandı.



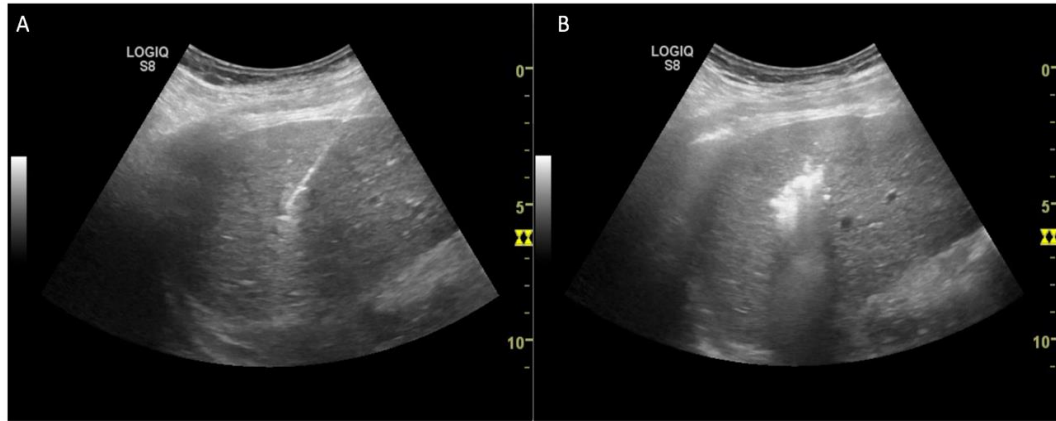
Şekil 14. Mikrodalga anteni ve salin infüzyonu bağlantı sistemi



Şekil 15. Salin infüzyon pompası

Ablasyon işlemlerinin tamamı 5 yıllık girişimsel radyoloji deneyimi bulunan hekim tarafından yapıldı. İşlemler perkütan interkostal, subkostal, epigastrik ve bazı hastalarda transdiafragmatik yapıldı. Trokar ucu ile cilt geçildikten sonra tümör içerisine girildi. Ablasyon zonunun mümkün olduğunca tümör tamamını ve nontümöral parankimi 1 cm kapsayacak şekilde MDA süresi ve ısısı önceden hesaplanmış değerler kullanılarak ayarlandı.

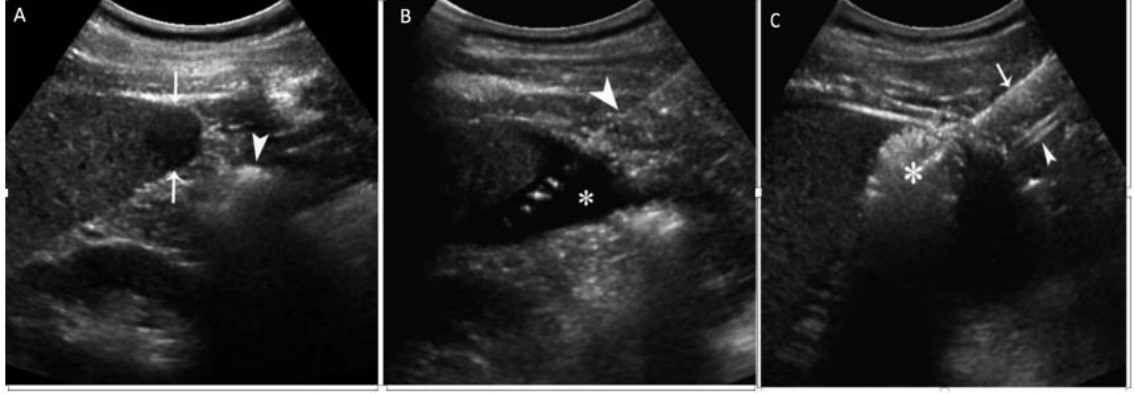
Ablasyon ısı 100 C° ve üzeri sıcaklar hedeflendi. Anten uç kısmında bulunan sıcaklık ölçen aparat ile ablasyon sırasında doku ısisına göre süre ayarı yapıldı. Ayrıca 100 C° üzerinde buharlaşmaya bağlı oluşan gaz kabarcıkları ablasyon zonunda hiperekojeniteye neden oluncaya kadar ablasyona devam edildi (Şekil 16).



Şekil 16. US eşliğinde mikrodalga ablasyon tedavisi

A) Tedavi öncesi US görüntüsünde karaciğer parankiminde hiperekojen tümör ve tümör dokusu içerisinde mikrodalga anteni, B) tedavi sonrası tümör içerisinde gaz kabarcıklarına bağlı ekojenite artışı

Ablasyon zonun önemli doku veya organlara (kalp, mide, safra kesesi) yakın komşuluğu durumunda, ablasyon öncesi tümör ile komşu doku arasından serum fizyolojik ile hidrodiseksiyon sağlandı (Şekil 17).



Şekil 17. Mikrodalga ablasyon tedavisi öncesi hidrodiseksiyon

A) Karaciğer segment 6'da bulunan hipoekojen HSK (uzun ok) ve yakın komşuluğunda çıkan kolon (ok başı), B) karaciğer ile kolon arasında serum fizyolojik (yıldız) enjekte edilerek iki dokunu birbirinden uzaklaşması sağlandı. C) Hidrodiseksiyon sonrası segment 6'da bulunan tümörün ablate görünümü

Tümör ekimini önlemek amaçlı ablasyon sonrası iğne tümör dokusu içerisinden çıkmadan önce tümör ile kapsül arasında bulunan trakt MDA ile ablate edildi ve işlem sonlandırıldı.

3.5. Mikrodalga Ablasyon Sonrası Takip ve Görüntüleme

Ablasyon sonrası hastalar 24 saat gözlem altında tutuldu ve şiddetli ağrısı olan hastalara analjezi için contramal intravenöz 100 mg, hafif ağrısı bulunanlara ise deksketoprofen İV 50 mg/2ml uygulandı, ayrıca profilaksi amaçlı tek doz sefazolin intramusküler 500 mg uygulandı.

Ertesi gün hastalar fizik muayene ve US ile değerlendirildikten sonra majör komplikasyon gelişmeyen hastalar taburcu edildi.

Takipler tedavi sonrası 1. ay ve ardından ardışık 3'er ay aralıklarla yapıldı. Takiplerde laboratuvar verileri ve görüntüleme kullanıldı. Laboratuvar olarak tam kan, biyokimya ve tümör markerleri değerlendirildi.

Ablasyon sonrası 1. ay ve daha sonrası ardışık 3'er aylık rutin kontrollerde hastalara dinamik üst abdomen MRG incelemeleri yapıldı. MRG incelemelerinde 1,5-Tesla Signa (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) veya 3-Tesla Philips Achieva scanner (Philips Medical Systems, Best, Netherlands) cihazları kullanıldı.

MRG'leri elde edilirken öncelikle iç ve dış faz görüntüleri içeren dual-echo sekansı, T2 ağırlıklı seriler ve kontrastsız T1 ağırlıklı seriler elde edildi. Ardından dinamik subtraksiyonlu MRG tekniği kullanılarak 22 gauge intraket aracılığı ile manuel veya otomatik olarak kg başına 0.1 mmol IV Gd-DTPA bolus enjeksiyonundan sonra arteriyel faz (20-35 sn), portal venöz faz (60- 90 sn), hepatik venöz faz (120-150 sn) ve hepatobiliyer faz (5-15. dk) görüntüleri elde edildi.

Hastaların MRG görüntüleri iş istasyonlarında değerlendirildi (GE Advantage 8000 AW 4.6 GE Workstation, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA veya Philips IntelliSpace Portal, Version 5.0, Philips Healthcare, Amsterdam, Netherlands).

MRG'de ablasyon zonunun;

- T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens sinyal özelliğinde olması,
- T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı görüntülemelerde kontrast tutulumu olmaması,
- Difüzyon sekansında difüzyon kısıtlılığının izlenmemesi **tam ablasyon** kriterleri olarak kabul edildi.

Ablasyon uygulanan lezyonda işlem sonrası ilk görüntüleme de kontrast tutulumu saptanması **rezidü tümör**, tedavi sonrası kontrollerde tam ablasyon sağlandıktan sonraki kontrollerde ablasyon zonunda tekrar kontrast tutulumu izlenmesi **lokal progresyon** ve tümör dışı diğer alanlarda yeni gelişen lezyonların izlenmesi ise **uzak metastaz (intraparankimal metastaz)** olarak kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 18.0 paket programı (IBM Corp. Armonk, New York, USA) kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistiklerde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi.

Kategorik değişkenlerin genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ve lokal progresyonsuz sağ kalım üzerine etkisi log-rank testi kullanılarak Kaplan-Meier sağ kalım analizi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı Ki-kare testi ile araştırıldı.

Tüm istatistiksel testlerde P değerinin 0,05 altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Bu çalışmada HSK nedeniyle 46 hastaya uygulanan 67 MDA işleminin tedaviye yanıt ve komplikasyon oranları değerlendirildi. Hastaların yaşları 44 ile 78 yıl (ortanca 62,08) yıl arasında idi. Bu hastaların 7'si kadın (%15) ve 39'u (%85) erkekti. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. MDA uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	(n; %)
CİNSİYET	
KADIN	7 (%15)
ERKEK	39 (%85)
YAŞ, yıl	62 (44-78)
ETYOLOJİ	
HBV	33 (%72)
HCV	9 (%19,5)
ALKOL KULLANIMI	3 (%6,5)

15 (%32,6) hastaya birden fazla MDA uygulanmıştı. Bir (%2,1) hastaya 4 kez, 4 (%8,7) hastaya 3 kez, 10 (%21,7) hastaya 2 kez ve 31 hastaya (%67,4) 1 kez MDA işlemi yapılmış idi.

4.2. Tedavi Edilen Tümörlerin Klinik Özellikleri

Hastaların tedavi öncesi laboratuvar verilerine ve tümörün morfolojik özelliklerine (boyut, tümör sayısı ve tümörlerin dağılımı) hastanemizin veri depolama sistemi kullanılarak ulaşıldı.

Tedavi öncesi değerlendirmede sadece 1 (%1,5) hastada hafif asit bulunmaktaydı. Tüm hastaların protrombin zamanı normal sınırlardaydı. Sadece 2 (%2,9) hastada ciddi bilirubin yüksekliği (>3g/dl) vardı. Hastaların Child-Pugh skoru A ve B arasında değişmekteydi ve Child-Pugh skoru C olan hasta bulunmamaktaydı.

Tedavi edilen lezyonların 55'i (%82) 3 cm altı, 12'si (%18) 3-5 cm arası idi ve 5 cm üzerinde tümör bulunmamaktaydı.

Tedavi öncesi hastaların AFP değerlerine göre 20 ng/ml altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılmıştı. İki (%2,9) hastanın tedavi öncesi AFP değerlerine ulaşılamadı. Tedavi edilen tümörlerin özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. MDA ile tedavi edilen tümörlerin özellikleri

TÜMÖR ÖZELLİĞİ	(n; %)
TÜMÖR BOYUTU	
3 CM ALTI	55 (%82)
3-5 CM ARASI	12 (%18)
TÜMÖR SAYISI	
1	27 (%40,4)
>1-3	33 (%49,2)
>3	7 (%10,4)
TÜMÖR DAĞILIMI	
LOBAL	49 (%73,1)
BİLOBAR	18 (%26,9)
AFP (ng/ml)	
<20	45 (%67,1)
>20	20 (%29,9)

4.4. Tedaviye Radyolojik Yanıt ve Kısa Dönem Sonuçlar

Hastaların takip süresi 1 ay ile 65 ay (ortanca 17 ay) arasında değişmekte idi. Takipler sırasında MDA tedavisi uygulanan 46 hastanın 16'sında (%34,7) ölüm gerçekleşmişti.

Uygulanan 67 MDA tedavisinin 56'sı tedaviye yanıtı değerlendirme amaçlı tedavi sonrası ilk 1 ay içerisinde kontrol dinamik kontrastlı MRG tetkiki ile değerlendirildi. Tablo 5'de MDA sonrası kontrol MR tetkikinde 1 ay içinde tedavi edilen lezyonların mRECIST kriterlerine göre yanıtları oranları özetlenmiştir.

Tablo 5. MDA sonrası 1. ay kontrolde tümörlerin mRECIST yanıt oranları

mRECIST YANITLARI	(n; %)
TAM YANIT	52 (%92,8)
PARSİYEL YANIT	4 (%7,2)
OBJEKTİF YANIT	56 (%100,0)

Tümörler boyutlarına göre <3 ve 3-5 cm arası iki gruba ayrılıp 1. ay kontrastlı dinamik MR tetkikleri değerlendirildiğinde <3 cm tümörlerde %93,8 (45/48), 3-5 cm arası tümörlerde %87,5 (7/8) tam yanıt oranları tespit edilmiştir.

4.9. Uzun Dönem Sağ Kalım Oranları

MDA sonrası takiplerde hastaların 6.ay, 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl sağ kalma oranları hesaplandı. Takipleri sırasında cerrahi rezeksiyon veya transplantasyon yapılan hastalar sansürlü veri olarak kabul edilip takipten çıkarıldı. MDA uygulanan hastaların 6. ay, 1., 2., ve 3. yıl sağ kalma süreleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. MDA tedavisi uygulanan hastaların sağ kalma sürelerine göre oranlar

TAKİP SÜRELERİ	SAĞ KALIM ORANLARI
6. AY	%94,8
1.YIL	%88,6
2.YIL	%68,1
3.YIL	%50

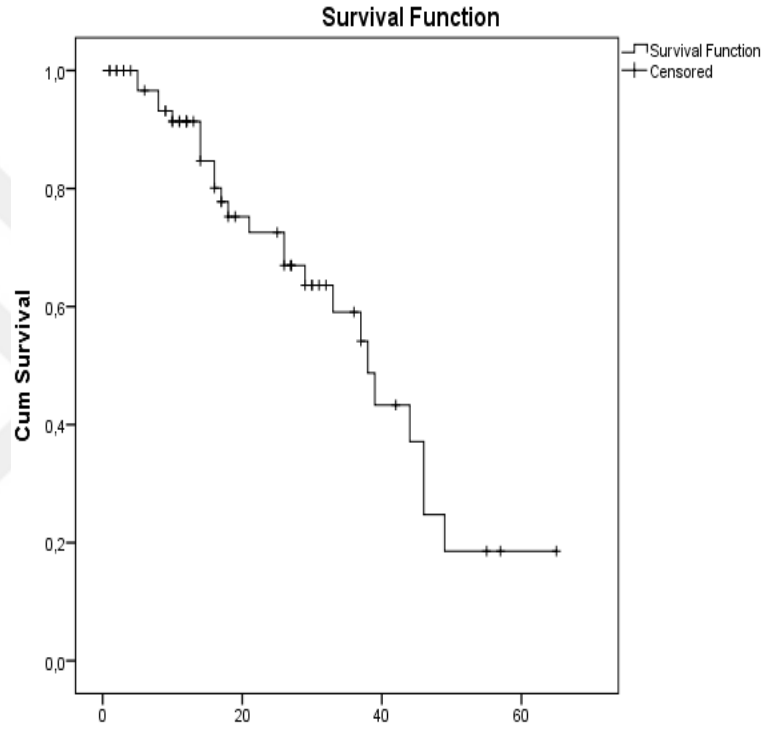
MDA uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinde 3. yıl kontrollerde 13 (%19,4) hastada lokal rekkürens, 31 (%46,7) hastada intraparankimal metastaz saptanmıştır. Hastaların uzun dönem takiplerinde saptanan lokal rekkürens ve intraparankimal metastaz oranları Tablo 7’da özetlenmiştir.

Tablo 7. MDA uygulanan hastaların lokal rekkürens ve intraparankimal metastaz oranları

TAKİP SÜRELERİ	LOKAL REKKÜRENS	İNTRAPARANKİMAL METASTAZ
6. AY	%17,9	%28,3
1.YIL	%19,4	%35,8
2.YIL	%19,4	%44,7
3.YIL	%19,4	%46,2

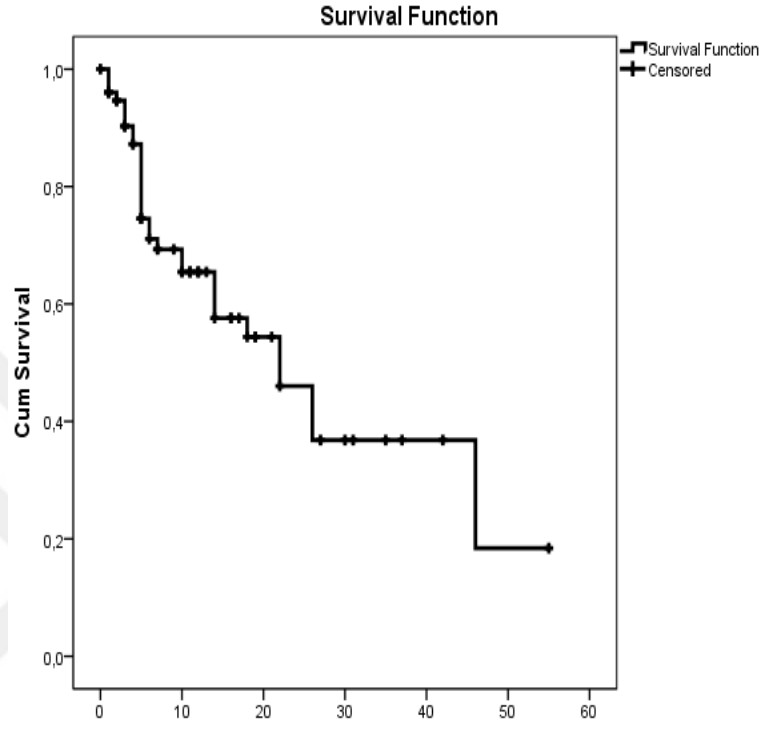
4.5. Genel Sağ Kalım Süreleri

67 MDA işlemini sonrasında genel sağ kalım süresi (GS) medyanı 38 ay (aralık 1-65 ay) olarak hesaplanmıştır (Şekil 18).



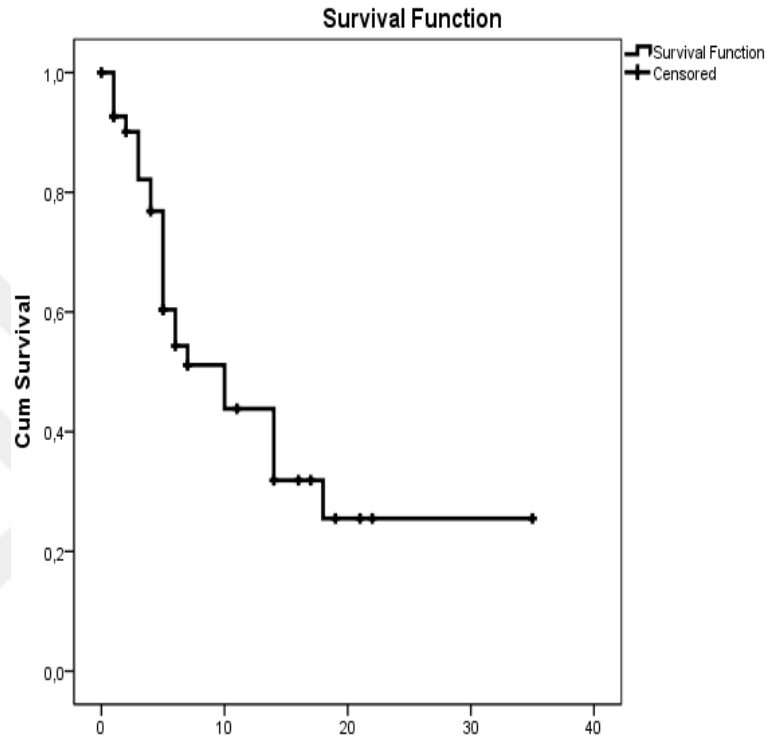
Şekil 18. MDA tedavisi uygulanan hastaların GS süreleri.

Progresyonsuz sağ kalım süresinin (PS) medyanı 26 aydır (aralık 1-46 ay) (Şekil 19).



Şekil 19. MDA tedavisi uygulanan hastaların PS süreleri.

Progresyon saptanan hastaların progresyon saptanana kadar geçen sürelerinin (PSK) medyanı 10 (aralık 1-35) aydır (Şekil 20).



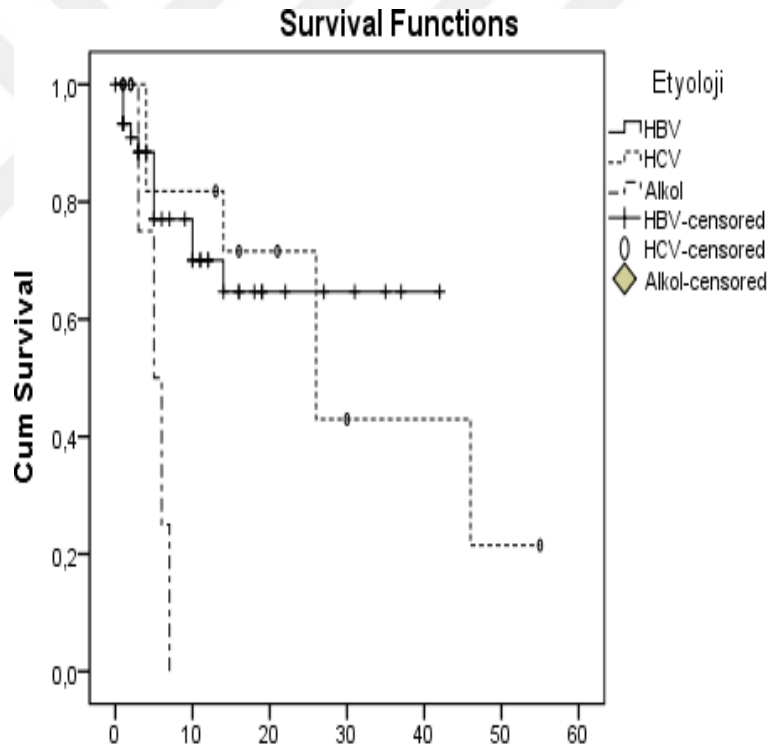
Şekil 20. MDA tedavisi uygulanan hastaların PSK süreleri.

Tablo 8. MDA uygulanan hastaların cinsiyete göre sağ kalım sürelerinin medyanı

	ERKEK (n=58)	KADIN (n=9)
GS, ay	38 (aralık 1-65)	44 (aralık 1-55)
PS, ay	26 (aralık 1-46)	-
PSK, ay	7 (aralık 1-35)	10

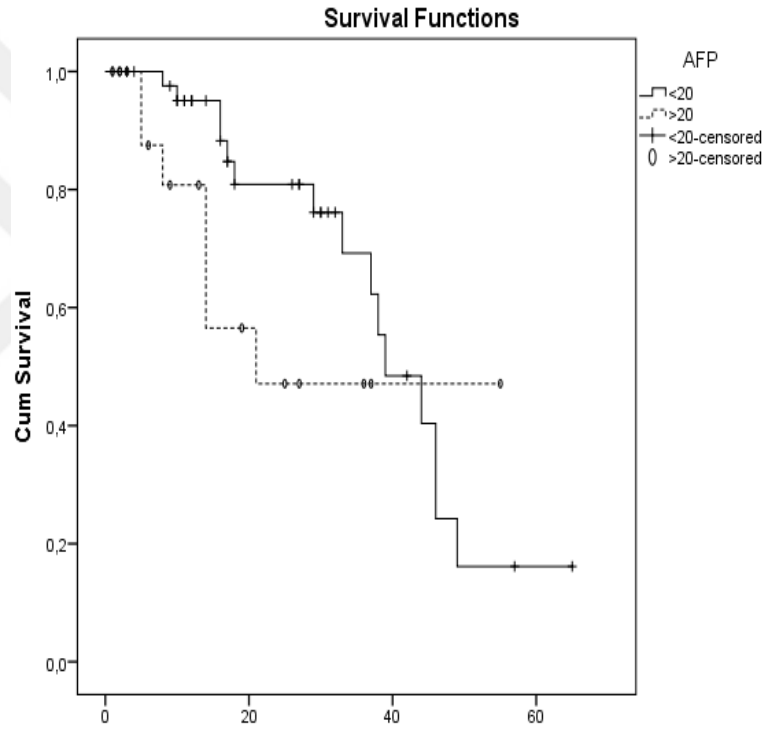
4.6. Hastaların Klinik Özelliklerinin Sağ Kalım Sürelerine Etkileri

MDA tedavileri hastaların kronik karaciğer hastalığı etiyolojilerine göre gruplandırıldığında, HBV olan hastaların GS sürelerinin ortancası 46 ay, HCV olan hastaların 38 ay ve alkol kullanan hastaların 16 ay olup etiyoloji bakımından sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($P = 0,182$). Bu grupların PS süreleri HCV etiyolojisi bulunan grup için 26 ay, alkol grubu için 6 ay olarak hesaplanmıştır ve iki grubun PS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Şekil 21) ($P=0,037$). HBV grubunda ise %50'den fazla sansürlü veri bulunması nedeniyle PS süreleri ise hesaplanamamıştır.



Şekil 21. MDA uygulanan hastaların hepatit etiyolojisine göre PS süreleri

MDA tedavisi öncesi AFP değeri 20 ng/ml'nin altında ve üzerinde olanlar olarak iki gruba ayrıldığında hastaların GS süreleri ortancası sırasıyla 39 ve 21 ay olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi AFP değerleri bakımından iki grup arasında GS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P= 0,015$) (Şekil 22). PS ve PSK süreleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ancak p değerleri 0,05 yakın değerler tespit edildi (sırasıyla $p=0,76$ ve $P=0,075$).



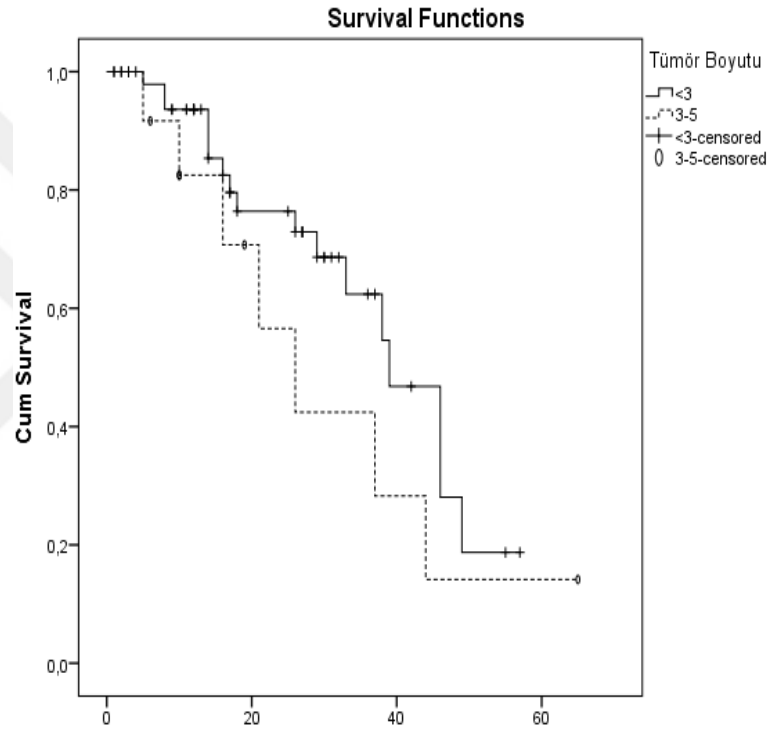
Şekil 22. MDA uygulanan hastalarda AFP değerlerine göre GS süreleri

Tablo 9. Klinik faktörlerine göre sağ kalım süreleri

	GS, ay	PS, ay	PSK,ay
AFP <20 ng/mL >20 ng/mL	<i>P</i> =0,015 39 (aralık 1-65) 21 (aralık 1-55)	<i>P</i> =0,076 46 (aralık 1-55) 10 (aralık 1-46)	<i>P</i> =0,075 13 (aralık 1-35) 5 (aralık 1-10)
CHİLD-PUGH SKORU A B	<i>P</i> =0,762 38 (aralık 1-65) 29 (aralık 3-57)	<i>P</i> =0,746 26 (aralık 1-55) 10 (aralık 1-37)	<i>P</i> =0,863 7 (aralık 1-22) 10 (aralık 1-35)
ETİYOLOJİ HBV HCV ALKOL KULLANIMI	<i>P</i> =0,182 46 (aralık 1-65) 38 (aralık 1-55) 16 (aralık 10-44)	<i>P</i> =0,037 - 26 (aralık 1-40) 5 (aralık 3-7)	<i>P</i> =0,576 10 (aralık 1-35) 14 (aralık 1-21) 3 (aralık 3-7)

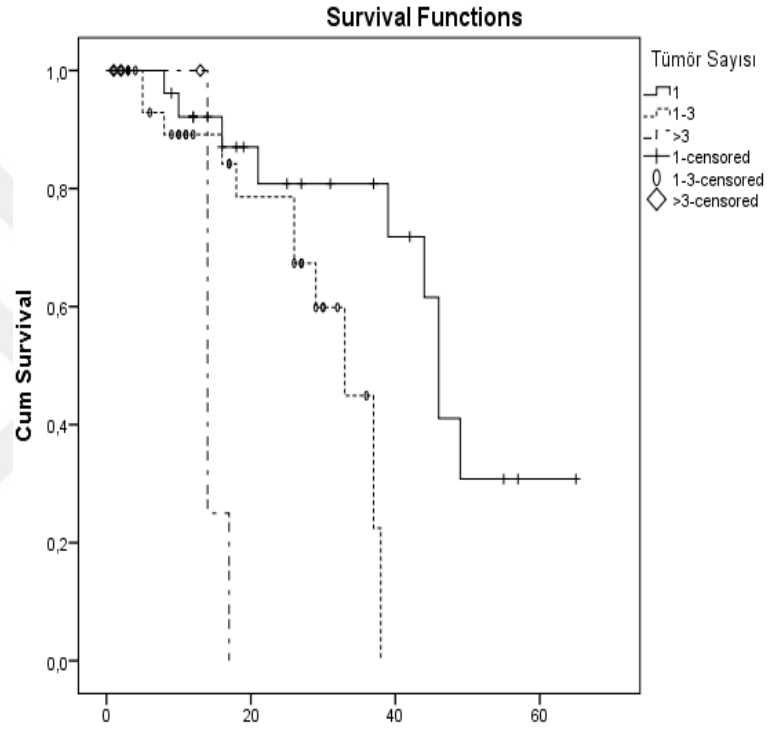
4.7. Tümör Özelliklerinin Sağ Kalım Sürelerine Etkileri

Tedavi edilen tümörler tümör boyutuna göre <3 cm olanlar ve 3-5 cm arası olanlar olarak iki gruba ayrıldığında, hastaların GS sürelerinin ortancası sırasıyla 39 ay ve 26 ay hesaplanmıştır. Bu iki grup arasında GS süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P= 0,174$) (Şekil 23).



Şekil 23. MDA uygulanan hastalarda tümör boyutuna göre GS süreleri

Tümör sayısı 1 olan hastaların GS sürelerinin ortancası 46 ay, 2 ve 3 olan hastaların 33 ay ve 3' den fazla olan hastaların 14 aydır. Tümör sayısı grubu bakımından GS, PS ve PSK süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($P= 0,010$, $P=0,005$, $P=0,02$) (Şekil 24).



Şekil 24. MDA uygulanan hastaların tümör sayısına göre GS süreleri

Tablo 10. Tümör özelliklerine göre sağ kalım süreleri

	GS, ay	PS, ay	PSKS, ay
TÜMÖR BOYUTU <3 CM 3-5 CM	$P=0,174$ 39 (ARALIK 1-55) 26 (ARALIK 5-65)	$P=0,567$ 46 (ARALIK 1-55) 10 (ARALIK 3-26)	10 (ARALIK 1-35) -
TÜMÖR SAYISI 1 1-3 >3	$P=0,010$ 46 (ARALIK 3-65) 33 (ARALIK 1-38) 14 (ARALIK 1-17)	$P=0,005$ 46 (ARALIK 1-55) 26 (ARALIK 1-30) 14 (ARALIK 1-14)	$P=0,002$ 7 (ARALIK 1-35) 14 (ARALIK 1-22) 1 (ARALIK 1-3)
TÜMÖR DAĞILIMI LOBAR BİLOBAR	39 (ARALIK 1-65) -	26 (ARALIK 1-55) -	$P=0,810$ 7 (ARALIK 1-35) 14 (ARALIK 1-22)

4.3. Teknik Başarı ve Komplikasyonlar

Tüm MDA işlemlerinde, US eşliğinde tümöre perkütan ulaşıldı ve teknik başarı sağlandı. İşlem süreleri 2 ile 15 dk (ortanca 5 dk) arasında idi.

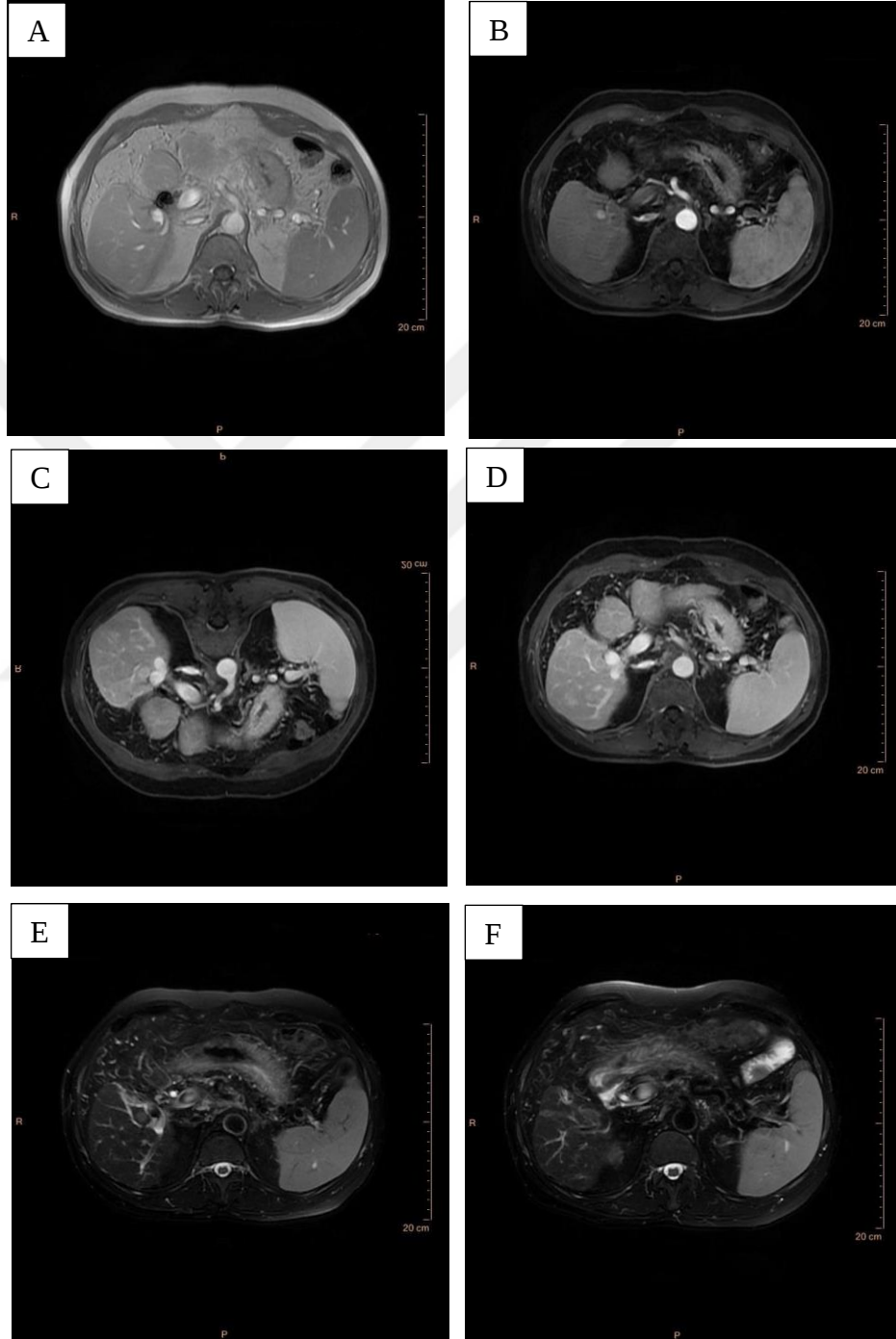
Tüm hastalar işlem sonrası 24 saat gözlem altında tutuldu ve ertesi gün taburcu edildi. Ancak takiplerde 1 (%1,5) hastada işlem sonrası ablasyon zonunda karaciğer apsesi (majör komplikasyon) gelişti. Hasta hastaneye yatırıldı ve apseye perkütan drenaj kateteri yerleştirilip drene edildi, daha sonrasında tam iyileşme sağlandı ve hasta taburcu edildi.

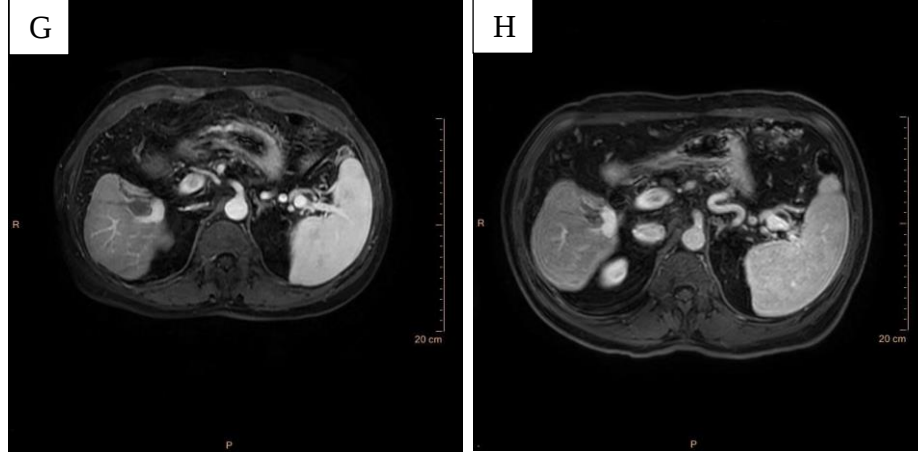
Altı (%9) hastada işlem sonrasında ipsilateral hemitoraksta plevral effüzyon, 3 (%4,5) hastada perihepatik effüzyon, 2 (%3) hastada ise ablasyon uygulanan alan komşuluğunda karaciğerde safra yollarında dilatasyon geliştiği tespit edildi. Ancak bu minör komplikasyonlar için ek tedavi uygulanmadı, plevral effüzyon ve perihepatik koleksiyonların takiplerde gerilediği görüldü.

İşlemden sonra 30 gün içinde ölen hasta bulunmamaktaydı.

4.4. Olgu Örnekleri

OLGU 2





61 yaşında erkek hasta HBV'ye bağlı kronik hepatit nedeniyle yapılan takiplerinde MRG'de segment 5'te ana portal ven sağ lob dalı komşuluğunda HSK ile uyumlu nodüller lezyon saptanması üzerine MDA tedavisi uygulandı.

A) Aksiyel T1A kontrast öncesi görüntüde karaciğer parankiminde fokal lezyon izlenmemektedir.

B) Aksiyel T1A dinamik erken arteriyel faz görüntüde karaciğer segment 5'te ana portal ven sağ lob dalı komşuluğunda fokal 1,3x1,5 cm boyutlarında nodüller lezyon izlenmektedir.

C-D) Segment 5'te tanımlanan lezyonun aksiyel T1A dinamik portal ve venöz fazda kontrast maddeden yıkandığı gözlenmektedir.

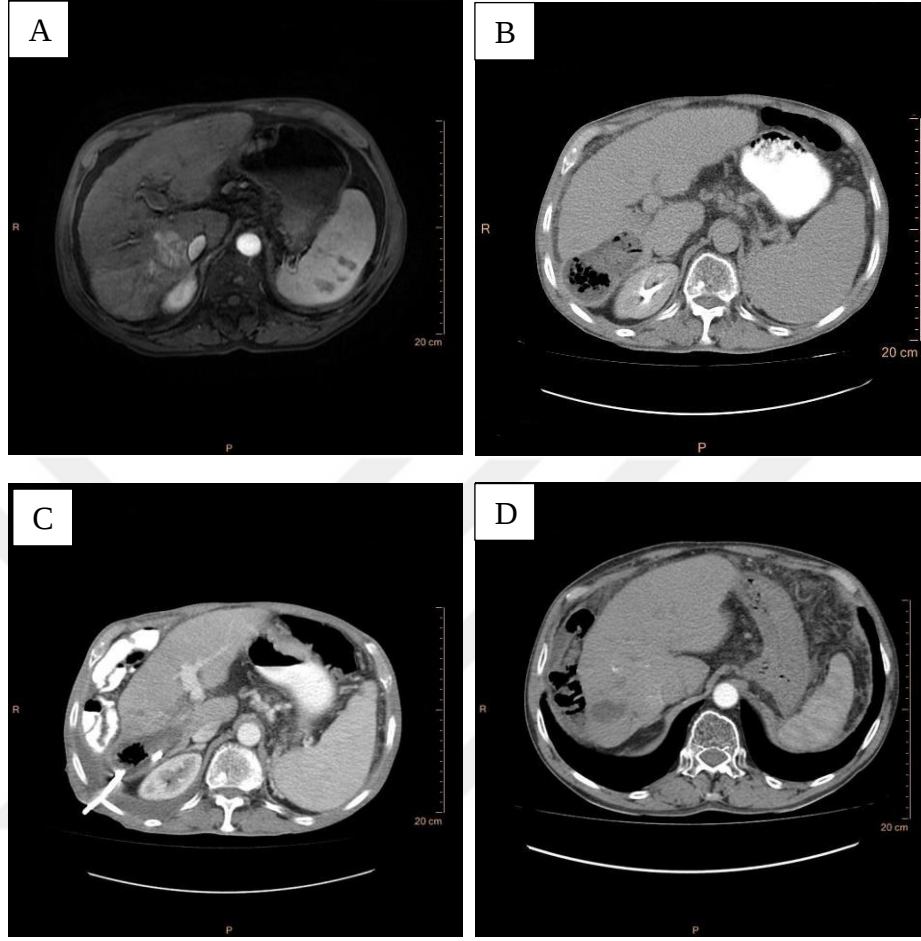
E) Tedavi öncesi değerlendirmede aksiyel T2A yağ baskılı görüntüde tümöral lezyon izlenmektedir.

F) Tedavi sonrası 1.ay değerlendirmede aksiyel T2A yağ baskılı görüntüde ablasyon zonu ve traktı izlenmektedir.

G) Tedavi sonrası 1.ay değerlendirmede aksiyel T1A yağ baskılı portal faz görüntüde lezyonun ablate olduğu izlenmektedir.

H) Tedavi sonrası 24.ay değerlendirmede aksiyel T1A yağ baskılı portal faz görüntüde lezyonun ablate olduğu izlenmektedir.

OLGU 2



66 yaşında erkek hasta HBV'ye bağlı kronik hepatit nedeniyle takip edilen hastanın kontrol MRG'sinde karaciğer segment 6'da tümör lezyon tespit edilmiştir.

A) Tedavi öncesi Aksiyel T1A dinamik erken arteriyel faz görüntüde karaciğer segment 6'da 3,5x4 cm boyutlarında nodüller HSK izlenmektedir.

B-C) Tedavi sonrası İv kontrastlı BT görüntüsünde ablasyon zonunda yoğun içerikli abse geliştiği ve bu abseye perkütan drenaj kateteri yerleştirildiği gözlenmektedir.

D) Tanımlanan absenin 2. ay İv kontrastlı BT görüntüsünde tamamına yakınının regrese olduğu ve bu düzeyde minimal sıvı kolleksiyonu olduğu izlenmektedir.

5. TARTIŞMA

HSK karaciğerin en sık görülen primer malign tümörü olup en sık beşinci kanser türüdür. Tümör ileri evreye kadar semptom vermemesi ve bu nedenle tanı anında ileri evrede olması nedeniyle prognozunu kötüdür.^{96,97}

HSK'lı hastada tanı anında küratif olması nedeniyle ilk önerilen tedavi yöntemleri transplantasyon ve cerrahi rezeksiyondur. Ancak transplantasyon için canlı donor sayısının azlığı ve bekleme sürelerinin uzun olması, cerrahi rezeksiyon için ise tanı anında komorbite ve ileri tümör evresi nedeniyle vakaların sadece %30-35 için cerrahi tedavi uygulanabilmektedir.^{98,99}

Cerrahi uygulanamayan HSK'lı hastalarda termal ablasyon yöntemleri küratif tedavi seçenekleri olarak uygulanmaktadır. RFA ve MDA en sık tercih edilen termal ablasyon yöntemleridir. MDA RFA'ya göre daha yeni teknolojiye sahip olması nedeniyle birtakım avantajlara sahiptir. Düzgün konturlu ablasyon zonu oluşturması, teorik olarak komşuluğundaki büyük vasküler yapılar daha az etkilenmesi ve daha kısa prosedür zamanları MDA'nın sahip olduğu avantajlardır.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Literatürde yapılan çalışmalara göre HSK sıklığı erkek popülasyonda kadınlara oranla 2-3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda erkekler hastaların çoğunluğunu (%85) oluşturmaktaydı. Bunun nedeni ise ülkemizde viral hepatitlerin erkek/kadın oranının diğer ülkelere oranla daha fazla olmasıdır.¹⁰³ HSK'lar sıklıkla uzun yıllar süren kronik karaciğer hastalığı zemininde geliştiği için 40 yaş öncesinde ender görülür, artan yaş ile birlikte sıklığı artar 65 yaş üzerinde prevelansı pik yapar. Bu durumu destekler nitelikte bizim çalışmamızda da yaş aralığı 44 ile 78 olup ortalama yaş 62 idi. HSK'ların etiyolojisinde en sık viral hepatitler (%50-60 HBV, %15-20 HCV) ve alkol kullanımı (%6-10) bulunduğu tespit edilmiştir.⁹⁶ Bu nedenle de viral hepatitlerin endemik olduğu Doğu Asya ülkeleri ve Sahra Altı Afrika ülkelerinde daha sık görülmektedir. Alkol bağımlılığının daha sık görüldüğü batı ülkelerinde ise alkole kullanımına bağlı kronik karaciğer ve zemininde gelişen HSK prevelansı artar ancak bu ülkelerde de en etken viral hepatitlerdir.⁹⁸ Ülkemizde HBV enfeksiyonu endemik olması ve nedeniyle HBV sıklığı literatüre göre oranla daha fazlaydı; 33 (%73) hastada HBV, 9 (%19,5) hastada HCV ve 3 (%6,5) alkol etken olarak tespit edilmişti.

MDA uygulanan hastalarda lokal hastalık kontrolü ve erken dönem sonuçlar açısından çok erken evre ve erken evre HSK'lı hastalarda oldukça olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Dong ve ark. 2003 yılında yayınladıkları makalede 234 hastaya ve toplamda cerrahi uygulanamayan 339 HSK nodülüne MDA uygulanmıştır. Tedavi sonrası ilk ay MDA yapılan 213 hasta kontrastlı BT veya MRG ile değerlendirilmiştir. 190 (%89,2) hastada MDA uygulanan tümörün kontrastlanmadığı (tam yanıt) tespit edilmiştir.^{1,2} Lu ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada 49 hastaya (98 tümör) MDA uygulanmış, ortanca takip süresi 25,1 ay olup 93 (%94,9) tümörde tam yanıt elde edilmiştir.¹⁰⁵ Lucchina ve ark. 2016 yılında yayınladıkları meta-analizde 2005 ve 2015 yılları arasında küçük boyutlu (<3 cm) HSK'lı hastalarda MDA'nın etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran 6 çalışma özetlenmiştir. Bu çalışmalarda ortanca takip süresi 27 ay, mRECIST kriterlerine göre tam yanıt oranı %97,67, sağ kalım süreleri ise 18 ile 34 ay arası olarak hesaplanmıştır. Lucchina ve ark <3 cm HSK'larda MDA'nın etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu ve önümüzdeki yıllarda erken evre küçük HSK'larda MDA'nın ilk tedavi seçeneği olabileceğini vurgulamıştır.¹⁰⁶

Tümör boyutları arttıkça lokal hastalık kontrolünde MDA'nın erken dönem etkinliği ve tam yanıt oranları azalmaktadır. Liu ve ark yaptığı çalışmada 3-5 cm arası 52 HSK'ya MDA uygulanmış, ilk değerlendirmede %94,2 (45/48) tam yanıt elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada 5-8 cm arası 28 HSK'ya MDA uygulanmış ve bu grupta ilk ablasyon sonrası %75 (21/28) tam yanıt elde edilmiştir. Her iki grubun tam yanıt oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,033$).¹⁰⁷ Xu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 5-6 cm arası tümörü bulunan 82 hastaya MDA uygulanmıştır. 73 (%89) hastada ilk ablasyon sonrası tam yanıt elde edilmiştir. Geri kalan hastalar da ise perkütan alkol enjeksiyonun kombine edildiği ikinci bir MDA seansı ile tam yanıt elde edilmiştir.¹⁰⁸ Medhat ve ark çalışmalarında, 5-7 cm arası 26 HSK'lı hastaya MDA tedavisi uygulanmış, %73,1 oranında tam yanıt elde edilmiştir. Takiplerde ise %19,2 oranında lokal tümör progresyonu tespit edilmiştir.¹⁰⁹

Bizim çalışmamızda erken dönem sonuçlar literatür verilerine benzer olup MDA uygulanan hastaların ilk ay kontrollerinde tamamında lokal hastalık kontrolü sağlanmış %100 (56/56) objektif yanıt ve tedavi uygulanan lezyonların %92,8'inde (52/56) tam yanıt elde edilmiştir. Erken dönem sonuçları daha iyi anlamak açısından tümörlerin boyutlarına göre iki gruba ayrıldığında <3 cm tümörlerde erken dönem sonuçları literatürdeki çalışmalara benzer bulunmuştur^{105,106} ancak 3-5 cm arası tümörlerin ilk yanıt oranları ilk

yanıt oranı %87,5 (7/8) Liu ve ark. yaptığı çalışmada elde ettikleri tam yanıt oranlarına göre daha azdır. ¹⁰⁷ Bunun nedeni çalışmamızda 3-5 cm arası tümörlerin sayısının diğer çalışmalara oranla daha az olmasıdır.

Literatürdeki veriler ve çalışmamızın erken dönem sonuçları göz önüne alındığında çok erken evre ve erken evre HSK'larda MDA lokal hastalık kontrolü açısından oldukça etkin bir tedavi yöntemidir. Ancak tümör boyutu arttıkça erken dönem başarı oranı (tam yanıt oranları) düşmektedir. Bu nedenle kliniğimizde >3 cm tümörlere bir dönem termal ablasyon yöntemleri uygulanmış olsa da şu an güncel pratiğimizde transarteriyel (TAKE ve TARE) lökorejyonel tedaviler daha sık uygulanmaktadır.

HSK'lı hastalarda MDA kullanımının erken dönem sonuçları olum iken uzun dönem takiplerde %50'lere ulaşan rekkürenler saptanmaktadır. Örneğin Zhang ve ark. 2013 yılında MDA ve RFA'nın etkinliği ve güvenilirliğini karşılaştırmak amaçlı yaptıkları çalışmada ≤ 5 cm HSK'lara toplam 77 hastaya MDA uygulanmıştır. MDA uygulanan hastaların medyan takip süresi 26,3 ay olup 51'inde ölüm gerçekleşmiştir. Hastaların 1., 3. ve 5. yıl sağ kalım oranları %91, %64,1 ve %41,3 olarak hesaplanmıştır. LTP 11 (%10,5) hastada ve DR 62 (%80,5) tespit edilmiştir. ¹¹⁰ Ax ve ark. yaptığı çalışmada HSK'lı 182 hastaya MDA uygulanmıştır. Yapılan takiplerde lokal tümör rekkürens ve intrahepatik rekkürens değerlendirilmiştir. Birinci, 2. ve 3. yıl lokal tümör rekkürens oranları sırasıyla %23, %25 ve %25, 1., 2. ve 3. yıl intrahepatik rekkürens oranı ise %48, %61 ve %73 olarak tespit edilmiştir. ¹¹¹ Xu ve ark. yayınladıkları çalışmada 190 HSK nodülüne (112 MDA ve 78 RFA) uygulanmış medyan takip süresi 27,4 ay olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada lokal rekkürens %9,5 ve genel sağ kalım süresi medyanı 32 ay olarak tespit edilmiştir. ¹¹²

Bizim çalışmamızda uzun dönem sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile uyumlu idi. Örneğin 6.ay, 1. yıl, 2.yıl ve 3.yıl sağ kalım oranları sırasıyla %94,8, %88,6, %68,1 ve %50 idi. Çalışmamızda genel sağ kalım süresi ve PS süresi literatürdeki diğer çalışmalara göre biraz daha uzun olup 38 ve 26 ay olarak, PSKS süresi ise literatüre benzer şekilde 10 ay olarak tespit edilmiştir. Birinci yıl saptanan lokal rekkürens ve intraparakimal metastaz oranları ise %19,4 ve %35,8'dir. Çalışmamızda ablasyon sonrası 3 yılı dolduran hasta sayısının yalnızca %42,4 (28/67) olması ve ortanca takip süremizin (17 ay) literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla daha kısa olması nedeniyle uzun dönem sonuçlarımızın daha sonrasında (tedavi edilen tüm lezyonların 3 yılı doldurması) tekrardan yapılan değerlendirme ile daha olumlu olacağını düşünmekteyiz.

En nihayetinde HSK'nın sıklıkla sirotik karaciğer parankimi zemininde gelişmesi nedeniyle MDA tedavi yöntemi lokal hastalık kontrolünde etkin bir tedavi yöntemi iken uzun dönemde rekkürenler nedeniyle hastaliksız sağ kalım açısından başarı oranı düşüktür. Ancak MDA'nın kronik inflamasyon nedeniyle kısıtlı karaciğer parankim rezervi bulunan hastalarda bile çoklu tekrarlanabilir olması hastaların genel sağ kalım sürelerine olumlu etkilerde bulunmaktadır.

HSK'lı hastaların heterojen bir grup olması ve etkinliği farklı tedavi seçeneklerinin bulunması nedeniyle uygun tedavi ve hasta seçimi için literatürde prognostik faktörleri belirleme ve bunların sağ kalım süreleri üzerindeki etkilerini incelemek amaçlı yapılmış çalışmalar mevcuttur. Örneğin H.-X. ve ark. 2005 yılında yayınladıkları makalede 137 hastaya termal ablasyon tedavileri (RFA ve MDA) uygulanmış, 5 yıllık takip sonunda 16 olası prognostik faktör değerlendirilmiştir. Hastanın tanı anındaki serum AFP değeri ve Child-Pugh skoru prognoz üzerinde prediktif faktörler olarak belirlenmiştir.¹¹³ Yine benzer şekilde Ma ve ark. 2017 yılında yayınladıkları makalede 433 hastaya MDA uygulanmış sonuçta tümör sayısı, tümör boyutunun >5 cm olması ve tanı anındaki AFP değerinin yüksek olması PS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.¹¹⁴

Bizim çalışmamızda prognostik faktörler arasında cinsiyet, etiyoloji, tedavi edilecek tümörün boyutu, tanı anındaki tümör sayısı, AFP değerleri ve Child-Pugh skoru değerlendirilmişti. Elde edilen verilere göre tanı anındaki AFP değeri <20 ng/ml olan grubun genel sağ kalım süreleri, PS ve PSKS daha uzun bulunmuştu. Literatürde yapılan çalışmalarda HSK'lı hastalarda aktif hastalık durumunda (nekroz ve rejenerasyon) serum AFP değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Serum AFP değerleri tanı anında hastalığın prognozu ve takiplerde rekküren açısından önemli belirteçlerdir.¹¹⁵ Bizim çalışmamızda ve literatürde yer alan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda prognoz üzerinde bu denli etkisi bulunması nedeniyle, ileride yapılacak büyük hasta popülasyonlarından oluşan çok merkezli çalışmalar ile hastalığın küratif tedavi edilme ihtimalleri için eşik AFP değeri belirlenebilir.

Çalışmamızda bulunan hastaların Child-Pugh skorları A veya B olup Child-Pugh C bulunmamaktaydı. Bu nedenle elde ettiğimiz verilere dayanarak Child-Pugh skorunun prognoz üzerindeki etkisi olmadığı çıkarımında bulunmanın çok doğru olmayacağını düşünmekteyiz. Çünkü Child-Pugh skoru hastanın karaciğer yetmezliği hakkında fikir

verdiği için tümörden bağımsız Child-Pugh skoru yüksek olan hastaların karaciğer yetmezliği sağ kalım sürelerinin daha kısa olacağı öngörülebilir.

Bizim çalışmamızda tümör sayısı 3'ün üzerinde bulunan hastaların sağ kalım süreleri daha az sayıda tümörü bulunan hastalara daha kısa bulunmuştu. Bu durumu destekler nitelikte literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Tümör sayısının multipl olması yaygın hastalık ve karaciğer parankiminin tümör gelişimine yatkınlığı açısından önemli bir göstergedir ve rekküren açısından daha fazla sayıda tümörü bulunan hastaların riski daha yüksektir. Bu nedenle tedavi planan HSK'lı hastalarda tümör sayısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Goldberg ve ark. ablasyon yapılan hastalarda ortak raporlama dili geliştirmek için yayınladıkları makalede majör komplikasyon olarak morbiditeye neden olan, hastanede yatış ve ek tedavi gerektiren komplikasyonlar kabul edilmiştir. Bunun dışında diğer komplikasyonlar minör komplikasyon olarak kabul edilmiştir.⁶⁵ Literatürde yer alan verilere göre MDA uygulanan hastalarda mortalite oldukça enderdir. Bertot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1982 ve 2010 yılları arasında yayınlanmış, karaciğer tümörlerine termal ablasyon uygulanması ile ilişkili makaleler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 1185 karaciğer tümörüne MDA uygulanmış olup mortalite oranı %0,23 bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada MDA uygulanan hastalarda majör komplikasyon oranı %4,6 bulunmuştur.¹¹⁸ Çalışmamızda MDA sonrası komplikasyon oranları literatür verilerine benzer şekildeydi. Elde ettiğimiz veriler HSK'lı hastalarda MDA'nın güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. 67 MDA uygulanan 46 hastanın hiçbirinde MDA nedeniyle mortalite gözlenmedi.

Majör komplikasyonlar vasküler, biliyer, mekanik, enfeksiyöz ve fonksiyonel olarak gruplandırılabilir. Vasküler komplikasyonlar kanama ve tromboz olarak 2 alt gruba ayrılabilir. Kanamalar karaciğer parankimi içi veya intraperitoneal kanamalar şeklindedir. Bu komplikasyonlar iğne traktında yer alan komşu vasküler yapıların mekanik yaralanmasına bağlı oluşur. İşlem sonunda ablasyon iğnesinin trakt ablasyonu yapılarak çıkarılması ile komplikasyonun önüne geçilebilir.¹¹⁹ Çalışmamızda vasküler komplikasyon gözlenmedi. Bu tüm hastaların prosedür öncesi kanama profillerinin normal sınırlarda olması ve prosedür sonunda iğne trakt'ına ablasyon uygulanarak koterize edilmesi ile sağlandı.

Karaciğer apsesi MDA uygulanan hastalarda ender görülen majör komplikasyonlar arasında yer alır. Apse gelişen hasta gruplarında sıklıkla diyabetes mellitus veya safra yolları

hastalığı (sfinkrektomi, biliyer obstruksiyon) gibi predispozan faktörler bulunur. İşlem öncesi ve/veya sonrası rutin yapılan profilaktik antibiyoterapi terapi ile apse ve enfeksiyonun önüne geçilmeye çalışılır. Ancak her şeye rağmen apse gelişen vakalarda bizim majör komplikasyon gelişen vakamızda da olduğu gibi apseye yönelik perkütan drenaj gerekli olabilir.¹²⁰ Bizim çalışmamızda 1 (%1,5) hastada majör komplikasyon (karaciğer apsesi) gözlemlendi. Ablasyon zonunda profilaktik antibiyotik tedavisine rağmen karaciğer apsesi gelişti. Majör komplikasyonlar hastanın hastanede yatış süresini ve morbiditeyi artırsa da erken tanı alması durumunda başarılı tedavi edilebilir. Örneğin bizim ablasyon sonrası karaciğer apsesi gelişen hastamız kateter drenajı ve antibiyotik ile başarıyla tedavi edildi.

Minör komplikasyonlar subkapsüler hematoma, perihepatik koleksiyon, cilt yanıkları ve ipsilateral plevral effüzyon gibi ek tedavi gerektirmeyen komplikasyonlardır.¹²¹ Bizim MDA uyguladığımız 11 hastada (%16,5) minör komplikasyon (plevral effüzyon, perihepatik koleksiyon ve safra yollarında dilatasyon) gelişmişti. Minör komplikasyonlar kontrol altında olduğu sürece ek morbiditeye neden olmaz.

Tedavi sonrası ateş ve karın ağrısı post ablasyon sendromu olup yan etki olarak tanımlanmaktadır. Hastanın işlem sonrası ilk 24 saat gözlem altında tutulması ve düşük doz anti enflamatuar medikasyon yapılması ile bu tür yan etkiler kontrol altına alınabilir.¹²¹ Bizim çalışmamızda da tüm hastalar tedavi sonrasında 24 saat gözlem altında tutulup profilaktik analjezi ve antiinflamatuar tedavi uygulandı. Böylece olası yan etkilerin önüne geçildi.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttu. Çalışmamızda MDA uygulanan hastaların uzun dönem (5 ve 10 yıllık) sonuçları mevcut olmayıp kısa dönem sonuçları mevcuttu. Bu nedenle hastaların lokal rekkürensleri hakkında kısıtlı bilgi veremekteydi. Ancak hastaların kısa dönem yanıtları ve komplikasyonlar oranları MDA'nın HSK'lı hastalarda etkin ve güvenilirliği hakkında fikir veremekteydi.

6.SONUÇ

Hepatosellüler karsinomlu hastalarda mikrodalga ablasyon tedavisi güvenilir bir tedavi yöntemidir çünkü mikrodalga ablasyon uygulanan hastalarda komplikasyon riski çok düşüktür, komplikasyon gelişmesi durumunda ise uygun ve zamanında tedavi ile hasta tamamen iyileşmektedir.

Hepatosellüler karsinomlu hastalarda mikrodalga ablasyon tedavisi etkin bir yöntemdir. Çünkü mikrodalga ablasyon tedavisi uygulanan hastaların kısa dönem sonuçları değerlendirildiğinde yüksek oranda tam yanıt ve parsiyel yanıt elde edilmektedir ve lokal hastalık kontrolü sağlanmaktadır. Uzun dönem sonuçlar değerlendirildiğinde ise mikrodalga ablasyon uygulanan hastaların sağ kalım süreleri uzatmaktadır.

Mikrodalga ablasyon tedavisi uygulanacak hepatosellüler karsinomlu hastalarda tedavi öncesi değerlendirilmede alfa-fetoprotein değeri ve tümör sayısının sağ kalım sürelerine etki eden prognostik faktörlerdir.

KAYNAKLAR

1. **Wallace MC, Preen, D, ve ark.** The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* **2015**; 9(6): 765–779.
2. **Ghouri YA, Mian I, ve ark.** Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog.* **2017**; 16 (1): 1–1.
3. **Clark HP, Carson WF, ve ark.** Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiographichs.* **2005**; 25(1): 3-23.
4. **McWilliams JP, Yamamoto S, ve ark.** Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status. *JVIR.* **2010**; 21(8): 204-213.
5. **Mittal S, El-Serag HB, ve ark.** Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J. Clin. Gastroenterol.* **2013**; 47(0), 2-6.
6. **Dyson J, Jaques B, ve ark.** Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* **2014**;60(1): 110–117.
7. **Altekruse SF, Henley SJ ve ark.** Changing hepatocellular carcinoma incidence and liver cancer mortality rates in the United States. *Am J Gastroenterol.* **2014**; 109(4): 542–553.
8. **Uzunlimoglu O, Yurdaydin C, ve ark.** Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci.* **2001**; 46(5): 1022–1028.
9. **Liu CJ, Kao JH, ve ark.** Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. *JCMA.* **2007**; 70(4): 141–145.
10. **Di Bisceglie AM.** Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *JVIR.* **2002**; 13(9): 169-171.
11. **Chitapanarux T, Phornphutkul K, ve ark.** Risk Factors for the Development of Hepatocellular Carcinoma in Thailand. *J Cli Transl Hepatol.* **2015**; 3(3): 182–188.
12. **Magnussen A, Parsi M, ve ark.** Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health. *World J Gastroenterol.* **2013**; 19(10): 1508–1512.
13. **Qi LN, Bai T. ve ark.** The p53 mutation spectrum in hepatocellular carcinoma from Guangxi, China : role of chronic hepatitis B virus infection and aflatoxin B1 exposure. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* **2015**; 35(3): 999–1009.
14. **Ezzat S, Abdel Hamid M, ve ark.** Associations of pesticides, HCV, HBV, and hepatocellular carcinoma in Egypt. *Int J Hyg Environ Health.* **2005**; 208(5): 329–339.
15. **Kosmidou M, Milionis H ve ark.** Diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: the thread of Ariadne. *Minerva Endocrinol.* **2017**; 42(2): 109–121.
16. **Akkiz H, Carr BL, ve ark.** Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Aggressiveness Factors in Turkish Patients. *Oncology* **2018**; 94(2): 116–124.
17. **Zucman Rossi J, Jeannot E, ve ark.** Genotype-phenotype correlation in hepatocellular

adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatol Baltim Md* **2006**; 43(3): 515–524.

18. **Roskams T, Kojiro M ve ark.** Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis.* **2010**; 30(1): 17–25.

19. **Schlageter M, Terracciano LM, ve ark.** Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* **2014**; 20(43): 15955–15964.

20. **Jiang K, Al-Diffhala S, ve ark.** Primary Liver Cancers-Part 1: Histopathology, Differential Diagnoses, and Risk Stratification. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent* **2018**; 25(1): 1-26.

21. **Lafaro KJ, Pawlik TM ve ark.** Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. *J Hepatocell Carcinoma.* **2015**; 2: 151–157.

22. **Qari YA, Mosli MH, ve ark.** Epidemiology and clinical features of patients with hepatocellular carcinoma at a tertiary hospital in Jeddah. *Niger J Clin Pract.* **2017**; 20(1): 43–47.

23. **Peng Y, Qi X ve ark.** Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)* **2016**; 95(8): e2877.

24. **Choi JY, Jung SW, ve ark.** Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J Gastroenterol.* **2013**; 19(3): 339–346.

25. **El-Serag HB, Davila JA ve ark.** Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? *Ther Adv Gastroenterol.* **2011**; 4(1): 5–10.

26. **Kudo M.** Japan's Successful Model of Nationwide Hepatocellular Carcinoma Surveillance Highlighting the Urgent Need for Global Surveillance. *Liver Cancer.* **2012**; 1(3-4): 141–143.

27. **Singal AG, Pillai A, ve ark.** Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med.* 2014; 11(4): e1001624.

28. **Singal AG, Conjeevaram HS, ve ark.** Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* **2012**; 21(5): 793–799.

29. **Llovet JM, Ducreux M, ve ark.** EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56(4): 908–943.

30. **Bruix J, Sherman M, ve ark.** American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatol Baltim Md* **2011**; 53(3): 1020–1022.

31. **Yu JS, Kim KW, ve ark.** Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* **1999**; 173(3): 597–604.

32. **Mueller GC, Hussain HK, ve ark.** Effectiveness of MR imaging in characterizing small hepatic lesions: routine versus expert interpretation. *AJR Am J Roentgenol.* **2003**; 180(3): 673–680.

33. **Lee JM, Yoon JH, ve ark.** Diagnosis of hepatocellular carcinoma: newer radiological tools. *Semin Oncol.* **2012**; 39(4): 399–409.

34. **Kim HD, Lim YS, ve ark.** Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoxetic acid detects additional lesions and increases overall survival. *Gastroenterology* **2015**; 148(7): 1371-82.

35. **Forner A, Reig M, ve ark.** Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl* **2018**; 391(10127): 1301–1314.
36. **Llovet JM, Real MI ve ark.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* **2002**; 359(9319): 1734–1739.
37. **Bruix J, Qin S, ve ark.** Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* **2017**; 389(10064): 56–66.
38. **Kallini JR, Gabr A, ve ark.** Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Adv Ther* **2016**; 33(5): 699–714.
39. **Kim DW, Talati C, ve ark.** Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond sorafenib-chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* **2017**; 8(2): 256–265.
40. **Asiyanbola B, Chang D, ve ark.** Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable? *J. Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* **2008**; 12(5): 842–851.
41. **Vitale A, Huo TL, ve ark.** Survival Benefit of Liver Transplantation Versus Resection for Hepatocellular Carcinoma: Impact of MELD Score. *Ann Surg Oncol.* **2015**; 22(6): 1901–1907.
42. **Delis SG, Bakoyiannis A, ve ark.** Perioperative risk assessment for hepatocellular carcinoma by using the MELD score. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* **2009**; 13(12): 2268–2275.
43. **Bruix J, Castellis A, ve ark.** Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* **1996**; 111(4): 1018–1022.
44. **Ribero D, Abdalla EK, ve ark.** Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg.* **2007**; 94(11): 1386–1394.
45. **Carrascosa PM, Capunay CM, ve ark.** Liver evaluation with multidetector CT. Angiotomography, volume determination and virtual hepatectomy. *Acta Gastroenterol Latinoam.* **2006**; 36(3): 131–138.
46. **Bruix J, Takayama T, ve ark.** Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* **2015**; 16(13): 1344–1354.
47. **Llovet JM, Fuster J, ve ark.** Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatol Baltim Md.* **1990**; 30(6): 1434–1440.
48. **Gunsar F.** Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* **2017**; 15(2): 59–64.
49. **Yao FY, Kerlan JK ve ark.** Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatol Baltim Md* **2008**; 48(3): 819–827.
50. **Sapisochin G, Bruix J, ve ark.** Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2017**; 14(4): 203–217.
51. **Olweny CL, Toya T, ve ark.** Treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin. Preliminary communication. *Cancer* **1975**; 36(4): 1250–1257.

52. **Llovet JM, Sergio R, ve ark.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* **2008**; 359(4): 378–390.
53. **Habib A, Desai K, ve ark.** Locoregional therapy of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* **2015**; 19(2): 401–420.
54. **Koçyiğit A, Dicle O, ve ark.** The effect of using different embolic agents on survival in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: gelfoam versus polyvinyl alcohol. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* **2014**; 20(4): 323–329.
55. **Greco G, Cascella T, ve ark.** Transarterial chemoembolization using 40 microm drug eluting beads for hepatocellular carcinoma. *World J Radiol.* **2017**; 9(5): 245–252.
56. **Solomon B, Soluen MC, ve ark.** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: prospective evaluation of response and survival in a U.S. population. *J Vasc Interv Radiol JVIR* **1999**; 10(6): 793–798.
57. **Xia J, Ren Z, ve ark.** Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol.* **2006**; 59(3): 407–412.
58. **Popovic P, Stabuc B, ve ark.** Survival of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma treated with superselective transarterial chemoembolization using doxorubicin-loaded DC Bead under cone-beam computed tomography control. *Radiol Oncol.* **2016**; 50(4): 418–426.
59. **Salem R, Thurston KG, ve ark.** Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. *JVIR* **2006**; 17(8): 1251–1278.
60. **Ho S, Lau WY, ve ark.** Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med.* **1996**; 23(8): 947–952.
61. **Mosconi C, Cappelli A, ve ark.** Radioembolization with Yttrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: Role and perspectives. *World J Hepatol.* **2015**; 7(5): 738–752.
62. **Llovet JM, Bruix J, ve ark.** Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatol Baltim Md* **2003**; 37(2), 429–442.
63. **Lewandowski RJ, Kullik LM, ve ark.** A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant. Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* **2009**; 9(8): 1920–1928.
64. **Pompili M, Francica G, ve ark.** Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol.* **2013**; 19(43): 7515–7530.
65. **Ahmed M, Solbiati L, ve ark.** Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology* **2014**; 273(1): 241–260.
66. **Foltz G.** Image-guided percutaneous ablation of hepatic malignancies. *Semin Interv Radiol.* **2014**; 31(2): 180–186.
67. **Facciorusso A, Serviddio G, ve ark.** Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* **2016**; 7(4): 477–489.
68. **Zimmerman A, Grand D, ve ark.** Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* **2017**; 4: 49–58.

69. **Thomson KR, Chueng W, ve ark.** Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *JVIR*. **2011**; 22(5): 611-621.
70. **Kingham TP, Karkar M, ve ark.** Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. *J Am Coll Surg*. **2012**; 215(3): 379-387.
71. **Ei S, Hibi T, ve ark.** Cryoablation provides superior local control of primary hepatocellular carcinomas of >2 cm compared with radiofrequency ablation and microwave coagulation therapy: an underestimated tool in the toolbox. *Ann Surg Oncol*. **2015**; 22(4): 1294-1300.
72. **Song KD.** Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. **2016**; 22(4): 509-515.
73. **Wang C, Wang H, ve ark.** Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md* **2015**; 61(5): 1579-1590.
74. **Arienti V, Pretolani S, ve ark.** Complications of laser ablation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Radiology* **2008**; 246(3): 947-955.
75. **Di Costanzo GG, Tortora R, ve ark.** Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol*. **2015**; 30(3): 559-565.
76. **Zavaglia C, Mancuso A, ve ark.** High-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of hepatocellular carcinoma: is it time to abandon standard ablative percutaneous treatments? *Hepatobiliary Surg Nutr*. **2013**; 2(4): 184-187.
77. **Zhang L, Zhu H, ve ark.** High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol*. **2009**; 19(2): 437-445.
78. **McDermott S, Gervais DA, ve ark.** Radiofrequency ablation of liver tumors. *Semin Interv Radiol*. **2013**; 30(1): 49-55.
79. **Pereira PL, Trübenbach J, ve ark.** Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology* **2004**; 232(2): 482-490.
80. **Park SI, Jung K, ve ark.** Angled Cool-Tip Electrode for Radiofrequency Ablation of Small Superficial Subcapsular Tumors in the Liver: A Feasibility Study. *Korean J Radiol*. **2016**; 17(5): 742-749.
81. **Fonseca AZ, Saad WA, ve ark.** Complications after Radiofrequency Ablation of 233 Hepatic Tumors. *Oncology* **2015**; 89(6): 332-336.
82. **Dong B, Liang P, ve ark.** US-guided microwave in the treatment of liver cancer: experimental study and preliminary clinical application. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **1996**; 76(2): 87-91.
83. **Seki T, Kubato Y, ve ark.** Percutaneous transhepatic microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma proliferating in the bile duct. *Dig Dis Sci*. **1994**; 39(3): 663-666.
84. **Liang P, Dong B, ve ark.** Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. *Radiology* **2005**; 235(1): 299-307.
85. **Brace CL.** Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? *Curr Probl Diagn Radiol*. **2009**; 38(3): 135-143.

86. **Mu L, Chapiro J, ve ark.** Interventional Oncology in Hepatocellular Carcinoma: Progress Through Innovation. *Cancer J Sudbury Mass* **2016**; 22(6): 365–372.
87. **Piscaglia F, Terzi E, ve ark.** Treatment of hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B patients. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* **2013**; 45(10): 852–858.
88. **Wang W, Shi J, ve ark.** Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* **2010**; 30(5): 741–749.
89. **Lencioni R, Baere T, ve ark.** Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors: Recommendations for Clinical Validation of Novel Thermal and Non-Thermal Technologies - A Western Perspective. *Liver Cancer* **2015**; 4(4): 208–214.
90. **Lee MW.** Fusion imaging of real-time ultrasonography with CT or MRI for hepatic intervention. *Ultrason Seoul Korea* **2014**; 33(4): 227–239.
91. **Guo H, Liu XL, ve ark.** Protection of skin with subcutaneous administration of 5% dextrose in water during superficial radiofrequency ablation in a rabbit model. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* **2014**; 30(4): 258–265.
92. **McCarley JR, Soulen MC ve ark.** Percutaneous ablation of hepatic tumors. *Semin Interv Radiol.* **2010**; 27(3): 255–260.
93. **Lencioni R, Llovet JM, ve ark.** Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* **2010**; 30(1): 52–60.
94. **Cardella JF, Kundu S, ve ark.** Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *JVIR* **2009**; 20(7): 189–191.
95. **Kim KR, Thomas S, ve ark.** Complications of image-guided thermal ablation of liver and kidney neoplasms. *Semin Interv Radiol.* **2014**; 31(2): 138–148.
96. **Zhu RX, Seto WK, ve ark.** Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Gut Liver* **2016**; 10(3): 332–339.
97. **Schlachterman A, Craft WW ve ark.** Current and future treatments for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* **2015**; 21(28): 8478–8491.
98. **Ozakyol A.** Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer.* **2017**; 48(1): 238–240.
99. **Sotiropoulos GC, Lang H, ve ark.** Resectability of hepatocellular carcinoma: evaluation of 333 consecutive cases at a single hepatobiliary specialty center and systematic review of the literature. *Hepatology*. **2006**; 53(6): 322–329.
100. **Ward RC, Healey TT, ve ark.** Microwave ablation devices for interventional oncology. *Expert Rev Med Devices.* **2013**; 10(2): 225–238.
101. **Lubner MG, Brace CL, ve ark.** Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *JVIR.* **2010**; 21(8): S192–203.
102. **Fan W, Li X, ve ark.** Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation in vivo using two internally cooled probes. *AJR Am J Roentgenol.* **2012**; 198(1): 46–50.
103. **Karacaer Z, Tosun S, ve ark.** Changes in acute viral hepatitis epidemiology in the Turkish adult population: A multicenter study. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol.* **2018**; 29(2): 177–

104. **Dong B, Ping L, ve ark.** Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2003**; 180(6): 1547–1555.
105. **Lu MD, Xu HX, ve ark.** Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *J Gastroenterol.* **2005**; 40(11): 1054–1060.
106. **Lucchina N, Dimitrios T, ve ark.** Current role of microwave ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas. *Ann Gastroenterol.* **2016**; 29(4): 460–465.
107. **Liu Y, Zheng Y, ve ark.** Percutaneous microwave ablation of larger hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol.* **2013**; 68(1): 21–26.
108. **Xu Y, Shen Q, ve ark.** Percutaneous microwave ablation of 5-6 cm unresectable hepatocellular carcinoma: local efficacy and long-term outcomes. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth.* **2017**; 33(3): 247-254
109. **Medhat E, Abdel Aziz A, ve ark.** Value of microwave ablation in treatment of large lesions of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis.* **2015**; 16(8): 456–463.
110. **Zhang L, Wang N, ve ark.** Therapeutic efficacy of percutaneous radiofrequency ablation versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma. *PloS One* 2013; 8(10): e76119.
111. **Sun AX, Cheng ZH, ve ark.** Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation. *WJG.* **2015**; 21(10): 2997–3004.
112. **Xu HX, Xie XY ve ark.** Ultrasound-guided percutaneous thermal ablation of hepatocellular carcinoma using microwave and radiofrequency ablation. *Clin Radiol.* **2004**; 59(1): 53–61.
113. **Xu HX, Lu MD, ve ark.** Prognostic factors for long-term outcome after percutaneous thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 137 consecutive patients. *Clin Radiol.* **2005**; 60(9): 1018–1025.
114. **Ma S, Ding M, ve ark.** Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma: clinical outcomes and prognostic factors. *J Cancer Res Clin Oncol.* **2017**; 143(1): 131–142.
115. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *The Liver Cancer Study Group of Japan Cancer.* **1994**; 74(10): 2772–2780.
116. **Yeh CN, Chen MF, ve ark.** Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol.* **2002**; 81(4): 195–202.
117. **Kawano Y, Sasaki A, ve ark.** Prognosis of patients with intrahepatic recurrence after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* **2009**; 35(2): 174–179.
118. **Bertot LC, Sato M, ve ark.** Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol.* **2011**; 21(12): 2584–2596.
119. **Kambadakone A, Baliyan V, ve ark.** Imaging guided percutaneous interventions in hepatic dome lesions: Tips and tricks. *World J Hepatol.* **2017**; 9(19): 840–849.
120. **Poggi G, Tosoratti N, ve ark.** Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* **2015**; 7(25): 2578–2589.

121. **Wah TM, Arellano RS, ve ark.** Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome: prospective survey. *Radiology*. **2005**; 237(3): 1097–1102.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : FERHAT CAN PİŞKİN
Doğum Tarih ve Yeri : 13.03.1989 Silvan/DİYARBAKIR
Medeni Durumu : EVLİ
Adres : Hatice hatun evleri, B blok 22 numara,
Yenibaraj Mahallesi, Seyhan/ADANA
Telefon : 05557368283
Faks : -
E.posta : ferhatcpiskin@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : 3,20
Görev Yerleri : Mersin Devlet Hastanesi,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dernek Üyelikleri : Türk Radyoloji Derneği (TRD),
Türk Manyetik Rezonans Derneği (TMRD)
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diğer Hususlar :