

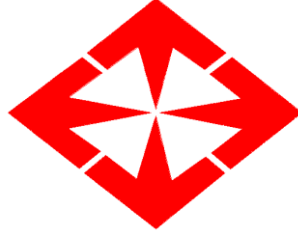
**BASKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRİMER VE METASTATİK KARACİĞER KANSERLERİNDE
RADYOFREKANS ABLASYON TEDAVİ
SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yavuz YÜKSEL

ANKARA-2011



**BASKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRİMER VE METASTATİK KARACİĞER KANSERLERİNDE
RADYOFREKANS ABLASYON TEDAVİ
SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yavuz YÜKSEL

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cüneyt AYTEKİN**

ANKARA-2011

TEŞEKKÜR

Bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik ve insani yönleri ile yetişmemde büyük katkıları bulunan Radyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Muhteşem AĞILDERE'ye, Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri; Prof. Dr. Mehmet COŞKUN'a, Prof. Dr. Fatih BOYVAT'a, Prof. Dr. Emin Alp NİRON'a, Prof. Dr. Nefise Çağla TARHAN'a, Doç. Dr. Nihal USLU'ya, Doç. Dr. Fuldem YILDIRIM DÖNMEZ'e, Doç. Dr. Eşref Umut ÖZYER'e, Yrd. Doç. Dr. Ali HARMAN'a, Yrd. Doç. Dr. Koray HEKİMOĞLU'na, Uzm. Dr. Feride KURAL'a,

Tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Cüneyt AYTEKİN'e,

Birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlilerine, tüm radyoloji bölümü çalışanlarına ve sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Yavuz YÜKSEL

ÖZET

Bu çalışmada amacımız, primer veya metastatik karaciğer kanserleri olan hastalarda radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisinin etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmektir.

Hepatosellüler karsinom, günümüzde dünyada en yaygın beşinci malign tümördür. Bununla birlikte, karaciğer zengin kanlanması nedeniyle gastrointestinal sistemden kaynaklanan kanserlerin hematojen yolla en sık metastaz yaptığı organdır. Karaciğerde metastatik tümörlerin sıklığı primer karaciğer tümörlerinden yirmi kat fazladır. Karaciğer kanserlerinin tedavisinde, cerrahi rezeksiyon küratif kabul edilen ve tercih edilen tedavi yöntemidir. Bununla birlikte çoğu zaman bu hastalarda, tümöral lezyonların sayı ve dağılımları, karaciğer fonksiyonlarının belirgin bozuk olması ve eşlik eden diğer sistemik sorunlar cerrahi rezeksiyon şansını azaltmaktadır. Cerrahi tedavi uygulanamayan hastalar için RFA tedavisi alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Kliniğimizde radyofrekans ablasyon tedavisi uygulanmış 35 hasta çalışmaya dahil edildi ve retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, yaş, takip ve sağkalım süreleri gibi demografik verileri kaydedildi. Lezyon büyüklüğü ve sayısı, lezyonun yerleşim yeri, lezyonun primer ya da metastatik olduğu, lezyonun etyolojik nedeni gibi klinik ve radyolojik değerlendirme sonuçları kaydedildi. Hastaların tedavi sonrası lezyonlarında rezidü varlığı, lokal tümör büyümesi ve yeni lezyon oluşumu da takip edildi.

Radyofrekans ablasyon işlemlerinin tamamı, Girişimsel Radyoloji Ünitesi doktorları tarafından, rutin cerrahi sterilizasyon kurallarına uyularak, Anestezi ve Reanimasyon klinik doktorlarınca uygulanan sedasyon altında, uygun teknik ile yapıldı.

Hastalar yaşa göre 65 yaş ve altı Grup I, 65 yaş üstü ise Grup II olarak gruplandırıldı. Lezyon büyüklüğü 25 mm ve altında olan hastalar Grup A, 26 mm ile 40 mm arasında olanlar Grup B, 41 mm ve üstü lezyonlar ise Grup C olarak değerlendirildi. Ayrıca lezyonlar metastatik ve primer olarak, hastalarda lezyon sayısına göre tek ya da multipl lezyonlu hastalar şeklinde gruplara ayrılarak değerlendirme yapıldı. Hastalarda ortaya çıkan lokal tümör büyümesi ve yeni lezyon oluşumu ile bu hastaların sağkalım sürelerine etki edebilecek faktörler değerlendirildi.

Primer ve metastatik karaciğer kanseri nedeniyle 35 hastanın ilk uygulamada toplam 51 lezyonuna RFA tedavisi uygulandı. Hastaların ortalama yaşı 69.6 ± 12.09 (42-87) idi. Hastaların takip süreleri 4 ay ile 48 ay arasında değişmekteydi ve ortalama takip süresi 16.2 ± 9.9 ay idi. Toplam 51 lezyonunun 19'u (%37.3) primer, 32'si (%62.7) ise metastatik lezyondu. Otuz beş hastanın 51 lezyonunun ortalama lezyon büyüklüğü 23.7 ± 13.9 (5-72) mm olarak bulundu.

Radyofrekans ablasyon tedavisi sonrası takip sırasında sadece bir lezyonunda (%1.9) tedavi edilen alanda rezidü saptandı. Çalışmanın yapıldığı tarihler arasında hastaların 13'ü (%37.1) ex olmuştu. Hastaların 12. ve 24. aylarda genel sağkalım değerleri sırasıyla %78.1 ve %46.8 idi. Sağkalıma, ileri yaştan ($p<0.05$), lokal tümör büyümesinin ($p<0.05$) ve yeni lezyon oluşumunun ($p<0.01$) olumsuz etkisi saptandı. Takipte 51 lezyonun 9'unda (%17.6) lokal tümör büyümesi görüldü. Ortalama lokal tümör büyüme süresi 9.67 ± 6.42 aydı.

Lokal tümör büyümesi ile ilgili yapılan değerlendirmede sadece lezyon büyüklüğünün ($p=0.056$), lokal tümör büyümesine etkisinin olduğu saptandı. Yirmi iki hastada (%62.8) ise takiplerinde farklı bir karaciğer bölgesinde yeni bir lezyon geliştiği görüldü. Yeni lezyon oluşan hastaların, yeni lezyon oluşum süreleri ortalama 11.0 ± 2.9 aydı. Hastaların ileri yaşta olmalarının ($p<0.01$) ve primer lezyonlu hastaların Child-Pugh evrelerinin evre B olmasının ($p<0.05$), yeni lezyon oluşumuna etkisinin olduğu saptandı. RFA işlemi sonrası bir hastada kolesistit, iki hastada ise intraperitoneal minimal hemoraji gelişti.

RFA tedavisi sağlam karaciğer dokusunun korunması, tedavinin direk tümöre yönelik olması, mortalite ve morbiditenin diğer tedavilere kıyasla az olması sebebiyle karaciğer tümörlerinin tedavisinde günümüzde güvenle uygulanabilen bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: radyofrekans ablasyon-girişimsel radyoloji-karaciğer kanseri

ABSTRACT

Results of radiofrequency ablation treatment in primary and metastatic liver cancer

The aim of this present study was to retrospectively evaluate the efficiency of radiofrequency ablation (RFA) treatment in patients with primary and metastatic liver cancer.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is currently the fifth most common malignant tumor in the world. Nevertheless, the liver is the most frequent organ for metastases of gastrointestinal origin via the hematogenous route because of its rich blood supply. In the liver, metastatic tumors are encountered at a rate of 20/1 when compared to primary liver tumors. Surgical resection is the accepted choice of treatment in liver cancers. However, the number and distribution of tumoral lesions, the significant disturbance of liver functions, and associating other systemic problems decrease the chance of surgical resection more often than not. RFA treatment is used as an alternative in patients who can not be treated surgically.

A total of 35 patients who had undergone RFA in the present Clinic was included and evaluated retrospectively. Demographic data like gender, age, and duration of follow-up and survival were recorded. Results of clinical and radiological evaluation, such as the number and magnitude of lesions, localization, primary or metastatic features, and etiologic reason were also recorded. After treatment, the presence of residual lesions, local tumor progression and new lesion development were followed.

All RFA procedures were performed by the doctors of the present Interventional Radiology Unit, in accordance with rules of routine surgical sterilization, with the appropriate technique, and under the sedation performed by the doctors of the Anesthesia and Reanimation Clinic.

Patients were grouped according to their ages as Group I being 65 years old or younger and Group II being over 65 years old. Patients with lesions 25 mm or smaller were further categorized as Group A, lesions between 26 mm and 40 mm as Group B, and lesions 41 mm or larger as Group C. Also, lesions were evaluated as metastatic or primary, along with

the classification of patients with single or multiple lesions. Local tumor progression, new lesion development, and factors that could affect duration of survival were evaluated.

A total of 51 lesions of 35 patients were performed RFA treatment for primary or metastatic liver cancer. The mean age of patients was 69.6 ± 12.09 (range: 42-87) years old. The duration of follow-up was between 4 and 48 months and the mean duration of follow-up was 16.2 ± 9.9 months. Of these 51 lesions, 19 (37.3%) was primary and 32 (62.7%) was metastatic. The mean magnitude of these 51 lesions encountered in 35 patients was found as 23.7 ± 13.9 (5-72) mm.

During the follow-up after RFA treatment, the residual tumor was determined in the treatment area in only one (1.9%) lesion. At the dates the present study was performed, 13 (37.1%) patients had died. The survival rates of patients at the 12th and 24th months were 78.1% and 46.8%, respectively. The negative effects of advanced age ($p < 0.05$), local tumor progression ($p < 0.05$), and new lesion development ($p < 0.01$) were established on survival. During follow-up, local tumor progression was encountered in 9 lesions out of 51 (17.6%). Mean duration of local tumor progression was 9.67 ± 6.42 months. Evaluations of local tumor progression showed that only the magnitude of lesions affected this parameter ($p = 0.056$). During follow-up, development of a new lesion at a separate liver region was seen in 22 (62.8%) patients. In these patients with new lesions, mean duration of new lesion development was 11.0 ± 2.9 months. Factors affecting new lesion development were determined as advanced age ($p < 0.01$) and the Child-Pugh grade B in the primary lesion ($p < 0.05$). Following RFA, one patient had cholecystitis while intraperitoneal minimal hemorrhage was encountered in two patients.

As RFA treatment protects intact liver tissues, directly targets the tumor, and the mortality and morbidity rates are lower when compared to other treatments, it is currently considered safe for the treatment of liver tumors.

Keywords: radiofrequency ablation-interventional radiology-liver cancer

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ	3
2.2. KARACİĞER HİSTOLOJİSİ	5
2.3. KARACİĞER TÜMÖRLERİ	6
2.3.1. Primer Malign Karaciğer Tümörleri	7
2.3.2. Metastatik Karaciğer Tümörleri	10
2.4. KARACİĞER MALİGN TÜMÖRLERİNDE BULGULAR	13
2.4.1. Klinik Bulgular	13
2.4.2. Laboratuvar Bulguları	15
2.4.3. Radyolojik Bulgular	16
2.4.4. Biyopsi	18
2.5. KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ	19
2.5.1. Potansiyel Kıratif Tedavi Yöntemleri	19
2.5.2. Palyatif Tedavi Yöntemleri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. RFA TEDAVİ UYGULAMASI VE TAKİP	41

4. BULGULAR	48
4.1. SAĞKALIM	51
4.2. LOKAL T�M�R B�Y�MES�	54
4.3. YEN� LEZYON OLUŞUMU	57
4.4. REZ�D� GEL�Ő�M� VE KOMPL�KASYONLAR	60
5. TART�ŐMA	62
6. SONU� VE �NER�LER	69
7. KAYNAKLAR	70



KISALTMALAR

AFP	: Alfa Feto Protein
AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Birleşik Kanser Komitesi)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
ÇKBT	: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
GEP-NET	: Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIFU	: High İntensity Focused Ultrasound (Yüksek frekanslı USG)
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
İOUS	: İnteroperatif USG
KC	: Karaciğer
MRG	: Manyetik Rezonans Grafi
NET	: Nöroendokrin Tümör
PEE	: Perkütan Etanol Enjeksiyonu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RF	: Radyofrekans
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2A	: T2 Ağırlıklı
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Karaciğerin anterior ve posterior anatomik görüntüsü	3
Şekil 2.	Couinaud sınıflamasına göre KC'in segmental dağılımı	5
Şekil 3.	Elektroporasyon esnasında hücre zarının görünümü	28
Şekil 4.	Elektromanyetik spektrum	32
Şekil 5.	KC sağ lobundaki lezyonun perkütan olarak BT ile ablasyonunda RF probunun açılmış durumdaki görüntüleri (A ve B).	36
Şekil 6.	Perkütan olarak USG klavuzluğunda yapılan bir RFA işlemi	36
Şekil 7.	Uygulamalarımızda kullanılan RITA Starburst XL probunun tüm iğneleri açıldığında meydana gelen 'şemsiye görünümü'	42
Şekil 8.	RFA uygulaması sırasında hastanın uyluğuna bağlanan pedlerin görünümü	43
Şekil 9.	Uygulamalarımızda kullanılan RITA Starburst Talon probu	44
Şekil 10.	Uygulamalarımızda kullanılan Cool tip RF ablasyon sistemi	44
Şekil 11.	USG eşliğinde perkütan RFA işlemi sırasında RFA probunun lezyona yerleştirilmiş haldeki görüntüsü	45
Şekil 12.	56 yaşında kadın hastanın KC'deki lezyonuna RFA tedavisiyle total ablasyon sağlanmış	49
Şekil 13.	69 yaşında erkek hastanın KC'deki lezyonuna RFA tedavisiyle total ablasyon sağlanmış	50
Şekil 14.	64 yaşında erkek hastanın KC'deki metastatik lezyonuna RFA tedavisi ile total ablasyon sağlanmış	51
Şekil 15.	Hastaların takiplerinde sağkalım oranlarının grafiği	52
Şekil 16.	62 yaşında erkek hastanın KC'deki lezyonunda RFA sonrası takiplerde ortaya çıkan lokal tümör büyümesi	54
Şekil 17.	73 yaşında erkek hastanın KC'deki lezyonunda RFA sonrası takiplerde lokal tümör büyümesi	55

Şekil 18.	Hastaların takiplerinde lokal tümör büyüme saptanmama olasılıklarını gösteren grafik	56
Şekil 19.	57 yaşında kadın hasta kolon kanserinin KC metastazı ve RFA sonrası takiplerinde KC'deki yeni metastatik lezyon gelişimi	58
Şekil 20.	Hastaların yeni lezyon oluşum sürelerine göre birikimli yeni lezyon dağılım grafiği	59



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Karaciğer tümörlerinin dağılımı	7
Tablo 2. Karaciğer metastazı yapan tümörler ve metastaz oranları	11
Tablo 3. Child-Pugh Skorlaması	14
Tablo 4. AJCC'ye göre evreleme	15
Tablo 5. Primer tümör (T), Bölgesel Lenf Nodları (N) ve Uzak Metastaz (M) değerlendirilmesi	15
Tablo 6. Lipiodol tutulumunun sınıflandırılması	22
Tablo 7. Hastaların takipte genel sağkalım oranları	51
Tablo 8. Sağkalıma etki edebilecek değişkenlere göre hastaların sağ kalımlarının değerlendirilmesi	53
Tablo 9. Lezyonların segmentlere göre dağılımı ve segmentlerdeki lokal tümör büyümesi dağılımı	55
Tablo 10. Hastaların takipte lokal tümör büyümesi saptanmama olasılıkları	56
Tablo 11. Lokal tümör büyümesine etki edebilecek değişkenlerin değerlendirilmesi	57
Tablo 12. Hastaların takipte yeni lezyon görülme olasılıkları	59
Tablo 13. Farklı değişkenlere bağlı yeni lezyon görülmesi ve yeni lezyon oluşum süreleri ile ilgili veriler ve istatistiksel değerlendirmesi	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler karsinom, tüm malign tümör olguları arasında beşinci sırada yer almakta ve primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (1,2). Hepatosellüler karsinom, genelde ileri evrede tanı alır ve tedavisiz 5 yıllık sağ kalım oranları %5'in altındadır (3). Aynı zamanda, karaciğer, zengin kanlanması nedeniyle gastrointestinal sistemden kaynaklanan tümör hücrelerinin hematojen yolla en sık metastaz yaptığı organdır. Yayılım portal ve sistemik venler yoluyla olur. Çoğunlukla kolon, akciğer, mide, meme kaynaklı kanserler hepatik metastazlara neden olur. Karaciğerde metastatik tümörlerin sıklığı primer karaciğer tümörlerinden yirmi kat fazladır (4).

Karaciğer tümörlerinin tedavisinde, cerrahi rezeksiyon küratif kabul edilen ve tercih edilen tedavi yöntemidir. Bununla birlikte çoğu zaman bu hastalarda, tümöral lezyonların sayısı ve dağılımı, karaciğer fonksiyonlarının belirgin bozuk olması ve eşlik eden diğer sistemik sorunlar cerrahi rezeksiyon şansını azaltmaktadır (5). Metastazların bilobar tutulumu, dörtten fazla sayıda olması, tümörün vasküler yapılara ve ana safra kanalına yakın olması, derin lokalizasyon göstermesi ve etrafında en az 1 cm'lik korunmuş alanın bulunmaması gibi nedenler ile karaciğer metastazlarının ancak %10-15 kadarına cerrahi rezeksiyon yapılabilir (6,7). Yapılan çalışmalarda karaciğer tümörlü hastaların cerrahi tedavi ile bir yıllık yaşam süresi oranlarının %55-80, beş yıllık yaşam süresi oranlarının %25-40 arasında olduğu gösterilmiştir (8-10).

Ortotopik karaciğer transplantasyonu ise hem hastalık tedavisi hem de karaciğer disfonksiyonunun düzeltilmesi açısından özellikle erken evre hastalar için yararlı bir tedavi yöntemidir. Ancak dünya genelinde artan ihtiyaca rağmen donör sayısının az olması nedeniyle uygulanabilirliği azdır (11,12).

Cerrahiye uygun olmayan böyle hastalar için lokal tümör kontrolünün sağlanmasına yardımcı olacak tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), perkütan etanol enjeksiyonu (PEE), kriyoterapi, interstisyel lazer tedavisi, mikrodalga koagülasyonu ve radyofrekans ablasyon (RFA) gibi yöntemler günümüzde kullanılan lokal (rejyonel) tedavi metodlarıdır (6,7).

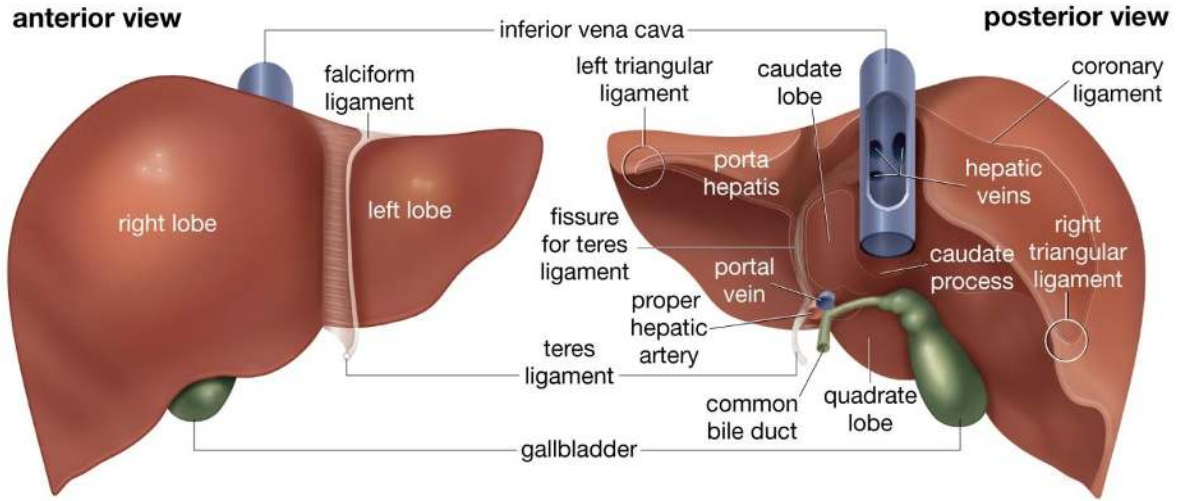
Radyofrekans ablasyon tedavisi, cerrahi tedaviye alternatifleri arasında günümüzde sıklıkla kullanılan bir termal ablasyon yöntemidir. Tedavinin çalışma prensibi, dokularda ısı etkisiyle koagülasyon nekrozu oluşturulması temeline dayanmaktadır. Perkütan yolla, laparoskopik olarak veya açık cerrahiyle birlikte uygulanabilir. Cerrahi rezeksiyon yapılamayan tümörler için lokal tümör kontrolü sağlayan yöntemler arasında en etkilisi olarak kabul edilmektedir (13). Yüksek nekroz oranlarına rağmen, lokal tümör rekürrensi ve yeni tümör oluşumu önemli bir sorundur (13-17). RFA tedavisi TAKE, PEE ve hepatik arter infüzyon kemoterapisi gibi tedavi yöntemleriyle kombine edilebilmektedir.

Bu çalışmamızda; Aralık 2003 - Şubat 2011 tarihleri arasında primer veya metastatik karaciğer kanserleri olan hastaların radyofrekans ablasyon tedavisinin lokal terapötik etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Klinik ve radyolojik takipleri sürdürülen hastaların RFA tedavi sonrası sağkalımları, lokal tümör büyümesi ve yeni lezyon oluşumu incelendi. Ayrıca sağkalıma, lokal tümör büyümesine ve yeni lezyon oluşumuna etki edebilecek faktörler değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ

Karaciğer 1400 ile 1700 gr aralığında bir ağırlığı olan vücudumuzda en büyük iç organ ve en büyük salgı bezidir. Erişkin dönemde, kişinin vücut ağırlığının %2.5 kadarını oluşturur. KC tabanı sağda lateralde yer alan bir üçgene benzetilebilir (Şekil 1). Rengi koyu kırmızı–kahverengi olup sağda midklavikular hatta 5.interkostal aralıktan kostal arka kadar uzanır. KC'in ön-arka çapı 16 cm, enine çapı 28 cm, kalınlığı sağ lobda 5.5 cm'dir.



Şekil 1. Karaciğerin anterior ve posterior anatomik görüntüsü

(<http://britannica.com/bps/media-view/68633/1/0/0>) (Encyclopedia Britannica Online.)

Karaciğerin üç yüzü ve üç kenarı vardır

- Facies diafragmatica; diyafram ile komşu olan üst yüzüdür. Büyük bir bölümü periton ile örtülmüştür. Ligamentum falciforme hepatis tarafından ikiye ayrılır. Bunlar sağ ve sol üst yüzüdür. Arkada küçük bir bölümü peritonsuzdur. Fibröz bir bağ dokusu aralığı ile diyaframa doğrudan yapışıktır. Buraya pars affixa denir.

- Facies visceralis; iç organlar ile komşu olan alt yüzüdür. Visserral yüzde önden arkaya iki sulkus ve bunları birleştiren yatay bir sulkus bulunur. Yatay sulkusa porta hepatis denir. Karaciğerin damarları, sinirleri ve lenfatikleri buradan geçer.

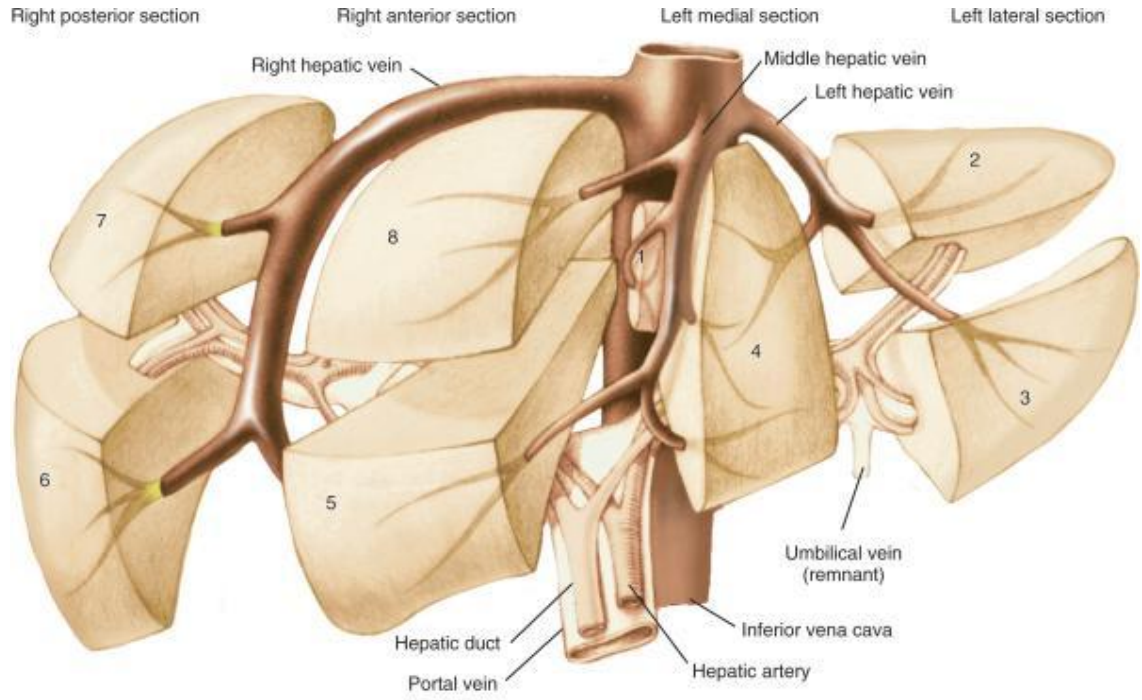
- Facies posterior; vertebralar ile komşu olan arka yüzdür.

Sol ön bölümde yer alan oluk içerisinde fossa venous umbilicalis vardır. İçinde çocuklarda umbilikal ven, yetişkinde ligamentum teres bulunur. Arka bölümüne fossa duktus venosus denir, içinde ligamentum venosum bulunur. Sağ oluk ön bölümüne ise fossa vesica fellea denir. Safra kesesi lokalizedir. Arkada fossa vena cava vardır, burada vena kava inferior bulunur. Karaciğer iç yüzü bu oluklar nedeniyle dört loba ayrılır. Bunlar lobus dexter, sinister, quadratus ve caudatus.

Karaciğerin tamamı visseral periton yaprağı altında Glisson kapsülü denilen fibröz bir kapsül ile çevrilmiştir. Bu kapsül porta hepatisden içeri girer ve karaciğer içerisindeki ven, arter, safra kanallarını kılıf şeklinde sarar.

Karaciğerin cerrahi anatomisi ve kanlanması hakkındaki bilgi birikimi son dönemde artmıştır. Morfolojik ve yüzey özelliklerine dayandırılmış daha önceki KC'in anatomik sınıflandırması, fonksiyonel vasküler anatomi üzerine oturtulmuş sınıflandırma ile yer değiştirmiştir. İlk kez 1898 yılında Cantline tarafından tarif edilen ve 1957 yılında Couinaud tarafından yaygınlaştırılan bu fonksiyonel anatomik sınıflandırmanın daha yeni şekli KC rezeksiyon yöntemlerinin daha açık tanımlanmasına imkan vermiştir. Buna bağlı olarak daha yeni anatomik rezeksiyon teknikleri geliştirilmiştir. KC portal triadın dalları tarafından kanlanan segmentlere ayrılır ve hepatic venler ile drene olur. Couinaud sınıflamasına göre 3 segmentli sol lob; sol medial segment (Segment 4) ve sol lateral segmentleri (Segment 2 ve 3) içerir. Sağ lob portal ven ve sağ hepatic venin dalları ile dört segmente ayrılır. Bunlar anterior-inferior (segment 5), posterior-inferior (Segment 6), posterior-superior (Segment 7) ve anterior-superior (segment 8) kısımlardır (Şekil 2). Caudat lob (Segment 1) arkada sağ ve sol hepatic loblar arasında ayrı vasküler yapılar ile yerleşmiştir.

Segmentler arasındaki üç ana hepatic ven KC'in üst kısmında vena cava inferior'a açılır. KC, common hepatic arterin dalı, arteria hepatica propria ile beslenir. Vena porta ise superior mezenterik ve splenic venin birleşmesi sonucu oluşur. KC'in esas venöz drenajı sağ, orta ve sol hepatic venlerle sağlanır. Sağ hepatic ven hemen daima tek başına, orta ve sol hepatic ven ise çoğunlukla birleşerek vena kavaya açılır (18-20).



Şekil 2. Couinaud sınıflamasına göre KC'in segmental dağılımı

(<http://hepatoloji.org/karaciger-segmental-anatomisi/> Source: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed.)

2.2. KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

KC, glisson kapsülü denilen fibröz bir tabaka ile örtülmüştür. Bundan ayrılan bölümler KC içine girerek lobları daha küçük lobüllere ayırır. KC'in esas fizyolojik ünitesini KC lobülleri teşkil eder. Bu ünite silindirik bir yapıya sahip olup çapı 0.8-2 mm arasında değişmekte ve boyu birkaç milimetreye kadar erişebilmektedir. İnsan KC'inde 50.000-100.000 lobül mevcuttur. KC lobülleri hepatik venlere oradan da vena cava'ya boşalan bir santral ven etrafındaki yapılardan oluşur. Lobül bir tekerleğin çubuklarına benzer şekilde santral venden, etrafa doğru uzanan hepatik hücresel plaklardan oluşmaktadır. Her bir hepatik plak bir ya da iki hücre kalınlığındadır. Komşu hücreler arasında bulunan küçük safra kanalcıkları, komşu KC lobüllerini ayıran fibröz bölmelerden kaynaklanan safra kanallarına dökülür. Terminal safra kanalları ise birbirine bitişik lobüller arasındaki septumlardan başlamaktadır.

Bu bölmeler içinde bulunan portal venüllere kan portal venlerden gelir. Venüllerden kan, hepatik plaklar arasında dallanarak uzanan yassı hepatik sinüzoidlere,

oradan da santral vene dökülür. Böylece KC hücreleri sürekli olarak portal venöz kana maruz kalırlar. İnterlobüler septumlarda hepatik arterioller de bulunur. Bu arterioller septalı dokuların arteriyel kanını sağlarlar ve çoğu kez interlobüler septadan lobülün uzunluğunun 1/3'ü kadar bir uzaklıkta hepatik sinüzoidlere boşalırlar. Venöz sinüzoidler iki tip hücre ile örtülmüşlerdir. Bunlar tipik endotel hücreleri ve fagositoz görevi yapan büyük retiküloendotelyal sisteme ait kupffer hücreleridir.

Venöz sinüzoidleri çeviren endotel hücrelerinde yaklaşık 1 mikron çapında porlar bulunur. Bu tabakanın altında endotel hücreleri ile KC hücreleri arasında çok dar bir doku aralığı vardır ve buna disse aralığı denir. Bu aralıkta stellat hücreler bulunmaktadır. Endotelin büyük porları nedeniyle plazmadaki maddeler serbestçe disse aralığına geçebilir. İnterlobüler septumlarda ayrıca bol miktarda terminal lenf damarları da bulunur. Disse aralığı doğrudan bu lenfatiklere bağlandığından bu aralardaki sıvının fazlası lenfatikler yardımıyla uzaklaştırılır. Lobülüsler arasında üçgen şeklindeki bağ dokusunda periportal alanlar (Kieman aralığı) mevcuttur. Bu alanda da arteria hepatica ile vena porta dalları ve ayrıca safra kanalcığı bulunur (21,22).

2.3. KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Karaciğer hepatosit, bilier epitelyum, vasküler endotel, kupffer hücresi, stellat hücreler (ito hücreleri), lenfoid hücreler ve nöroendokrin hücreler gibi değişik hücre gruplarından oluşmaktadır. Bu hücrelerin herhangi birinden benign veya malign tümör oluşabilmektedir (Tablo 1) (21).

Tablo 1. Karaciğer tümörlerinin dağılımı

Malign tümörler	Benign tümörler
- Primer	
➤ Epitelyal	➤ Epitelyal
✓ Hepatosellüler kanser (HSK)	✓ Hepatosellüler adenom
✓ Fibrolamellar kanser	✓ Fokal nodüler hiperplazi
✓ Hepatoblastom	✓ Hepatoblastom
✓ Kolanjiosellüler kanser	✓ Bilier kanal adenomu
✓ Kistadeno kanser	✓ İntrahepatik bilier papillomatozis
✓ Karsinoid tümör	✓ Nodüler rejeneratif hiperplazi
➤ Mezodermal	➤ Mezodermal
✓ Hemanjiosarkoma	✓ Hemanjiom (Kavernöz)
✓ Epitelyal hemanjioendotelyoma	✓ İnfanıl hemanjioendotelyoma
✓ İndiferansiye sarkom	
✓ Lenfoma	
- Metastatik	

2.3.1. Primer Malign Karaciğer Tümörleri

Hepatosellüler karsinom:

Epidemiyoloji ve Etiyolojisi; Hepatosellüler karsinom (HSK) KC'in en sık görülen primer malign tümörüdür (23,24) Dünya genelinde insidansı yılda 500.000-1.000.000 olup, her yıl 600.000 ölüme neden olmaktadır (25). Dünya milletleri arasında HSK görülme sıklığı açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. HSK olgularının çoğu Asya'da özellikle de Doğu Asya'da görülmektedir. Bu bölgelerde 20/100.000 olacak şekilde yüksek insidanslar saptanmıştır (26). ABD, Kanada, İngiltere'de oran düşük olup erkeklerde yaklaşık 100.000 de 1.5, kadınlarda yaklaşık 100.000 de 0.5 civarındadır. Tüm dünya üzerinde 5:1 gibi bir oranda belirgin bir erkek hakimiyeti vardır. Bu erkeklerde ki artmış alkolizm, hepatit B prevelansı ile ilişkilidir (23,24).

Japon çalışma grubunun yaptığı çalışmalar şu sonuçları ortaya çıkarmaktadır;

1. HSK mikroskopik olarak kanıtlanmış primer karaciğer kanserlerinin %91'ini oluşturacak bir sıklıktadır.
2. Primer KC kanseri erkeklerde kadınlara oranla 4.7 kat daha sık görülmektedir.
3. Primer KC kanseri en sık altıncı dekatta gelişmektedir.
4. HSK hastalarının yaklaşık %80'inde eşlik eden siroz mevcuttur (27).

Risk faktörleri arasında viral nedenler (kronik hepatit B ve hepatit C), alkol ve aflatoksin gibi toksik maddeler, diyabet, yağlı karaciğer hastalığı ve herediter hemokromatozis gibi metabolik durumlar ile primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit gibi immünite ile ilişkili durumlar vardır (28). HSK nedeniyle KC rezeksiyonu uygulanan hastalarda 5 yıllık ortalama yaşam süresi %30'dur. Rezeksiyon yapılamayan HSK hastalarında ortalama yaşam süresi 3-6 ay olarak bildirilmektedir (29). HBV enfeksiyonunun hepatosellüler karsinoma yol açmasında fibrozis ve hepatik proliferasyonun takip ettiği nekroinflamasyon önemli bir etkidir. Ancak HSK, sirozu bulunmayan HBsAg taşıyıcılarında da saptanmaktadır. Bu nedenle viral etkenin kendisinin de, etkilenmiş hepatositlerdeki değişikliklerin de, beraber ya da ayrı ayrı olarak malign transformasyona yol açabileceği üstünde durulmaktadır. Kromozomal çalışmalarda HBV DNA'sının tümör hücreleri ve etraftaki sağlam hücre genomlarına integre olduğu belirlenmiştir. Bu durum kronik sağlam taşıyıcılarda da gösterilmiş ve bu kişilerde HSK gelişme riski normal kişilere göre 100 – 360 kat fazla bulunmuştur. HBV enfeksiyonunun HSK gelişimindeki rolünü belirlemek için takibe alınan 3500 asemptomatik kronik taşıyıcıdan 61 tanesinde 3 ila 5 yıl sonra HSK geliştiği saptanmıştır. Diğer bir olasılıkla HBV'nin direkt karsinojen olmadığı ve aflatoksin gibi malign değişiklikler yapan ajanların etkisini stimüle ettiği (30). Hepatit C virüsü (HCV) batı Avrupa ve kuzey Amerika ülkelerinde HSK için en önemli risk faktörüdür. HCV post transfüzyonel hepatitin en önemli nedenlerindendir (31). HCV ile enfekte olan hastaların %80'inde hastalık kronikleşir (32). HSK gelişimini etkileyen diğer faktörler arasında aflatoksinler sayılabilir. *Aspergillus flavus* ve *aspergillus parasiticus* tarafından üretilen mantar toksinleridir. Aflatoksinler deney hayvanlarında oldukça karsinojendirler ve önemli oranda yer fıstığında bulunurlar. Bunlar arasında özellikle Aflatoksin B1'in karsinojen olduğu ispatlanmıştır (33,34). Deneysel klinik çalışmalarda, HSK patogeneğinde hem erkek hem de kadın seks hormonlarının rolü olduğu ileri sürülmektedir. Oral kontraseptif uygulanması sıçanlarda

hepatomaya yol açmakta ve ratlarda karsinogenezisi başlatmaktadır (35). Son zamanlarda yapılan çalışmalar diyabet hastalığının da HSK için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Amerika’da yapılan bir çalışmada kronik HCV veya HBV enfeksiyonlarının varlığı, alkolik KC hastalığı veya diğer nedenlerle gelişen sirozdan ayrı olarak diyabetin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Diyabet bu çalışmada HSK riskini 2 ya da 3 kat arttıran bir faktör olarak değerlendirilmiştir (36).

Histolojisi; HSK morfolojik olarak 3 formda izlenebilir.

1. Belirgin hepatomegali oluşturan, soliter masif tümoral kitle.
2. Daha az hepatomegali oluşturan, karaciğer yüzeyinde multipl nodüller
3. Zeminde bulunan sirozun ayırıcı tanısını güçleştirecek şekilde tüm karaciğerin diffüz infiltrasyonu.

En sık rastlanılan şekli nodüler paterndir. Genelde bir tane dominant nodül ve etrafında bir ya da daha fazla sayıda satellit nodüllerden oluşur. Masif patternde KC lobunun büyük bir kısmını ya da tamamını içeren ayrı olarak seçilebilen kitle mevcuttur. Diffüz patern en az görülen formdur ve hemen her zaman sirozla ilişkilidir (37).

Son yıllarda tümör ekspansiyon oluşturan ve invazyon yapan iki gruba ayrılmıştır. Histolojik olarak invaziv tip kötü, ekspansif tip iyi diferansiye karsinomlardır. Ekspansif tip tümörler iyi sınırlı olup kapsül formasyonu gösterirler. Stromadan fakir büyük tümörlerde nekroz ve kanama sıktır. Bazı tümörler yağlı dejenerasyon gösterebilirler. Portal vende olguların %34-70’inde tromboz bildirilmektedir. Daha az oranda inferior vena kava (IVC) ve hepatic venlerde de tromboz görülebilmektedir (38).

Sinüzoid endotel hücrelerinde izlenen kapillarizasyon sirotik KC’de özellikle displastik nodüllerde artmış olarak izlenmektedir. Bu nedenle kapillarizasyon HSK’da tümör karsinogenezinin bir parçası olarak düşünülmektedir (39). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), HSK oluşumunda yer alan en önemli anjiogenetik faktörlerden biridir. HSK diferansiyasyonu ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. HSK’da artmış VEGF ekspresyonu artmış mikrodamar invazyonu ve metastazla ilişkili olduğundan kötü prognoz göstergesidir (40).

HSK’nın bir alt tipi olan fibrolamellar hepatosellüler karsinom, HSK’un histolojik bir subtipidir. HSK’ya göre daha genç ve altta yatan KC hastalığı olmayan popülasyonda

izlenir. Prognozu HSK'ya göre çok daha iyidir. Sirotik olmayan KC'lerde daha sık oluşur ve genellikle tek bir kitle olarak bulunur. Fibrolamellar tip HSK'lar sıklıkla ortasında nekrotik skar alanı içeren, iyi sınırlı ve kapsüllü lezyonlardır (41). Bu hastalarda serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri yükselmez. Bazı olgularda ise hafif yükseldiği nadiren ise belirgin yükselmelerin olabildiği görülmüştür (42-44). Beş yıllık sağ kalım oranı %60'tır (44).

Kolanjiosellüler Karsinom:

Safra kanal epitelinden köken alan bir adenokarsinomdur. Karaciğerin ikinci en sık görülen primer malign tümörüdür. Primer KC malignitelerinin %10'unu oluşturur. İleri yaşta ve erkeklerde siktir. Siroz olgularının %24'ünde bildirilmiştir. Bunun dışındaki risk faktörleri safra kanalı anomalileri, bilier atrezi ve kronik kolanjit olabilir. Patolojik olarak intra ve ekstrahepatik olarak iki grupta incelenebilir. İntrahepatik tipte KC hücrelerinden, ekstrahepatik tipte ise safra kanallarından köken alır. Kolanjiosellüler karsinom KC'deki yerleşimine göre periferik ve hiler olarak ikiye ayrılmaktadır. Hiler olan ana safra yollarından, periferik olan küçük safra yollarından kaynaklanmaktadır. İyi sınırlı, soliter bazen satellit lezyonları olan bir tümördür. Fibröz bir stroması vardır.

Ultrasonografi (USG) görünümü değişken olmakla birlikte daha çok hiperekojendir. Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) de iyi sınırlı hipodens olarak görülür. Kontrastlı BT de büyük bir kısmı kontrast tutmayabilir. Genellikle lezyonun periferi kontrast tutar. Yerleştiği lob ve segmentte atrofi görülebilir. Bazen lezyonun periferinde dilate safra yolları bulunabilir. Manyetik rezonans grafi'de (MRG) fibröz stroma nedeniyle T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde hipointens olarak izlenir. Anjiyografide çoğu kez hipovaskülerdir (45).

2.3.2. Metastatik Karaciğer Tümörleri

Akciğerden sonra en sık metastatik tümörü olan organ KC'dir. KC'in en sık görülen malign tümörü olan metastazlar genellikle gastrointestinal sistem (GİS), meme, akciğer karsinomlarında karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2). Kolon karsinomlu

olguların %50'sinde pankreas karsinomlu olguların %75'inde KC metastazı olabilir. Primer tümöre girişim için yapılan laparotomi esnasında %10-25 hastada kolorektal kanser metastazı saptanmaktadır (46). Kolorektal kanserli hastaların, hayat boyu yaklaşık %60'ında KC metastazı gelişir ve bu hastaların %20'sinde ölüm karaciğer metastazı nedeniyledir (47-49).

Tablo 2. Karaciğer metastazı yapan tümörler ve metastaz oranları

Primer tümör	KC metastaz oranı (%)
Kolon	56
Pankreas	70
Mide	44
Ösefagus	30
Akciğer	42
Meme	53
Böbrek	24
Prostat	13
Melanoma	50

Metastatik tümörler, portal venöz sistemle, hepatic arteriyel sistemle, lenfatik sistemle ve çevre organlardan direkt yayılım şeklinde KC'e 4 farklı yolla ulaşabilirler. KC'e metastazlar en sık venöz sistem yoluyla ortaya çıkar. Portal venin drene ettiği organların yaklaşık yarısında KC metastazı görülür. Drenajı portal yolla olmayan organların tümörlerinde KC metastazı yaptığı görülebilmektedir. Primer meme ve akciğer tümörleri portal drenaj göstermemelerine rağmen KC'e metastaz yapabilirler. Karaciğer metastazları vaskülaritelerine göre hipo ve hipervasküler metastazlar olarak değerlendirilebilirler (50,51).

Hipovasküler metastazlar: KC metastazlarının çoğu normal parankime göre hipovaskülerdir. Bunlardan kolon, meme, akciğer ve pankreas karsinomu metastazları en tipik olanlarıdır. Bunlar kontrastsız BT de hipodens, dinamik BT de santrali hipo etrafı hiperdens ya da homojen hipodens olarak izlenirler. Onuncu dakikada izodens hale gelirler.

Hipervasküler metastazlar: Pankreas endokrin tümörleri, malign feokrositoma, karsinoid tümör, renal hücreli karsinom (RCC) ve tiroid karsinom metastazları hipervasküler özellikte metastazlardır. KC metastazları primer tümörle ilişkili olarak değişik zamanlarda gözlenebilirler.

1. Primer tümörle aynı zamanda (senkronöz)
2. İleumun karsinoid tümöründe olduğu gibi primer lezyon şüphesi olmaksızın erken dönemde
3. Oküler melanomda olduğu gibi primer tümörün çıkarılmasını takiben geç dönemde metakronöz şekilde olabilir (50).

Metastatik tümörün büyüme paterni sıklıkla orjinal lezyondan daha hızlıdır. Mitotik sayımlar göstermiştir ki metastatik KC tümörlerinde aktivite, ekstrahepatik primer lezyondan 5 kat daha büyüktür. Metastazların saptanmasında tümöre bağlı bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar;

1. Histoloji
2. Nekroz
3. Kalsifikasyon
4. Tümör içindeki vasküler ve interstisyel kompartmanların oranı
5. Lezyon büyüklüğü

Tümör içindeki vasküler/interstisyel kompartman oranı lezyonun BT de saptanabilmesini sağlayan en önemli faktördür. Yoğun nekroz içeren metastatik sarkomlar ve koryokarsinomlardır. Kalsifikasyonlar ise kolon ve overin müsinöz adenokarsinomlarında görülmektedir (50,51).

Karaciğer metastatik kolorektal kanserde en çok etkilenen organdır. Tedavi görmemiş metastatik kolorektal kanserli hastaların ortalama yaşam süresi 6-12 ay iken, 5 yıllık sağ kalım oranı %1 olarak bildirilmiştir (29). Stagnl ve arkadaşlarının KC metastazlarına müdahale edilmemiş 480 vakalık serilerinde ortalama sağkalım oranını 1 yıl için %31.2, 2 yıl için %7.9, 3 yıl için %2.6 ve 4 yıl içinse %0.9 olarak bildirmişlerdir. Sağkalıma etki eden faktörler ekstrahepatik ve mezenterik lenf nodu varlığı, tutulan segmentin volümü, karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi ve hastanın yaşıdır (52,53).

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET) yavaş büyüyen, hormon salgılayan malignitelerin nadir görülen, heterojen bir grubdur. GEP-NET; midgut, mide, appendiks, rektum ve ince bağırsak kaynaklı karsinoid tümör ya da pankreas adacık hücresi (örn, gastrinoma, insülinoma, glukagonoma, somatostatinoma ya da vazoaktif-intestinal-poliipeptidoma) orjinli olabilir. Karsinoid tümörlerin %40-70 kadarı ileumdan kaynaklanır ve çoğunlukla karaciğer metastazı ile birlikte dir. Eğer karsinoid tümörler karaciğere metastaz yaparsa yıkılamayan vazoaktif aminler (özellikle serotonin) diyare, flushing, bronkokonstriksiyona ve sağ kalp kapakçığı yetmezliği ile karakterize karsinoid sendroma sebep olur (54,55).

Nöroendokrin tümörlerin KC metastazı yapması tümör tipine göre değişkenlik göstermektedir. Apendiks karsinoidi ve insülinomalar çok nadir; ancak diğer adacık hücre tümörleri (Glukagonoma gastrinoma) ve ince bağırsak karsinoidleri %40 oranında KC metastazı yapar. Tedavi görmemiş nöroendokrin tümör (NET) metastazlarında sağkalım kolorektal kanser metastazlarına göre daha uzundur. Tedavi görmemiş NET metastazlarında ortalama yaşam süresi 20-24 aydır. GEP-NET'te tek küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur. Karaciğerde agresif lokal tedaviler, semptomatik kontrol ve sağkalımda gelişmeye neden olmuştur. Kemoterapinin ilave faydası hakkında ortak bir fikir birliği yoktur (54,56,57).

2.4. KARACİĞER MALİGN TÜMÖRLERİNDE BULGULAR

2.4.1. Klinik Bulgular

Karaciğer parankimindeki büyük tümörler bile sıklıkla semptom vermeyebilir. Çünkü intrahepatik safra yollarıda dahil olmak üzere KC dokusu iyi gelişmiş duyuşal sinir desteğine sahip değildir. Glisson kapsülünde somatik duyuş lifleri bulunmakta olup kapsülün iğne ile penetre edilmesi veya karaciğerin genişlemesine bağılı olarak kapsülün akut gerilmesi ağrı ve husursuzluk gibi klinik şikayetlere neden olmaktadır. Karaciğerde bir kitle lezyonu hemidiyaframın alt yüzündeki irritasyona bağılı olarak ağrıya neden olabilir. Diyaframın santral bölümüne denk gelen tümörlerde frenik sinir irritasyonuna bağılı omuz ağrıları oluşabilir (51).

Hepatosellüler karsinom genelde sağ üst kadranda ağrısı, dolgunluk hissi, anoreksi ile kendini göstermektedir. Ağrı genellikle belirgin olmayıp daimi ve künt ağrı şeklindedir. Karaciğer genellikle büyümüştür. Sarılık insidansı %20 ile

58 arasında değişmektedir. Splenomegali ve portal hipertansiyonun diğer belirtileri olguların ancak 1/3'ünde mevcuttur. Olguların yarısından fazlasında batında asit vardır (50). Hepatosellüler karsinom hastalarının çoğunda var olan sirozun prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri olması sebebiyle derecelendirilmesi gereklidir. Bu, risk değerlendirilmesi bakımından kritik bir öneme sahiptir. Bu amaçla en sık kullanılan Child-Pugh skorlamasıdır. Child-Pugh skorlamasını oluşturan klinik ve biyokimyasal parametreler; asit, hepatik ensefalopati, total bilirubin, albumin ve protrombin zamanıdır (Tablo 3).

Her bir parametre 3 puan olarak belirlenmiştir. Toplam puan 5 ve 6 ise Child-Pugh A, 7 ile 9 ise Child-Pugh B ve 10 ile 15 arası ise Child-Pugh C olarak değerlendirilir. İki yıllık sağkalım oranları Child-Pugh A'da %85, Child-Pugh B'de için %55 ve Child-Pugh C içinse %35'tir (Tablo 3) (58). Hepatosellüler karsinom'lar yüksek vasküler invazyon göstermektedir. Bu nedenle portal ven oklüzyonu ve hepatik yetmezlik sık görülebilmektedir. Gastrointestinal sistemde kanamalar, özellikle özefagus varis kanamaları, hastaların %10'unda ilk bulgu olarak ortaya çıkmaktadır (59).

Tablo 3. Child-Pugh Skorlaması

Kriterler	Puan						Birim	
	1 puan		2 puan		3 puan			
Total bilirubin	< 34	< 2	34-50	2-3	> 50	> 3	μmol/l	mg/dl
Serum Albumin	> 35		28-35		< 28		g/dl	
INR	< 1.7		1.71-2.20		> 2.20			
Asit	yok		hafif		ciddi			
Hepatik Ensefalopati	yok		Grade 1 ve 2		Grade 3 ve 4			

Evrelendirme ise Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) tarafından yayınlanan 2002 evreleme sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 4 ve 5) (60).

Tablo 4. AJCC'ye göre evreleme

Evre I	T 1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III A	T3	N0	M0
Evre III B	T4	N0	M0
Evre III C	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 5. Primer tümör (T), Bölgesel Lenf Nodları (N) ve Uzak Metastaz (M) değerlendirmesi

TX	Primer tümör değerlendirilmedi
T0	Primer tümör yok
T1	Damar invazyonu olmayan soliter tümör
T2	Damar invazyonu olan soliter tümör veya en büyük çapı 5cm'den küçük olan multiple tümör
T3	Portal ya da hepatik damarların ana dallarından birini invaze eden tümör veya 5 cm'den büyük multiple tümör
T4	Safra kesesi dışında komşu organların doğrudan ya da visseral periton perforasyonu ile invazyonu
NX	Lenf nodu değerlendirilmedi
N1	Lenf nodu tutulumu yok
N2	Lenf nodu metastazı
MX	Uzak metastaz değerlendirilmedi
M1	Uzak metastaz yok
M2	Uzak metastaz var

2.4.2. Laboratuvar Bulguları

Erişkin hastaların %13-93'ünde serum alkalin fosfataz seviyeleri yükselmiştir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmalar en sık Bromsulphalein (BSP) testi ve alkalin fosfataz değerlerinde gözlenir. Serum bilirubin düzeyleri genellikle normaldir. Serum transaminaz düzeyleri sıklıkla normaldir ve kolestatik enzimler normalin 2-3 katı olacak şekilde yükselir. Hepatosellüler karsinom için en sık kullanılan belirleyici bulgu serum

AFP düzeyi olup, olguların %70-90'ında yüksektir. Serum AFP düzeyleri immunodifüzyon, immunoassay ve immunoelektroforez teknikleriyle belirlenir. AFP düzeyleri ayırıcı tanı ve epidemiyolojik çalışmalarda oldukça faydalıdır. Normalde fetal hayatta mevcut olan bu protein doğumdan birkaç hafta sonra kaybolur. Hepatosellüler karsinom dışında AFP düzeyleri gonadal kökenli tümörlerde, gebelikte, metastazlarda, akut ve kronik karaciğer hastalıklarında da yükselebilir. Serum AFP düzeyinin tümör büyüklüğü ile korelasyonu bulunmamaktadır. Karaciğer fonksiyon testleri karaciğerin metabolik bozukluklarının belirlenmesinde yardımcı olmakla birlikte metastaz tanısında genelde yardımcı olmamaktadır. Karsinoembriyonik antijen düzeyleri metastatik kolon kanseri için bir belirleyici olup hepatik metastazı olan kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %90'ında yükselir (50,51).

2.4.3. Radyolojik Bulgular

Karaciğer tümörlerinde radyoloji; tanı, tedavi ve takip aşamasında son derece önemlidir. Hepatosellüler karsinom tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri rutin olarak kullanılanlar ile daha invaziv olanlar olarak ikiye ayrılabilir. Rutin olarak kullanılan tetkikler, USG, BT, MRG tetkikleridir. Daha invaziv olanlar ise; Bilgisayarlı Hepatik Arteriografi Tomografisi, Bilgisayarlı Arteriyel Portografi Tomografisi ve konvansiyonel hepatik anjiyografidir (61). Hepatosellüler karsinom soliter bir kitleden, multifokal küçük nodüllere ve diffüz infiltratif paterne kadar uzanan çok sayıda görünüme sahiptir (62).

USG primer ve metastatik tümörlerin saptanmasında invaziv olmayan, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Aynı zamanda USG küçük tümöral kitlelerin saptanmasında en duyarlı yöntemdir (62). USG ile aynı zamanda primer ve metastatik tümör ayrımları da yapılabilir. USG'de lezyonlar hiper ya da hipoekoik olabileceği gibi 'hedef' lezyon görünümü de verebilir. Ancak bu görüntüler spesifik değildir. Sirotik bir karaciğerde saptanan her türlü nodüler lezyon özellikle de çapı 1 cm'den büyük olanlar HSK açısından şüpheli kabul edilmelidir. Tarama testi olarak değerlendirildiğinde USG'nin sensitivitesi %65-80 iken, spesifitesi %90'ın üzerindedir (63). İntraoperatif USG'de (İOUS), prob intraoperatif olarak KC üzerine konularak yapılır. İOUS'nin KC tümörlerinin görüntülenmesinde %92 -100 sensitiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. BT ve MRG veya USG ile tespit edilemeyen lezyonların, İOUS ile bu tetkiklere göre %25-30

oranında daha fazla tespit şansı mümkündür. USG, ayrıca vasküler yapıların değerlendirilmesinde ve hiler adenopatilerin saptanmasında kullanılabilir ki bunlar tümör evrelendirilmesi ve takibi açısından önem taşımaktadır (64). Sonografik olarak portal vende tümöre bağlı trombozun saptanmasında, Doppler USG ile yapılan çalışmalarda sensitivite %92'ye, spesifite %100'e çıkmaktadır (61).

BT ile değerlendirmede karakteristik bir özellik olmayıp, BT ile en sık düşük dansitede kitleler olarak izlenmekle birlikte, izodens ve kalsifiye hiperdens lezyonlar olarakta izlenebilir (62). Konvansiyonel BT'de ortaya konmayan lezyonlara dinamik helikal BT yöntemi uygulanabilmekte ve tanı değeri %90'ları aşmaktadır. İntraarteriyel lipiodol uygulaması yönteminin sensitivitesi %97'lere çıkmakla birlikte intraarteriyel girişim olduğu için sık uygulanmamaktadır. Yapılan bir çalışmada küçük çaplı HSK'ların belirlenmesinde çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile kontrastlı dinamik faz MRG etkinliği karşılaştırılmış ve HSK saptanma oranı ÇKBT'de %97.5-97.6, MRG'de %90.7-94.7 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla ÇKBT ile yapılan görüntülemenin küçük çaplı HSK'ların erken tanınması açısından sirozu ya da kronik hepatiti olan hastalarda daha faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (65).

Manyetik rezonans grafi yönteminde iyonize radyasyon verilmemesi bir avantajdır. Ancak daha pahalı olması dezavantajdır. Hepatosellüler karsinom T2A serilerde hiperintens olarak izlenmekte olup T1A serilerde hipo, izo ya da hiperintens olarak izlenebilir. Kontrast sonrası elde olunan dinamik serilerde lezyon arteriyel fazda kontrast tutarken, portal fazda izo, geç fazlarda hipointens olarak izlenmektedir (66). MRG sensitivitesi KC lezyonlarında %85 olarak bildirilmektedir. MRG, BT' ye göre daha küçük KC metastazlarını gösterebilmektedir.

Son zamanlarda yeni bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılan fluoro deoksi glukoz pozitron emisyon tomografisi ile yapılan görüntülemede sensitivite %92-100, spesifite %82-100 olarak bildirilmektedir (67).

Anjiyografi HSK'nın spesifik tanısında ve genişliğinin belirlenmesinde en etkili radyolojik görüntüleme yöntemidir. Anjiyografik görüntülerde tümör içindeki vasküler yapılarda irregüler kontrast madde göllenmeleri izlenir. HSK'da sıklıkla arteriohepatik ve arteriportal şantlar izlenirken, bu görünüm ileri evre metastatik tümörlerin dışında nadiren görülebilir. Portal ve hepatik venlerdeki opaklanmada intravasküler tümör büyümesini ve

trombüsü gösterir (62). Anjiografinin 5 cm'den küçük hepatosellüler lezyonları belirlemede sensitivitesi %82-93, spesifitesi %73'tür. Ancak tümör çapı azaldıkça bu değerlerde de düşüş izlenmektedir (64). Diagnostik hepatik arteriografi iyi bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen KC metastazlarının değerlendirilmesindeki rolü kısıtlıdır. BT arteriopoortografi, hepatik BT görüntülemenin bir varyasyonu olup, kontrast maddenin çöliak veya süperior mezenterik artere verilerek portal fazda BT kesitlerinin alınması ile görüntüler elde edilir. KC parankim dansitesi artarken, hepatik arterden beslenen kitle lezyonlarında kontrast tutulumu olmaz. Normal parankimdeki bu artış lezyon/tümör kontrastını belirgin olarak arttırmaktadır. BT portografide, KC parankiminin tümöral dokulara göre daha fazla portal venden beslenmesi sonucunda, tümör nodüllerinde dolma defekti izlenir. Bu yöntemle 1 cm'den küçük nodüller bile belirlenebilmektedir. Aynı zamanda portal ven ve dallarının görüntülenmesi sonucu tümör kitlesiyle olan ilişkide saptanabilmektedir. Günümüzde invaziv bir teknik olması nedeniyle anjiografi genelde cerrahi ya da TAKE öncesi karaciğerin vasküler anatomisini belirlemek için kullanılmaktadır (51,61,62,66).

2.4.4. Biyopsi

Biyopsi KC tümörlerinde kesin tanı yöntemidir. Biyopsi USG veya BT eşliğinde gerçekleştirilebilir. Biyopsi endikasyonları;

- Siroz
- Kronik hepatit
- Hemokromatoz
- Primer ve metastatik KC tümörleri
- Hepatomegali

Biyopsi kontrendikasyonu olarak; düzeltilemeyen koagülopati ve asit belirtilmekle birlikte son yıllarda artan bir şekilde uygulanan transjuguler karaciğer biyopsi tekniği ile kapsül bütünlüğü bozulmadan biyopsi işlemini gerçekleştirmek mümkün olabilmektedir. Bu sayede biyopsi işleminin en korkulan komplikasyonu olan kanama riski minimuma indirilebilmektedir (51,63,68).

2.5. KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

1999 yılında yayınlanan Karaciğer Kanseri Barcelona kriterlerine (BCLC) göre HSK, tümör yükü, KC rezervi ve hastanın genel durumuna göre en iyi tedavinin belirlenmesine yönelik olarak evrelendirilmiştir. Bu sisteme göre HSK 4 evrede değerlendirilmektedir.

Erken dönem (A); erken evredeki tümör ve asemptomatik hastaları içerir. Bu hastalar cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan tedavi gibi daha radikal tedavilerden fayda görebilir.

Ara dönem (B); multifokal HSK odağı bulunan asemptomatik hastaları tanımlar ve bu hastalar, TAKE gibi lokal tedaviler için en önemli adaylardır.

İleri dönem (C); semptomatik hastaları ve/veya vasküler invazyon ya da ekstrahepatik invazyon gösteren tümörü olan hastaları içerir.

Terminal dönem (D); KC yetmezliği bulunan ve ileri derecede kötü prognozu olan hastaları içerir. Bu hastalar için tedavi palyatif olmalıdır (69).

KC tümörlerinde tedavi yöntemleri;

- a. Potansiyel küratif ve
- b. Palyatif tedavi yöntemleri olarak sınıflandırılabilir.

2.5.1. Potansiyel Küratif Tedavi Yöntemleri

Hepatik rezeksiyon ve KC transplantasyonu KC tümörlerinde başlıca küratif tedavi yöntemleri olarak değerlendirilirler.

Hepatik Rezeksiyon:

Primer ve metastatik KC tümörlerinde küratif tedavi yöntemi hepatic rezeksiyondur. Parsiyel rezeksiyon genellikle en az 1cm'lik cerrahi sınır bırakılarak yapılmaktadır ve

mortalite oranı %5'in altındadır (70). Normal şartlarda KC yüksek rejenerasyon kapasitesine sahip bir dokudur ve sirotik olmayan KC'in 2/3 oranında rezeksiyonu fonksiyonel yetmezliğe neden olmadan gerçekleştirilebilir. Dolayısıyla cerrahi planlanırken kritik olarak belirlenmesi gereken konu HSK'nın altta yatan karaciğer hastalığı zemininde gelişip gelişmediğidir (71). Bu nedenle KC fonksiyonlarının belirlenmesi ve özellikle hastanın portal hipertansiyon açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Çünkü portal hipertansiyon bazı hasta gruplarında cerrahi için kontrendikasyon oluşturmaktadır (72). Tümörün yer aldığı KC bölümünü besleyen portal venin operasyon öncesi embolizasyonu, sınırlı hepatik rezerve sahip olan hastalarda, cerrahi sonrası kalması planlanan yetersiz karaciğeri büyütür, rezeke edilebilirliği artırır. Bu da cerrahi tedavi şansı bulunmayan hastaya, bu yöntemle kür şansı verilmesini sağlar. Portal ven embolizasyonu, embolize edilen lobtaki hepatositlerin apoptoza uğramasını sağlarken, embolize edilmeyen lobtaki hepatositlerin bu lobun hiperplazisi ile sonuçlanan yüksek aktiviteye sahip proliferasyon fazına girmesine neden olur (73).

Portal ven embolizasyonu, genellikle, sirotik olmayan hastalarda; cerrahi sonrası tahmini rezidü KC dokusu %25'den az ya da sirotik hastalarda ise %40'dan az olan hastalarda uygulanır (73). Cerrahi rezeksiyonda sonuçlar ümit verici olmakla birlikte, multifokal veya ileri dönem hastalıkta ve yeterli KC rezervi olmayan hastalarda yapılamaması nedeniyle, HSK hastalarının yalnızca %10-20'si cerrahiye uygundur (74). Geçtiğimiz yirmi yılda KC segmental anatomisinin daha iyi anlaşılması, cerrahi tekniklerde ve postoperatif bakım sürecindeki gelişmeler, operasyona bağlı mortalite oranlarında ciddi düşüşe ve cerrahi sonuçlarının da gelişmesine sebep olmuştur (73). Bu anatomik temellere dayanan 5 temel rezeksiyon uygulanmaktadır.

1. Sağ hepatik lobektomi (segment 5, 6, 7, 8)
2. Sol hepatik lobektomi (segment 2, 3, 6)
3. Sağ trisegmentektomi (segment 1, 4, 5, 6, 7, 8)
4. Sol trisegmentektomi (segment 1, 2, 3, 4, 5, 8)
5. Sol lateral segmentektomi (segment 2, 3)
6. Non-anatomik rezeksiyonlar

Hepatik rezeksiyonun kontrendikasyonları:

1. Rezeksiyon sonrası mortalite olasılığının %20 den fazla olması
2. Orta derecede veya daha şiddetli sirozun eşlik etmesi
3. Hepatik metastaz sayısının 4'den fazla olması
4. Hepatik ve çöliak lenf nodu tutulumunun olması

Yapılan çalışmalarda siroz izlenmeyen HSK hastalarında cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %40 civarında bildirilmiştir (74). Ancak tümör boyutlarının cerrahi sonuçları belirleyen ana faktör olduğu izlenmektedir. 1300 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 3 cm'nin altında tek bir lezyonu bulunan hastalarda 5 yıllık sağkalım %50 iken, tümör boyutları 3-5 cm olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %30'dur (75). Erken dönemde tanı konmuş HSK'larda da multisentrik karsinogenezisin sonucu olarak başarılı rezeksiyon yapılmış olsa dahi rekürens oranı %50-70 arasında değişmektedir (74). Ancak nüks olan hastalarda ardışık olarak yapılan rezeksiyonlar sağ kalımı olumlu etkilemektedir (76).

Karaciğer Transplantasyonu:

Karaciğer transplantasyonu primer karaciğer tümörlerinde uygulanabilir. Transplantasyonun, rezeksiyona en önemli üstünlüğü hastalığın tekrarlama olasılığının çok daha düşük olmasıdır (73). Yapılan çalışmalarda 5 cm'den küçük tek bir lezyonu ya da 3 cm'den küçük 3 lezyonu olan mikrovasküler ya da ekstrahepatik tutulum göstermeyen hastalarda 4 yıllık sağkalım oranları %75 olarak belirlenmiştir (77). Bu kriterler 'Milan kriterleri' olarak adlandırılmış ve transplantasyon için az olan kaynakların etkinliğini arttırmak üzere öngörülmüştür (78). Kolanjiosellüler kanser için KC transplantasyonu erken lenf bezi invazyonu ve hastalıksız sağkalım oranlarının düşük olması nedeniyle uygulanamamaktadır. Kolorektal kanserlerin KC metastazlarında, KC transplantasyonunun yapılmaması konusunda konsensus sağlanmıştır (79).

2.5.2. Palyatif Tedavi Yöntemleri

Hepatik Arterle İlişkili Tedaviler (Transarteriyel Yaklaşım):

a. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE): TAKE palyatif amaçla uygulanan bir tedavi yöntemi olup küratif tedavilerden fayda görmeyecek multinodüler HSK hastalarında kullanılabilir (63). Minimal invaziv bir girişimdir ve genel anesteziye gerek duyulmaz (80). Periferik venlerden verildiğinde KC tümörüne ulaşabilecek kemoterapi dozunun yaklaşık 100 katı doz direkt olarak lezyona verilebilir. Beraberinde embolizasyonun hipoksik etkisi de tümörün nekroza uğrama şansını arttırmaktadır (73,81). TAKE, Child-Pugh B ve C düzeyinde KC disfonksiyonu olan hastalarda tercih edilmez. Karaciğer fonksiyonları iyi olan ancak diffüz ya da masif HSK bulunan ya da major portal venleri tutan HSK olgularında uygulanabilir (63). TAKE’de kemoterapötiklerin sıklıkla kullanıldığı selektif taşıyıcı ajan ve aynı zamanda embolizan özelliğide bulunan yağ bazlı bir radyolojik kontrast madde lipiodoldür. Lipiodol selektif olarak hepatik artere verildiğinde tümöral dokunun hipervasküleritesine bağlı olarak tutulur ve tümöral dokuda kupffer hücresi azlığı nedeniyle uzun süreli retansiyonu sağlanır. Normal KC dokusundan 24 saatte, metastatik lezyondan haftalar içinde, elimine olur. Safra ile atılır (80). Lipiodolizasyondan sonra kontrastsız konvansiyonel BT ile lipiodolün tümöral dokuda birikimine göre sınıflandırma yapılmaktadır (Tablo 6) (82).

Tablo 6. Lipiodol tutulumunun sınıflandırılması

Grade 0	Lipiodol izlenmez
Grade 1	Tümöral kitlenin %10’undan azı lipiodol tutmuştur
Grade 2	Tümöral kitlenin %50’sinden azı lipiodol tutmuştur
Grade 3	Tümöral kitlenin %50’sinden fazlası lipiodol tutmuştur ancak tüm tümör dokusu tarafından tutulmamıştır.
Grade 4	Lipiodol tüm tümöral doku tarafından tutulmuştur.

Lipiodole radyoaktif iyot bağlanarak yapılan transarteriyel embolizasyon, cerrahi yapılamayan hastalar için bir tedavi seçeneğidir (73,81). TAKE işleminde sık kullanılan diğer embolizan ajanlar; polivinil alkol, gelatin sponge ve mikroküreciklerdir (83). Özellikle mikrokürecikler son yıllarda daha yaygın olarak bu amaç için kullanılmaktadır. TAKE işleminde en sık kullanılan kemoterapötik ajan Doksorubisin’dir. Ancak tümörün

türüne göre farklı kemoterapi ajanları da kullanılabilir. Bu amaçla; sisplatin, mitoksantron ve mitomisin C de sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ikili kemoterapötik kombinasyonları denenmiş ancak tekli rejime göre anlamlı farklı sonuçlar elde edilememiştir (84). TAKE genelde iyi tolere edilmekte olup; TAKE sonrası en sık görülen komplikasyon post-embolizasyon sendromudur. Bu sendromda ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma ve KC fonksiyon testlerinde bozulma olur. Geçici olan bu bulguların sağlıklı KC parankiminde oluşan hasardan mı yoksa tümör nekrozuna mı bağlı olduğu henüz anlaşılamamıştır (85). TAKE sonrası gelişebilecek diğer komplikasyonlar ise: KC yetmezliği, apse, rüptür, safra yolu hasarı, peritonit ve kolesistittir. Diğerleri ise hedef dışı gastrik ve splenik embolizasyon ile pulmoner embolidir. Bunun yanı sıra; akut GİS sistem mukozal lezyonları, pankreatit, tümör hemorajisi ve anafilaktik şok gibi komplikasyonlarda bildirilmiştir (80).

b. Transarteriyel Embolizasyon (TAE): Tümörü besleyen hepatik arter dallarının, çeşitli embolizan ajanlar kullanılarak (polivinil alkol, gelatin sponge gibi) embolizasyonu işlemidir. Amaç, tümör dokusunun arteriyel beslenmesini keserek büyümesini durdurmaktır. Bu tedavi seçeneği için sorun, çoğu tümör metastazının iskemi ve hipoksiye dirençli olmasıdır. Bu yöntem, özellikle GEP-NET metastazlarında, karsinoid sendrom palyasyonunda son derece etkin olarak kullanılmaktadır (81).

c. Hepatik Arteriyel İnfüzyon Kemoterapisi (HAC): Hepatik artere kateter veya cerrahi port yerleştirilerek belli sürelerde kemoterapi infüzyonu tedavisidir. Özellikle ABD’de belli merkezlerde yoğun olarak uygulanmış, ancak bugün diğer lokal ve bölgesel yöntemlerin sonuçlarının yüz güldürücü olması ve düşük komplikasyonlu olmaları nedeniyle yavaş yavaş terk edilmeye başlanmıştır (86).

Perkütan Etanol Enjeksiyonu (PEE):

Tümör büyüklüğünün 3-4 cm’den küçük olması, hepatik rezervin cerrahi rezeksiyona uygun olmaması, teknik nedenlerle cerrahi uygulanamaması PEE endikasyonlarını oluşturmaktadır (87).

PEE tedavisi; alkolün tümör dokusu içine enjekte edilerek dehidrasyon ve nekroza sebep olması prensibine dayanır (88). %95’lik alkolden kitlenin büyüklüğü ile orantılı yaklaşık 5-10 ml en fazla 3 seansta tümör bölgesine USG veya BT eşliğinde perkütan olarak enjekte edilir (87). Bu durumda oluşan küçük damar trombozu tümör iskemisine zemin hazırlayarak tümörde nekroza ve küçülmeye neden olur. PEE ile işlem yapılan lezyonlarda tedaviye yanıtı belirleyen en önemli unsur lezyon boyutudur. Bu oran 2cm’nin altındaki lezyonlarda %90-100, 2-3 cm olan lezyonlarda %70 ve 3-5 cm olan lezyonlarda %50’dir (89). PEE ile tedavi sonrasında hastaların çoğunda enjeksiyon yerinde geçici ağrı oluşur. Daha ciddi komplikasyonlar ise; intraperitoneal hemoraji, plevral efüzyon, KC yetmezliği, pnömotoraks, safra kanalı nekrozu, vazovagal reaksiyon, KC enfarktı, miyoglobinüri ve geçici hipotansiyon olarak bildirilmiştir (87,88).

PEE’nin en önemli dezavantajı yüksek lokal rekürrens oranlarıdır. Çapı 3 cm’nin altında olan lezyonlar için bu oran %33, 3 cm’nin üzerinde olan lezyonlar içinse %43’tür (90). PEE’nin bir diğer dezavantajı da alkol enjeksiyonunun ablasyon yapılan tümör dokusu etrafında bir güvenlik sınırı oluşturamamasıdır. Bu nedenle tedavi edilen lezyonun çok yakınındaki küçük satellit lezyonlar üzerinde dahi etkili olamamaktadır (90). Kemoembolizasyon ve PEE ile yapılan kombine tedavilerden sonra 1 yıl için %92, 3 yıl için %69, 5 yıl için %47 sağkalım oranları bildirilmiştir (87).

Kriyoterapi:

Sıvılaştırılmış ya da gaz nitrojenin, tümöral dokuyu dondurarak ablasyona neden olması prensibiyle uygulanan bir yöntemdir (9). Kriyoterapide, prob perkütan yerleştirilmeye uygun olmadığından, açık cerrahi ya da laparoskopi yardımıyla uygulanmaktadır. Karaciğer içerisine prob direkt olarak yerleştirildikten sonra; doku sıcaklığı -100°C’ye indirilerek dokuların donması ve nekrozu sağlanmaktadır. İşlem tek ya da çift probla yapılabilir. Kriyoterapi ile komşu vasküler dokularda meydana gelen geçmiş hipotermi ve iskemi de etkinliği arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada kriyoterapi etkinliği değerlendirilmiş ve iskemiye bağlı major komplikasyon ya da mortalite olmadan 1,3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %52, %21, %11 olarak bulunmuştur. Beş cm’den küçük lezyonları olan hastalar için sağkalım oranları sırasıyla %76, %50 ve %37.5 olarak bildirilmiştir (91).

Kriyoterapi tedavisi ile dokuda direkt ve indirekt olarak etkiler ortaya çıkmaktadır. Kriyoterapinin direkt etkileri şunlardır;

1. Hücreler - 50°C altında ölmektedir.
2. Mikrovasküler yapılar ve ekstrasellüler sıvılar donmaktadır.
3. Çözülmüş maddelerde artış ile hücrede dehidratasyon oluşmaktadır.
4. Hücre zarı ve organeller hücre içi donma ile parçalanırlar.

Kriyoterapinin indirekt etkileri ise şunlardır:

1. Doku anoksisi
2. Trombozis
3. Ödem
4. İnflamasyon
5. Kriyoimmünolojik etki (92).

Kriyoterapi komplikasyonları arasında yaygın hipotermi, kanama, safra yolu fistülü, bilioma ve kriyo şok sayılabilir (93,94). Şimdilik kriyoterapi cerrahi rezeksiyona alternatif olarak gözükmemektedir. Sadece rezeksiyonu mümkün olmayan ve cerrahi sınırın pozitif olduğu vakalarda rezeksiyona ek olarak kullanılabilecek bir yöntem olarak tanımlanmaktadır (92, 94).

Mikrodalga Hipertermi Uygulanması:

Mikrodalga koagülasyon tedavisi HSK tedavisinde kullanılan termal ablasyon yöntemlerinden biri olup mikrodalga enerji yayan bir mikrodalga koagülatörün tümör içine yerleştirilmesi ile uygulanır. Yayılan enerji özellikle dokudaki su moleküllerini etkileyerek ısı ve termal koagülasyon yaratmaktadır (95). Bu yöntem son zamanlarda KC tümörlerinin tedavisinde sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemin primer ve metastatik KC tümörlerinde efektif olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Shibata ve arkadaşlarının 2000 yılındaki kolorektal KC metastazlı hastalardaki randomize prospektif çalışmasında rezeksiyon ile mikrodalga hipertermi uygulaması arasında 1, 2, 3 yıllık yaşam sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise mikrodalga koagülasyon tedavisi ile PEE etkinliği karşılaştırılmış ve mikrodalga koagülasyon

tedavisinin orta ya da kötü diferansiye HSK lezyonlarında daha iyi lokal kontrol imkanı sağladığı ve sağkalım sürelerinin PEE ile tedavi edilen hastalara göre daha uzun olduğu bildirilmiştir (96, 97).

Radyoterapi:

Tedavide rolü kısıtlıdır. Primer KC tümörleri metastatik olanlara göre tedaviye daha dirençlidir. Kolanjiosellüler karsinom ve safra kesesi karsinomu radyoterapiye kısmen yanıt vermektedir. Sağlam KC dokusu radyasyona daha hassastır.

Radyoterapi internal ve eksternal radyoterapi şeklinde uygulanabilmektedir. Internal radyoterapi ya da radyoembolizasyon perkütan ya da transarteriyel yaklaşımla radyoizotop infüzyonu şeklinde uygulanır. Bu amaçla en sık kullanılan izotop Yttrium-90'dır. İşlem sırasında cam mikroküreler aracılığıyla Yttrium-90 intraarteriyel yolla HSK lezyonunun içine gönderilir. Bu yolla gönderilen mikroküreler HSK lezyonu içinde lokal olarak yüksek doz radyasyon sağlar. Yapılan bir çalışmada radyoembolizasyonla tedavi edilen hastalar TAKE ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında daha yüksek sağkalım oranları elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada radyoembolizasyon ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir çoğunluğu Milan kriterlerine uygun hale gelmiştir (98). Günümüzde radyoembolizasyon için en önemli sınırlılıklardan biri HSK'ya çok sık eşlik eden şantlar aracılığıyla radyoizotopların istenmeyen bölgelere kaçması ve tümör içi dağılım ve doz hesabının hala net olarak yapılamamasıdır (99).

Eksternal radyoterapi tek başına ya da daha sık tercih edilen şekliyle kemoterapiyle beraber kullanılabilir. Eksternal radyoterapi özel cihaz aracılığı (lineer akserelatör) aracılığı ile uygulanır. Işın direkt olarak lezyona yönlendirilir. Tümörün çapına, tipine ve yerleşim yerine göre 2 haftadan 7 haftaya kadar tedavi protokolleri mevcuttur (99).

Kemoterapi:

Primer ve metastatik KC tümörlerinde tüm hastalara kemoterapi uygulanabilir. Ancak HSK'da etkili olarak kullanılabilen bir kemoterapi rejimi tayin edilememiş olup,

özellikle primer KC karsinomları kemoterapötik ilaçların çoğuna direnç göstermektedir. Kemoterapi tedavisinde kullanılan ilaçlar kanser hücrelerinin büyümesini durdurarak veya onları öldürerek etki etmektedirler. Fakat sağlıklı hücrelerinde ölmesi sonucu birçok yan etki ve komplikasyonlar görülmektedir (100).

En çok etkilenen hücreler; kemik iliği hücreleri, gastrointestinal sistem hücreleri, üreme sistemi hücreleri ve saç folikülleridir. Sistemik kemoterapide geleneksel olarak tercih edilen ilaçların başında Doksorubisin gelmektedir. Ancak tedaviye yanıt yaklaşık %20 oranında ve ortalama yaşam süresi 4 aydan düşük olmaktadır (101). En sık kullanılan kemoterapi rejimlerinden biride metastatik kolon kanserlerinde kullanılan 5-fluorourasil ve leucovorindir. Kolorektal KC metastazlarında ise standart olarak birinci basamakta FOLFOX (folinik asit, 5-FU, oksaliptin), ikinci basamakta FOLFIRI (folinik asit, 5-FU, irinotekan) ve üçüncü basamakta ise ek olarak setuksimab ve bevasizumab kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır (102,103).

Sistemik kemoterapiye yanıtın bu denli düşük olması nedeniyle bu maddelerin rejyonel kullanımı başlamıştır. Hepatik tümörlerin hepatik arteriyel beslenmeye sahip olması nedeniyle hepatik arter içerisine kemoterapötik ajan infüzyonu ile tedavi etkinliği arttırılmaya çalışılmaktadır. Bu tedavide kullanılan ajanlar 5-Fluorourasil, 5-Fluorodeoksiüridin, sisplatin ve doksorubisindir. Bu ajanlar kullanılarak yapılan çalışmalarda yanıtın %10 ile %69 arasında değiştiği ve en yüksek değerlerin 5-Fluorodeoksiüridin ile elde edildiği gösterilmiştir. Son zamanlarda tümör patogeneğinde VEGF ve diğer anjiogenetik faktörlerin önemi anlaşılmış, buna bağlı olarak yeni arayışlar gündeme gelmiştir. Bunlar arasında en ümit verici olan ise Sorafenib olmuştur. Sorafenib, platelet derived growth factor (PDGF) ve VEGF ile C-Kit ekspresyonunu bloke eden bir multikinaz inhibitörüdür. Altıyüz otuz üç ileri evre ancak KC fonksiyonları iyi olan HSK hastasında yapılan bir çalışmada Sorafenib'in sağkalıma %44 katkı sağladığı gösterilmiş, ortalama sağkalım süresinin 7.9 aydan 10.7 aya çıktığı bildirilmiştir (104).

Sistemik İmmünoterapi:

IFN-alfa ve IFN-beta, HSK tedavisinde denenen sistemik etkili immünoterapötik ajanlardır. Yapılan çalışmalarda Doksorubisin kullanımı ile kıyaslandığında daha fazla tümör regresyonu elde edilmiş ancak ortalama yaşam süresi 14.5 hafta olarak bildirilmiştir (105). Buna bağlı daha yüksek dozda yapılan çalışmalarda daha fazla yan etki izlenmiştir.

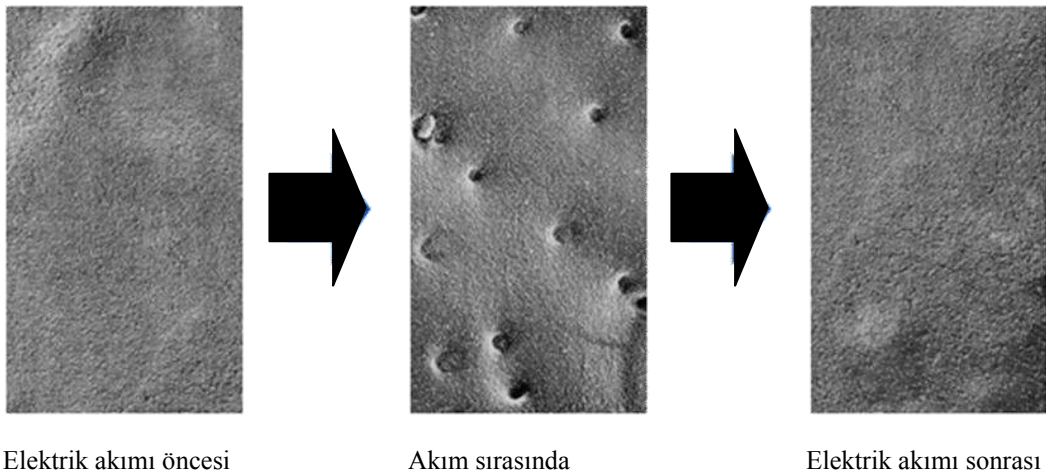
Bu nedenle günümüzde immünoterapi kemoterapiyle kombinasyon halinde kullanılmaktadır (106).

Hormonal Tedavi:

Östrojen reseptörü taşıyan HSK'ların, tamoksifenle reseptör blokajı yapılması düşüncesinden yola çıkılarak hormonal tedavi gündeme gelmiştir. Ancak tamoksifen kullanımının yaşam süresini uzatmadığı saptanmıştır. Bazı tümörlerde ise değişik derecelerde somatostatin reseptörü saptanmış ve bu hastalara somatostatin analogu olan oktreotid verildiğinde, plaseboya göre ortalama yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir. Ancak pahalı bir tedavi olan oktreotid tedavisinin yerleşebilmesi için bu bulgunun başka araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir (107).

Elektroporasyon Yöntemi:

Elektroporasyon, hücrelere veya dokulara kısa süreli ve çok kuvvetli elektrik akımı uygulanarak, hücre zarında nanometre boyutunda geçici porlar oluşturulması işlemidir (Şekil 3). Bu durumda hücre zarı, hücre içine DNA, enzim, antibody ve diğer makromoleküllerin geçişine izin verir.



Şekil 3. Elektroporasyon esnasında hücre zarının görünümü

(<http://inovio.com/images/IMG-electroporation.gif>)

Elektroporasyonun mekanizması: İki çeşit dalga formu tanımlanır:

- 1) Üssü kuvvetle azalan akım: Burada akım çok hızlı artar ve daha sonra aşamalı olarak azalır.
- 2) RF bükümlü dalga akımı: Burada istenilen akıma çok hızlı ulaşılır, akım bu seviyede kalır ve sonra hemen azalır.

Dalga formlarını oluşturmak için genellikle ticari elektroporatörler kullanılır. Bu çeşit cihazlarda elektrik alan kuvveti (kV/cm) ve zaman sabiti parametreleri önemlidir.

Kullanım alanları;

- Moleküler hücre biyolojisi çalışmaları
- Elektrokemoterapi
- Elektrogenterapi
- siRNA ile anlatımın sessizleştirilmesi
- Transdermal ilaç aktarımı
- Biyoteknoloji
- Su ve sıvı besin sterilizasyonu

Başarılı bir elektroporasyon için; Kullanılan dokunun ve içinde bulunduğu solüsyonun elektrik akımına direnci, voltaj ayarlarını etkileyen elektrik akımları, kullanılan elektrotların yapıldığı madde, aktarılacak istenen maddenin yoğunluğu ve miktarı göz önüne alınmalıdır.

Yöntemin avantajları;

- Hızlı bir yöntemdir.
- Basit ve güvenli bir tekniktir.
- Neredeyse tüm hücrelerde etkilidir.
- Aktarılacak istenen madde gereksinimi daha azdır.
- Sıkı dokulara da uygulanabilir
- Isı kaybı etkisi yoktur
- Kömürleşmeden etkilenmez

- Doku mimarisini bozmaz bu nedenle damarlar, bilier sistem ve sinirler etkilenmez

Yöntemin dezavantajları;

- Optimizasyon gerektirmesi
- Uygun olmayan optimizasyon sonucu hücrenin zarar görmesi ve ölümü
- Teknik alet ve deneyim gerektirmesi (108,109).

High İntensity Focused Ultrasound (HIFU) (Yüksek Frekanslı USG):

Yoğunluklu odaklanmış Yüksek Frekans'lı ses ya da “Ultrasonik Tedavi” dalgasının, bilgisayar yazılım ve donanımlarının gelişmesi ve yarı iletken malzeme teknolojilerinin hızlı ilerlemesiyle günümüzde kanserin yok edilmesinde veya kontrol altına alınmasında kullanılması mümkün olabilmektedir.

Yöntemin temel çalışma prensibi, transducer (ses kaynağı) adı verilen piezoelektrik kristallerin ürettiği ses enerjisini istenen bölge üzerinde odaklanması ile sağlanmaktadır. Odaklanacak bölge (tümör), ileri görüntüleme yöntemleri ile tespit edilir. Bölgeye odaklanan ses dalgaları ile hedef hücrelerde 60°C'nin üzerinde sıcaklığa 0,2 saniye gibi kısa bir süre içerisinde ulaşılabilir.

Ses dalgasının odaklandığı bölgedeki etki 3 şekilde meydana gelmektedir.

1. Hipertermik (ısı) etkisi; 0,2-1 saniye içerisinde 65-100°C'lik bir ısıya ulaşan hücrede koagülasyon nekrozu meydana gelmektedir.
2. Kavitasyon; Yüksek frekanslı ses dalgaları nedeniyle hücre içerisindeki sıvıda oluşan kabarcıklar ve yüksek ısı hücreyi tahrip ederek yıkılmasına neden olur.
3. Vasküler yapıların tahribi; Ses dalgaları, tümör içindeki 2 mm'den daha küçük çaptaki vasküler yapılarda hasara neden olur. Bu durum kanser hücrelerini besleyen vasküler yapıların yok olmasına dolayısıyla, iskemik nekroza neden olur.

HIFU sisteminin avantajları;

- Non invazif bir yöntemdir.
- Hedeflenen tümör dokusu yok olurken, çevre dokularda etki görülmez.
- Uygulama sonrası iyileşme süreci hızlı başlar.
- Hedef üzerinde eşit doz dağılımı sağlanır.
- Tedavi tümör şekline ve boyutlarına bağlı değildir.
- Küçük çaplı vasküler yapıların hasarına neden olarak tümörün kanlanmasını, dolayısıyla da beslenmesini durdurur.
- Cerrahi müdahalenin herhangi bir nedenle yapılamadığı durumlarda, HIFU tedavisi kolaylıkla uygulanabilir.
- Hedef üzerinde uygulanan ses dalgasının dozu, gerçek zamanlı ve geri dönüşümlü olarak tespit edilebilir ve izlenebilir.
- Bağışıklık sistemi üzerinde etkilidir. Tedavi edilen dokuda CD4, CD8 ve NK hücrelerinin sayısı artar ve lokal bağışıklık güçlenir.
- Tedavi güvenilirliği oldukça yüksektir ve radyoaktivite söz konusu değildir (110-112).

Radyofrekans Ablasyon:

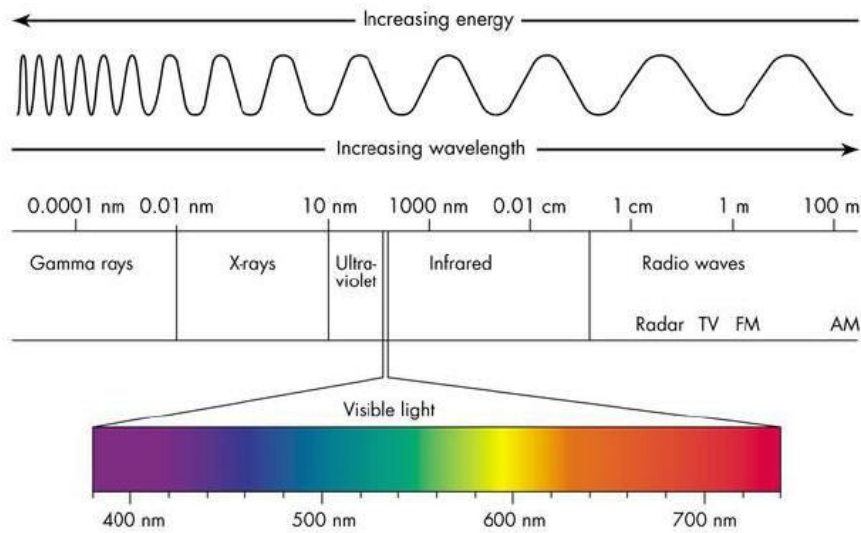
Radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisi bir çeşit termal ablasyon yöntemi olup, geleneksel koterizasyon cihazlarında kullanılına benzer elektrik enerjisinden yararlanılarak yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde koagülasyon ve ablasyon uygulanması prensibiyle işlev görür. Karaciğer tümörlerinin tedavisinde, özellikle son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Perkütan olarak, açık cerrahi ve laporaskopik yöntemlerle yapılabilir. Bu seçim, lezyonun yerleşimi ve boyutu ile uygulayıcının tercihine bağlıdır. En sık perkütan yolla ve çoğunlukla USG, daha nadiren BT eşliğinde gerçekleştirilmektedir (112- 114). Son zamanlarda daha iyi yumuşak doku kontrastı sağladığı için MRG eşliğinde de uygulanabilmektedir (115).

Perkütan RFA işlemi, genelde lokal anestezi ve intravenöz sedasyon altında uygulanır. İşlem gerektiğinde ayaktan hastalara da uygulanabilir. Hastalar işlem sonrası çok kısa sürede günlük aktivitelerine geri dönebilirler. Bu yöntemin en önemli dezavantajı,

özellikle major vasküler yapılara yakın lezyonlarda ısının bu vasküler yapılarca dağıtılması ve ablasyonun yetersiz kalabilmesi durumudur. Ayrıca major safra kanalı veya safra kesesine çok yakın lezyonlarda bu yapılara zarar verme riski bulunmaktadır. RFA böbrek, akciğer, kemik ve sürrenal gibi organlarda kullanılsa da en sık uygulandığı organ karaciğerdir. Karaciğerin hem metastatik, hem de primer malign tümörlerinde kullanılabilir. Ayrıca adenom ve kavernöz hemanjiom tedavisinde de kullanılabileceği bildirilmiştir (112,113,116).

Tarihçe: Dokuları ısı etkisi ile koagüle etmek ve tümörleri yok etmek yeni bir yöntem değildir. 1891’de d’Arsonval radyofrekans (RF) dalgalarının vücut dokularında sıcaklığı arttırdığını bulmuştur. Bu olay, 1900’lü yıllarda elektrokoter ve diaterminin bulunmasına öncülük etmiştir. 1990’larda ise RFA uygulanmaya başlamıştır. Burada amaç, kapalı bir devre sistemi sayesinde oluşturulan elektromanyetik enerji birikimiyle, dokuda ısı harabiyetini ortaya çıkarmaktır. Hasta, kapalı devrenin bir parçasıdır. Kapalı devre; RF jeneratörü, iğne elektrodu ve geniş topraklama elektrodunu içermektedir. Karaciğer tümörlerinde radyofrekans ablasyon tedavisi ilk olarak Buscarini ve ark. tarafından 1991’de HSK serisini, 1996’da ise Rossi ve ark. HSK ve metastaz serisini bildirmişlerdir (112,113,117).

Fizik ve Teknik Prensipler: Radyofrekans dalgaları, geniş bir enerji aralığına sahip olan elektromanyetik spektrumun bir parçasıdır (Şekil 4).



Şekil 4. Elektromanyetik spektrum

(http://antonine-education.co.uk/physics_gcse/Unit_1/Topic_5/em_spectrum.jpg)

Radyofrekans dalgaları uzun dalga boyunda olup düşük enerjilidir. Elektrocerrahide, 200-1200 kHz arasındaki frekanslar kullanılmaktadır ve bu frekansta elektrik akımı kas ve sinirleri uyarmamakta, açığa çıkan enerji sadece elektrodun temas ettiği yüzeyde etkili olmaktadır. Daha yüksek frekanslarda, enerji elektroddan uzak alanlara yayılmakta ve odaklama yapılmadan kullanıldığında kontrol edilemeyen geniş bir alanda ısı etkisi ortaya çıkmaktadır. 50-200 W ve 900 kHz altında (375-500 kHz) bir enerji dokuda alternatif elektrik alanı yaratır. Alternatif elektrik alanı dokulara uygulandığında, dokudaki iyonların uyarılmasına ve hareket etmesine neden olmaktadır. Doku iyonları, alternatif elektrik akımının yönünü takip etmeye çalışırlar. Dokuda elektroda göre daha fazla rezistans olduğundan, elektrot çevresindeki dokuda iyon ajitasyonu belirgin olarak ortaya çıkar. İyon ajitasyonu da, sürtünme ısısına yol açar. Isı oluşumu hücre içi suyun buharlaşmasına neden olarak koagülasyon nekrozu oluşturur. RFA’da, ısınma ile doku hasarı, elde edilen doku sıcaklığı ile ısınma süresine bağlıdır. Bu uzaklığın karesiyle ters orantılıdır. Dokunun, 55°C’da 4-6 dakika ısınması irreversible doku hasarı yaratır. 60-100°C arasında, hücrelerin mitokondri ve enzimlerinin hasarıyla dokuda ani koagülasyon açığa çıkar. 100-110°C’nin üstünde, dokuda vaporizasyon (buharlaşma) ve karbonizasyon (kömürleşme) olur. Tümör dokusunun yeterince hasarı için, tüm hedef hacim sitotoksik sıcaklıklara maruz kalmalıdır. Temel amaç, tüm hedef hacimde 55-100°C sıcaklığın en azından 4-6 dakika sürdürülmesidir. Ancak, elektroddan dokuya yavaş ısı iletimi süreyi 30 dakikaya çıkarabilir. Ablasyonun etkinliği iki termodinamik prensibe bağlıdır. Bunlar RF enerjisine bağlı ısı yayılımı (kondüksiyon) ile kan, lenfatik ve sıvı sirkülasyonuna bağlı ısı kaybı (konveksiyon)’dır (112,113,118-121).

İşlemin sınırlılıkları daha çok RF sürecinin fiziğiyle ilişkilidir. Bunların en önemlisi lezyon içinde ısı tutulumunun heterojen olmasıdır. Diğer tüm perkütan yöntemlerde olduğu gibi prob’un hemen etrafındaki dokularda daha fazla olan etki, dokuların derinine ve çevresine ilerledikçe azalmaktadır. Isı prob etrafındaki dokuda hızlı ablasyona yol açarak kömürleşmeye neden olur. Kömürleşmiş doku ise iletken özelliğini kaybederek giderek yalıtkan hale gelir. Bu durum impedansın yükselmesine ve enerji iletiminin engellenerek ablasyon hacminin azalmasına sebep olmaktadır (121-123). Koagülasyon alanının genişliğini etkileyecek bir diğer faktör dokunun kendi yapısıdır. Çünkü ısı, farklı dokular içinde farklı hızlarda iletilir. Bu durum HSK tedavisinde bir avantaja çevrilmiştir. Livraghi ve arkadaşları sirotik dokunun lezyonlar çevresinde yalıtkan bir ortam oluşturduğunu bu

nedenle hedeflenen alanlarda ısı tutulumunun kolaylaştığını bildirmişlerdir. Bu durumu “fırın etkisi” olarak tanımlamışlardır (124).

İn vitro elde edilen koagülasyon alanının canlı dokularda elde edilememesinin en önemli sebeplerinden biri ısı kaybıdır. Kan akımına bağlı gelişen doku soğuması nekroz alanının beklenenden daha az olmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda vasküler oklüzyon yolu ile KC perfüzyonunun azaltılması sonrası elde edilen sonuçlar bu teoriyi kuvvetle desteklemektedir. RFA’ya bağlı koagülasyon alanının farmakolojik olarak değiştirilen kan akımıyla korele olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kan akımına bağlı oluşan bu etki ‘soğutucu’ ‘heat sink’ olarak tanımlanmaktadır ve koagülasyon için gerekli olan sitotoksik derecelere ulaşamamasında en önemli sebeplerden birini teşkil etmektedir (122,123,125).

Kullanım endikasyonlarının en önemlisi: uzak organ metastazı ve KC dışında tümör yokluğudur. RFA uygulanacak tüm olgularda mutlaka tümörün histopatolojik tanısının olması gerekir. Hepatosellüler karsinomlu tüm hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre değerlendirilmeli ve A ya da B sınıfı hastalar için bu işlem tercih edilmelidir. Trombosit sayısı $50.000/mm^3$ ’nün altında olmamalıdır. Primer lezyon sayısının 3’ten az ve tümör çapının 5 cm’den küçük olması başarı şansını arttırmaktadır. Safra kesesi veya KC hilusu komşuluğundaki lezyonlarda ise termal zedelenme riski mevcuttur. Düzeltilemeyen koagülopati, yerleşimi açısından riskli olan lezyonlar ile genellikle 5 cm’ den büyük lezyonlar kontrendikasyon oluşturur. Ayrıca yakıldığında karaciğerin kalan rezervi açısından sıkıntı oluşturacak kadar çok sayıda lezyon bulunması da bir başka kontrendikasyondur (112,113).

Kullanılan elektrodlar monopolar ya da bipolar olabileceği gibi farklı tasarımlar da kullanılabilir. Elektrod çeşitleri şöyle sıralanabilir;

- Bipolar elektrod: Bu sistemde iki elektrod aplikatörü (aktif ve dönüş elektrodlarını içeren) tek bir dizilim izlenmektedir.
- Monopolar elektrod: Tek bir aktif elektrod aplikatörüne sahip olup akım bir ya da birkaç topraklama pedine dağıtılmıştır.
- Çok iğneli expandable elektrod: Daha büyük bir iğne kanülünden çıkarılabilen elektrod iğneleri bulunmaktadır.

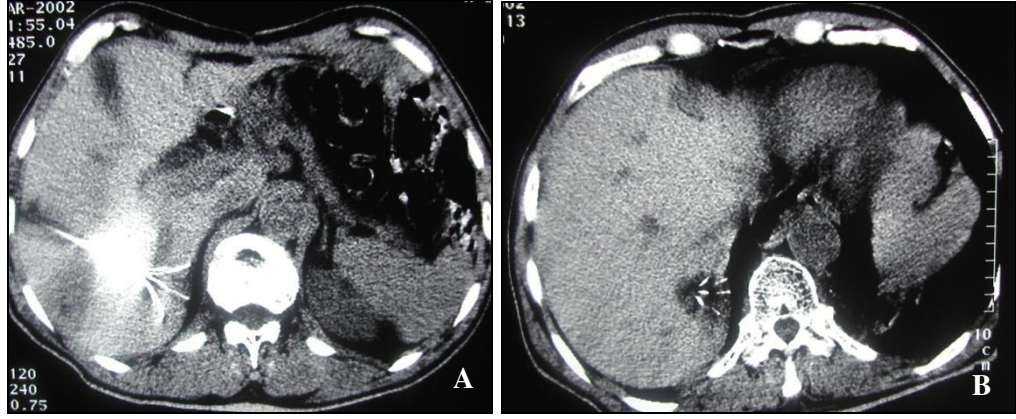
– Internal olarak soğutulabilen elektrod (cool-type): Bu elektrod sisteminde internal lümen bulunmakta olup, salin aracılığıyla perfüze olmaktadır. Ancak sıvı, dokuya temas etmemektedir.

– Perfüze olan elektrod: Elektrodun ucunda küçük bir parça bulunmakta olup, salin solüsyon dokuya temas etmektedir (113, 126).

Ablasyon Öncesi Değerlendirme: Önce histolojik tanı olmalı ve cerrahi değerlendirme yapılmalıdır. Cerrahi için uygun bulunmayan hastalarda RFA endikasyonu değerlendirilmelidir. İndeks tümör önce USG, BT veya MRG ile değerlendirilir. Sayı, boyut ve komşulukları (portal-hepatik ven, arter, safra yolları ve kesesi, bağırsak) incelenir. Lezyonun vasküler yapı komşuluğu, ısıyı azaltarak ablasyonu olumsuz etkiler. Metastaz araştırması için rutin akciğer grafisi çektirilmeli, kemik ağrısının olması ve alkalin fosfatazın yükselmesi durumunda ise kemik sintigrafisi istenmelidir. Alfa-feto protein ve CEA bakılmalıdır (112).

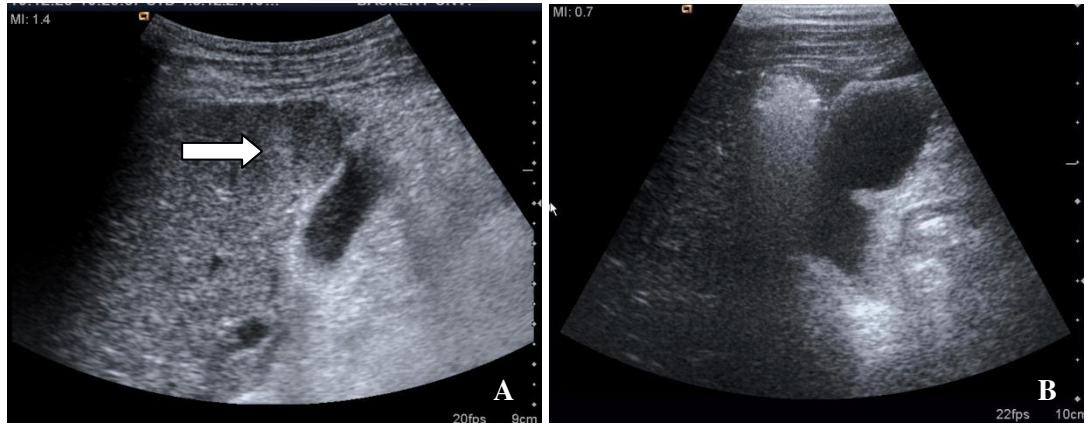
Ablasyon Hazırlığı: Hastanın kanama parametreleri normal sınırlarda olmalıdır. İşlem başlamadan ve işlem sırasında sedatif analjezi sağlanmalıdır. Bu işlem, ketamin, propofol ve fentanil gibi ilaçların başlangıç ve idame dozlarının anestezi uzmanı tarafından verilmesiyle gerçekleştirilir. Damar yolu işlem boyunca ve işlemten makul bir süre sonrasına kadar açık olmalıdır. Nabız, tansiyon ve sürekli nazal oksijen vererek oksijen takibi yapılması gereklidir (127).

Ablasyon Başlangıcı: Ablasyon için 1 cm çevresel cerrahi sınırla birlikte tüm tümör kitlesinin ablasyonu amaçlanmalıdır. İki toprak elektrodu hastanın bacaklarına yerleştirilir. Görüntüleme yöntemleri rehberliğinde elektrodları geri çekilmiş iğne ucu (eğer çok elektrodlu prob ise) lezyonun proksimaline ilerletilir ve açılır (Şekil 5). Elektrodlar tüm lezyon ile çevresinde yaklaşık 1 cm kalınlığında normal dokuyu içine alacak şekilde açıldığı mutlaka detaylı bir şekilde kontrol edilmelidir. Eğer istenilen şekilde açılmadıysa elektrodlar kapatılıp iğne uygun lokalizasyona getirildikten sonra tekrar açılarak kontrol edilir. Daha yeni jenerasyon çok elektrodlu iğne tiplerinde lezyona giriş yapıldıktan sonra elektrodlar açılmaktadır. Tek elektrodlu olanlarda ise iğne ucu lezyonun tüm aksını kaplayacak şekilde olabildiği kadar santral kesimden yerleştirilir ve yakma işlemine başlanır (112,113,127).



Şekil 5. KC sağ lobundaki lezyonun perkütan olarak BT ile ablasyonunda RF probunun açılmış durumdaki görünümleri (A ve B).

Ablasyon İşlemi: Jeneratör açılınca otomatik bir program çalışır. Elektrod uçlarındaki sıcaklık kontrol edilerek, hedeflenen 90-100°C arasındaki sıcaklığa ulaşınca kadar yüksek akım uygulanır. Soğutmalı iğne tiplerinde bu sıcaklık daha düşük değerlerde olabilir. Tam açılımda, programla akım kontrol edilerek hedeflenen sıcaklık sürdürülür. USG ile eğer bu işlem yapılıyorsa gaz kabarcıkları geçici hiperekoik zon şeklinde görülür (Şekil 6) (118).



Şekil 6. Perkütan olarak USG klavuzluğunda yapılan bir RFA işlemi

İşlem öncesinde USG’de KC sol lobda safra kesesi komşuluğunda izo-hiperekoik tümöral lezyona (ok) (A) ve RFA işlemi sırasında meydana gelen ekojen nitrojen gazına ait görünüm (B) izlenmektedir.

Ablasyonun Sonu: Jeneratör durduktan sonra ‘cool-down’ süreci uygulanır. Elektrodlar çekilir. İğne yolunun ablasyonu, kullanılan cihaza göre değişmekle birlikte

genellikle 75°C üstü sıcaklıkta yapılır. Burada amaç, tümörün ekilimine bağlı yayılımını önlemektir (127).

İşlem Sonrası: Hasta yakın takip ile birlikte 1-2 saat sonra olası komplikasyonlar açısından USG ile kontrol edilebilir. RFA sonrası takipte seçilecek görüntüleme modalitesi görüntüleme sıklığı ve süresi merkezden merkeze farklılık gösterebilmektedir. Ancak mutlaka bir kesitsel görüntüleme yöntemi ile takip gerekmektedir. Takipte genellikle BT veya MRG tercih edilmekte ve bu tetkikler mutlaka dinamik kontrastlı olarak gerçekleştirilmektedir. Son yıllarda pozitron emisyon tomografisi (PET) giderek artan bir sıklıkta RFA sonrası rezidü veya lokal tümör büyümesi saptama kullanılmaktadır. Erken dönemde çekilen BT veya MRG’de lezyon boyutu artmış olarak izlenir (119). Hipodens lezyon çevresinde kontrast madde tutan enflamatuvar bir halka görülür. Bu halkanın zamanla giderek kaybolması gereklidir. Bu nedenle işlemden 1 ay sonra çekilen BT veya MRG tedavi sonucunu değerlendirmek için en önemli yöntemlerdir. Düzgün iç kenarlı, konsantrik, simetrik ve uniform bu halkanın 6 aya kadar kaybolması beklenir (118,120)

İzlem: İlk yıl 3 aylık, sonra 6 aylık aralıklarla dinamik kontrastlı BT/MRG takibi yapılır. Tümör ve ablasyon boyutları ile birlikte kontrastlanma değerlendirilir (128). Bu arada yeni lezyon varlığı araştırılır. Takipte kontrastlı USG ve PET’de kullanılabilir. Kontrastlı USG ile de başarılı takip bildirilmiştir (129). %50 olguda tümör 1 ay içinde kaybolup hava içerikli nekroz alanı haline dönüşür. Lezyon nekroze ise zamanla küçülmesi ve kontrast tutmaması yani koagülasyonun involüsyonu gerekir (118, 120).

Lokal tümör büyümesi veya rezidü saptanırsa, hasta yeni bir RFA için tekrar değerlendirilir. Rezidü, işlemden sonraki ilk incelemede lezyonun bir kısmının kontrastlanmaya devam etmesi şeklindedir ve zaman geçirmeden tekrar RFA uygulanmalıdır. Ancak bu kontrast tutulumu işlemden sonraki ilk 1-2 ayda izlenen homojen periferik reaktif kontrast tutulumu ile karıştırılmamalıdır. Bu tip kontrast tutulumu tipik olarak orijinal lezyondan daha geniş çaplı olan nekroz alanının periferinde ince bir halka olarak izlenir. Lokal tümör büyümesi, görüntüleme bulgularıyla nekroze olduğu tespit edilen alanın kenarından ya da hemen komşuğundan yeniden tümör dokusu oluşması olup lezyon, arteriyel fazda ve nodüler tarzda kontrast tutar. Normalde işlemden sonra işlem öncesi lezyon boyutlarına göre daha büyük bir nekroz alanı oluşur. Bu alanın boyutları takip incelemelerde ya değişmez ya da giderek küçülür. Eğer lezyon takip incelemelerde belirgin kontrast tutulumu göstermese bile boyut artışı gösteriyorsa veya

lezyon konturlarında düzensizlik oluştursa lokal tümör büyümesi açısından araştırılması gerekir. Bu durumda PET ve/veya biyopsi önerilir (112,113,118-120).

Avantajları ve Dezavantajları: Karaciğerin rezeke edilemeyen primer ve metastatik tümörleri RFA ile tedavi edilebilir. Diğer lokal tedavi yöntemlerinde etkinin gözlenmesi için haftalar aylar geçmesi gerekirken, RFA sisteminde RF enerjisinin verilmesini takiben belirgin bir doku cevabı oluşmaktadır. RFA'da alkol, aşırı soğuk ve toksik kimyasallar kullanılmadığı için bu tür uygulamaların yol açabileceği komplikasyonlardan da kaçınılmış olunur. Perkütan uygulamalarda komşu organ etkilenmeleri, rezeke edilebilir hastaların RFA ile tedavisi ve gereksiz RFA uygulamaları (Peritoneal Karsinomatoziste) yanlış işlem tercihi ve uygulamaları sonrası sıkıntılı durumlara neden olabilir (112, 113).

Yan etkiler ve Komplikasyonlar: Yan etki ve komplikasyonlar ilk 6-24 saat içinde (ani gelişen), ilk bir ay içinde (erken dönem) ve daha geç dönem şeklinde 3 ayrı şekilde değerlendirilebilir (119). İşlem sonrası medikal tedaviye yanıt veren ağrı ve bulantı görülebilir. Yine işlem sonrası hafif ateş ve terleme görülebilir (postablasyon sendromu). Bu tablo 2-3 hafta sürebilir (130). Müller ve arkadaşlarının çalışmalarında, retrospektif değerlendirmede perkütan yöntemde %7.2, laparoskopik yöntemde %9.5, ve basit açık yöntemle %9.9 oranında komplikasyon rapor etmişlerdir (131). Toplam 3,937 KC tümörü olgusunda 12 ölüm (%0.3) görülmüştür. Beş olguda intestinal perforasyon, 1 olguda kolon perforasyonu, 25 olguda apse, 21 olguda peritoneal kanama, 4 olguda KC yetmezliği, 2 olguda septik şok, 1 olguda akut kolesistit ve 2 olguda diyafram hasarı saptanmıştır. Bir olguda safra kanalı striktürü ile KC yetmezliği, 1 olguda nedeni bilinmeyen ani ölüm bildirilmiştir. Sonuç olarak komplikasyon oranının %2'nin altında olduğu ve cerrahiye göre oldukça düşük olduğu belirtilmiştir (130).

İğne trasesi boyunca hemoraji ve iğnenin vasküler yapılara hasar vermesi sonucu parankimal ve intraperitoneal hemoraji görülebilmektedir. Ancak bu olasılık trakt ablasyonu ile minimuma indirilmektedir. Curley ve ark. yaptıkları çalışmada %29.8 oranında minimal hemoraji geliştiğini bildirilmişlerdir (132). Diğer bir komplikasyon ise hemobiliyadır. Hemobilia genellikle hiperbilirubinemi, melena, bazen hematemez ve anemi ile de kendini gösterebilir (131). Myoglobini, RFA sonrası nadir görülür. Diğer nadir görülen komplikasyonlar ise; kolesistit, kapsüler nekroz, intrahepatik ve subkapsüler hematom, hepatik abse, portal ven ve hepatik ven trombozu, hepatik arter ve safra yolu

yaralanmaları, böbrek yetmezliği, subfrenik abse, hemotoraks ve parietal peritona yapışıklıktır (131,133134).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2003 - Şubat 2011 tarihleri arasında primer veya metastatik karaciğer kanserleri nedeniyle kliniğimizde 85 hastaya radyofrekans ablasyon tedavisi uygulandı. Hastalarda radyofrekans ablasyon tedavi endikasyonları belirlenirken aşağıdaki kriterler kullanıldı;

1. Malign histopatolojik tanı alan veya sirotik karaciğerde 2 görüntüleme yöntemiyle hipervasküler lezyonu gösterilen, AFP düzeyi 400 ng/ml'nin üstünde olan hastalardan herhangi bir nedenle cerrahi rezeksiyona uygun olmayan ve RFA tedavisi sonrası yeterli karaciğer dokusu kalacak primer veya metastatik karaciğer kanseri olan hastalar
2. Karaciğer dışında metastatik bir odağı bulunmayan hastalar
3. Vasküler invazyonu bulunmayan hastalar
4. Sirotik olgularda child – pugh A-B grubuna dahil olan hastalar

Bu hastalardan 50'si aşağıdaki kriterler dikkate alınarak çalışma dışı bırakıldı;

1. RFA tedavisi ile birlikte diğer lokal tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması
2. Daha önce aynı lezyona herhangi bir lokal tedavi uygulanmış olması
3. Tedavi sonuçlarını değerlendirebilecek şekilde klinik ve radyolojik tüm bilgilerine ulaşılamaması
4. Takip süresinin 3 aydan daha kısa olması

Çalışmamıza 35 hasta dahil edildi ve hastaların dosya ve işlem bilgileri ile mevcut tüm görüntüleme yöntemleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait cinsiyet, yaş, takip süresi, ile hastaların sağkalımları gibi demografik veriler kaydedildi. Lezyon büyüklüğü, lezyon yerleşim yeri, lezyon sayısı, lezyonun primer ya da metastatik olduğu,

lezyonun etyolojik nedeni ve hastalarda takipte rekürrens gelişip gelişmediği gibi klinik ve radyolojik değerlendirme sonuçları da kaydedildi.

Hastaların işlem öncesi tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kanama parametreleri ve tümör marker seviyeleri elde edildi. İşlem öncesi hastanın mevcut görüntüleme tetkiklerinin hepsi değerlendirildi. Lezyon ya da lezyonların sayı, lokalizasyon ve boyutları kaydedildi. Hastaların tamamı USG ile tekrar değerlendirilerek işlemin hangi klavuz yöntemle yapılacağına karar verildi.

Hastalara ve yakınlarına yapılacak RFA tedavisi ile ilgili bilgi verildi ve bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı.

3.1. RFA TEDAVİ UYGULAMASI VE TAKİP

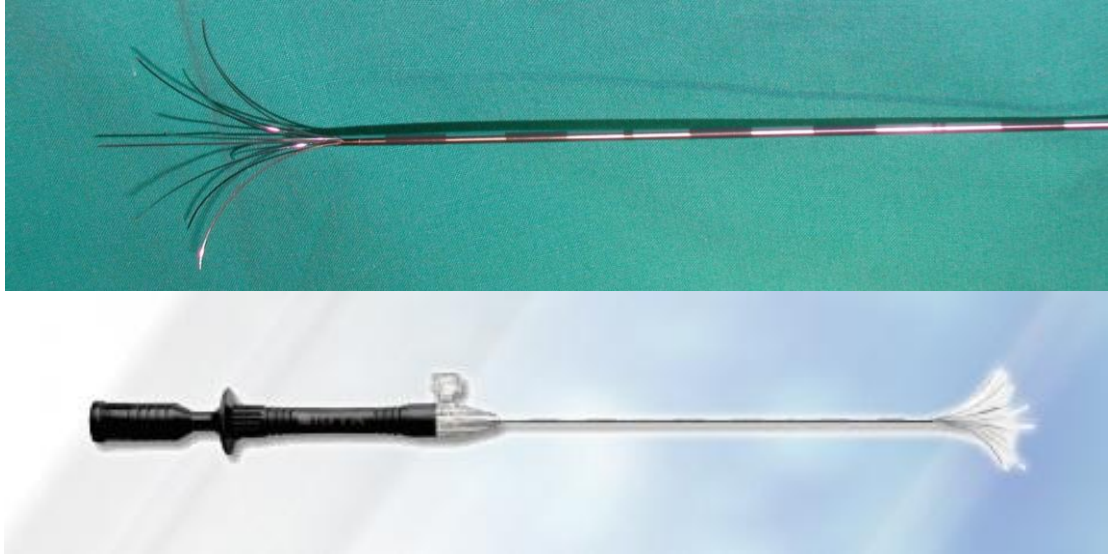
Radyofrekans ablasyon işlemlerinin tamamı, Girişimsel Radyoloji Ünitesi doktorları tarafından, 8 saatlik açlık sonrasında, rutin cerrahi sterilizasyon kurallarına uyularak, Anestezi ve Reanimasyon klinik doktorlarınca uygulanan sedasyon altında, lezyonun lokalizasyonuna göre supin ya da supin oblik pozisyonda yapıldı.

35 lezyona (%68.6) perkütan yolla, 3 lezyona ise (%5.9) intraoperatif olarak “Siemens® Acuson Antares” USG cihazı kılavuzluğunda, 13 lezyona (%25.5) ise perkütan yolla 4 dedektörlü “Siemens® Somatom Volüme Zoom BT” (Siemens®, Erlangen Almanya) cihazı ile RFA uygulandı. En kısa ve en güvenli yoldan giriş noktası belirlenerek povidin iyod ile cilt sterilize edildi. Lokal anestezi içinse %2 prilocaine (Citanest) ile cilt, cilt altı, kaslar ve peritona kademeli olarak infiltrasyon uygulandı.

Ablasyon işlemi için “RITA® StarBurst™ XL” veya “RITA® StarBurst™ Talon” (RITA Medical Systems Inc, Mountain View, CA, USA) termal ablasyon problemleri (Şekil 7 ve Şekil 9) ve RITA model 150 W jeneratör kullanıldı. Hastaların bir kısmında ise Valleylab Cool-tip™ elektrotlar (Valleylab, Burlington, MA) ve 200 W değerine kadar RF sağlayabilen jeneratör kullanıldı.

“RITA® StarBurst™ XL” probu 14 G çapında 15-25 cm uzunluğundadır ve açıldığında lezyon içinde ablasyon sağlayan 9 adet kanca şeklinde iğne elektrod içermektedir. Elektrodların 1’i kateter aksı boyunca düz olarak uzanmaktadır. Kateterin etrafında ekvator düzleminde 4 adet eğri elektrod, kateterin etrafında kuzey yarımküre düzleminde ise diğer 4 adet eğri elektrod bulunmaktadır. Bu sistemde iğnelerin açılması trokar üzerinde bulunan pistonun ileri doğru ilerletilmesiyle sağlanır. Piston distalinde yol göstermesi açısından 3,4 ve 5 cm’yi gösteren işaretler bulunmaktadır. Kateterin 0.5 cm’lik son kısmı izole değildir. İğnenin ucu lezyonun hemen öncesine getirildikten sonra elektrodlar açılarak lezyonun tamamının elektrodlarca kaplanmasına çalışılır. İğnelerin hepsi tamamen açıldığında ‘şemsiye’ görünümü ortaya çıkar (Şekil 7). Ayrıca trokar üzerinde bulunan mesafe göstergesine göre elektrodlar 1-5 cm arasında istenilen düzeyde açılmaktadır.

Bu şekilde özel tasarımı ile hedef dokuda boşluk bırakmadan küresel ve tek seansta 5 cm’lik ablasyon yapılmasına olanak sağlamaktadır.



Şekil 7. Uygulamalarımızda kullanılan RITA Starburst XL probunun tüm iğneleri açıldığında meydana gelen ‘şemsiye görünümü’

Kateterin santralinde yer alan 1 elektrod ve ekvator bölgelerindeki 4 elektrod, ablasyon süresince feed-back kontrolü sağlamak için uygulanan enerjiden sonra ablasyona uğrayan dokudan geri dönen gerçek sıcaklığı saptamayan ısı alıcılarına sahipti. Böylece ablasyon sırasında doku sıcaklığı monitorizasyonu sağlanarak işlemin kontrollü

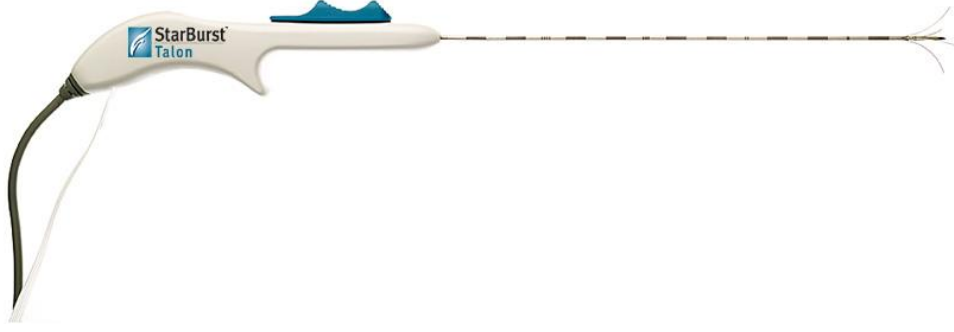
yapılabilmesi ve işlem sonrasında sıcaklık değerlerine bakılarak işlemin etkinliğinin değerlendirilmesi sağlandı.

Alternatif elektrik akımı oluşturulacağından, işlem sırasında ‘topraklama’ amaçlı hastanın her iki uyluğa pedler bağlandı (Şekil 8). Ablasyon elektrodunun ucu lezyonun içerisine uygun pozisyonda yerleştirildi. Daha sonra lezyonu bütününe kapsayacak şekilde trokar içerisinde yerleşik olan şemsiye şeklindeki iğneler açılarak işlem gerçekleştirildi.



Şekil 8. RFA uygulaması sırasında hastanın uyluğuna bağlanan pedlerin görünümü

“RITA® Starburst™ Talon” (Şekil 9) iğnesi kullanılırken kullanılan probun çapı 14 G, uzunluğu 25 cm idi. RITA Starburst Talon’da 4 aktif iğne elektrod ve aktif trokar ucu bulunmaktadır. Yine her iğne ucunda bulunan ‘thermocouple’ ile doku sıcaklığı monitorizasyonu sağlandı. “RITA Starburs Talon” ısı iletimini hızlandıran infuzyon bazlı bir uygulamadır. RFA sırasında salin infuzyonu daha az dirençle daha büyük bir güç ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Bu işlemde salin infüzyonu için pompa kullanılmaktadır (Intelli Flowpump, RITA Medical Systems, Angiodynamics Inc.). Talon iğnesinin bir önceki Starburst modelinden en büyük farkı lezyonun içerisine girildikten sonra elektrodların açılabilmesidir.



Şekil 9. Uygulamalarımızda kullanılan RITA Starburst Talon probu

Valleylab – Cool-tip™ RFA sistemi (Cool-Tip, Valleylab, Burlington, MA) bir RF jeneratörü, peristaltik pompa ve aksesuarlardan oluşur. Cool tip RF jeneratörü 200 W değerine kadar RF sağlayabilen mikroişlemci tabanlı bir jeneratördür. Cihaz impedansı, akımı, gücü ve sıcaklığı sürekli olarak takip eder. Sistem pompasında tüpü sıkıştırıp Cool tip RF elektroduna soğutulmuş sıvı (20°C'nin altındaki steril su) iten dönen rulmanlar kullanır. Cool tip RF elektrodları tek elektrod veya küme tip elektrod konfigürasyonlarında bulunur. Cool tip RF elektrodları 17-gauge çapında olup; tek elektrodlar 10-25 cm, küme tip elektrodlar ise 10-20 cm uzunluğundadır (Şekil 10). Tüm elektrodlar topraklama pedleri ile içeri ve dışarı akış tüp setlerini içerir. Küme tip elektrodlarda elektrodun yerleştirilmesini kolaylaştırmak için bir introduser bulunur.



Şekil 10. Uygulamalarımızda kullanılan Cool tip RF ablasyon sistemi

RF ablasyon probu lezyona yerleştirildi (Şekil 11). Daha sonra jeneratöre bağlanarak ablasyona başlandı. Jeneratörün bir fonksiyonu olan ‘ortalama sıcaklık’ modalitesi aracılığıyla hedef ısı 105°C olarak belirlendi. İstenilen sıcaklığa ulaşıldıktan sonra bu ısıyı sabit tutarak, erken kömürleşmeyi önlemek için güç otomatik olarak azaltıldı. Hedef ısıya ulaşıldıktan sonraki ablasyon işlemi lezyon boyutu esas alınarak oluşturulan protokollere uygun olarak yapıldı. RITA Starburst XL probu ile yapılan uygulamalarda uygulanan protokole göre 3 cm çapında bir lezyon için ablasyon süresi 5 dakikaydı. Dört cm çapında ablasyon oluşturmak içinse önce 3 cm’de 5 dakika daha sonra 4 cm’de 5 dakika ablasyon uygulandı. 5 cm çapa ulaşmak içinse önce 3 cm’de 5 dakika, sonra 4 cm’de 5 dakika ve 5 cm’de 10-15 dakika kalınarak ablasyon uygulandı. Hedeflenen alan çapı 3 cm’den küçük olanlarda tek seans 3 cm protokolü, 4 cm’den küçük olanlarda tek seans 4 cm ablasyon protokolü, 5 cm’den küçük olanlarda tek seans 5 cm ablasyon protokolü uygulandı.



Şekil 11. USG eşliğinde perkütan RFA işlemi sırasında RFA probunun lezyona yerleştirilmiş haldeki görüntüsü

Starburst Talon kullanılan hastalarda ise ablasyon protokolü; 3 cm ablasyon alanı oluşturmak için 5 dk ve 4 cm ablasyon alanı oluşturmak için 9 dakika şeklindeydi. Dokunun ısınmasına bağlı oluşan gaz artefaklarının görüntüyü etkilememesi için bu işlem sırasında önce derin bölgeler sonrasında yüzeysel bölgelerde ablasyon yapıldı.

Her hastada ulaşılması istenilen ortalama sıcaklık, kullanılan maksimum güç, süre, direnç ve ısı değerleri dokümente edildi. Ablasyon süresi sonunda güç kesildi ancak doku sıcaklığı izlenmeye devam edildi. Buna göre ablasyonun sonlandırılmasından 30 saniye sonra ölçülen ısıнын 60-70°C'nin üzerinde bulunması durumunda işleme son verildi. Ancak kontrol sıcaklığının bundan daha düşük olduğu durumlarda ise ablasyona 5 dakika ek süre verilerek devam edildi. Lezyonda yeterli düzeyde koagülasyon sağlandıktan sonra, iğne üzerinde kalan tümör hücrelerinin iğne trasesi boyunca ekilmesini engellemek ve kanama kontrolünü sağlamak için iğne çıkartılırken iğne yolu boyunca 15 W enerji kullanılarak trakt ablasyonu uygulandı. USG veya BT ile ablasyon alanı kontrol edilerek, parankim içi kanamanın olmadığı saptandı.

İşlem sonrasında yeterli ablasyonun sağlandığına, işlem sırasında ve sonrasında doku sıcaklığının monitörizasyonu, artan sıcaklık ile birlikte çözünürlüğü azalan dokularda açığa çıkan nitrojenin USG'de hiperekojen odaklar halinde görünmesiyle (Şekil 6 B) ve işlem öncesi Doppler USG'de kanlanma izlenen lezyonlarda işlem sonrasında bu bulguya rastlanılmamasıyla karar verildi.

Hastalar RFA tedavisi sonrası 1., 3., 6., 12. ve 24. aylarda kontrole çağrıldı. Takiplerde AFP ve diğer laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinin yanı sıra lokal terapötik etkinliğin belirlenmesi için üç fazlı kontrastlı dinamik karaciğer BT veya MRG tetkiki yapıldı. Kontrol tetkiki için 16 dedektörlü “Siemens® Somatom Sensation 16 BT cihazı ” veya Siemens® Magnetom Avanto, A Tim System 1.5 T MRG cihazı kullanıldı. Gerekli durumlarda USG ile de değerlendirme yapıldı.

Lezyonda total ablasyon sağlandığını saptamak için BT veya MRG görüntülerinde üç kriter göz önünde bulunduruldu;

1. Tümör etrafında ya da içinde kontrast tutulumu saptanmaması
2. Ablasyon alanı sınırlarının düzgün ve keskin olması
3. Ablasyon alanının daha önce belirlenmiş tümör boyutunu aşması.

Hastaların takiplerinde rezidü varlığı, lokal tümör büyümesi ve yeni lezyon oluşumu değerlendirildi. Rezidü varlığı ile ilgili kriter, RFA sonrası 1. ay kontrolde lezyonun ablasyona uğramamış bir kısmının olmasıydı. Lezyonda nodüler tarzda kontrast tutulumu gösteren alanın varlığı rezidü olarak kabul edildi. Lokal tümör büyümesi için ise,

ilk kontrolde tamamen nekroz gelişmiş olan ablasyon alanı veya 1cm komşuluğundaki parankimde yeniden tümöral yapının oluşması kriter olarak belirlendi. Yine takiplerde, RFA tedavisi uygulanmış hastanın KC parankiminde ablasyon alanından farklı bir yerde yeni bir tümöral yapının ortaya çıkması ise yeni lezyon oluşumu olarak değerlendirildi.

Hastalar yaşa göre 65 yaş ve altı Grup I, 65 yaş üstü ise Grup II olarak gruplandırıldı. İstatistiksel değerlendirme ve karşılaştırma yapılabilmesi için, etyolojisine göre metastatik ve primer lezyonlu hastalar, lezyon sayılarına göre ise de soliter (tek) ve multipl (birden çok) lezyonlu hastalar olarak gruplandırma yapıldı. Hastaların lezyonları ile ilgili bir diğer gruplandırma lezyon büyüklüğüne göre yapıldı. Lezyon büyüklüğü 25 mm ve altında olanlar Grup A, 26 mm ile 40 mm arasında olanlar Grup B, 41 mm ve üstü lezyonlar ise Grup C olarak gruplandırıldı. Lokal tümör büyümesi ve yeni lezyon oluşumu olan hastaların sağkalımları ile olmayan hastaların sağkalımları karşılaştırılarak değerlendirildi.

Hastaların takiplerinde lokal tümör büyümesine; yaşın, cinsiyet dağılımının, lezyonun tipinin, sayısının, yerleşiminin ve büyüklüğünün, RFA'nın ne ile yapıldığının, child-pugh evresinin etkisinin olup olmadığı değerlendirildi.

Hastaların takiplerinde yeni lezyon oluşumuna; lezyonun tipinin, sayısının ve büyüklüğünün, yaşın, cinsiyet dağılımının, RFA'nın ne ile yapıldığının, child-pugh evresinin etkisinin olup olmadığı değerlendirildi.

Hastaların takiplerinde genel sağkalım süreleri saptandı. Sağkalıma; lokal tümör büyümesi ya da yeni lezyon gelişiminin etkisinin olup olmadığının yanısıra yaşın, cinsiyet dağılımının, child-pugh evresinin, RFA'nın ne ile yapıldığının, lezyonun tipinin, sayısının, yerleşiminin ve büyüklüğünün ilişkisinin olup olmadığında istatistiksel olarak değerlendirildi.

Hastaların sağ kalımları ve hastalarda yeni lezyon oluşumu ile hastalara ve lezyona ait değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi, Kaplan-Meier yaşam analizi ve Log-Rank testi ile değerlendirildi. Yine 35 hastanın 51 tümöral lezyonu ile lokal tümör büyümesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ki-kare testi, Kaplan-Meier yaşam analizi ve Log-Rank testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Primer ve metastatik karaciğer kanseri nedeniyle 35 hastanın ilk uygulamada toplam 51 lezyonuna RFA tedavisi uygulandı. Bu hastaların 22'si erkek hasta (%62.9), 13'ü (%37.1) ise kadın hastaydı. Hastaların yaş dağılımı 42 ile 87 yaş arasında değişmekte ve ortalama yaş 69.6 ± 12.09 idi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı ise grup I'de (≤ 65 yaş) 14 hasta (%40) ve grup II'de 21 hasta (%60) hasta şeklindeydi.

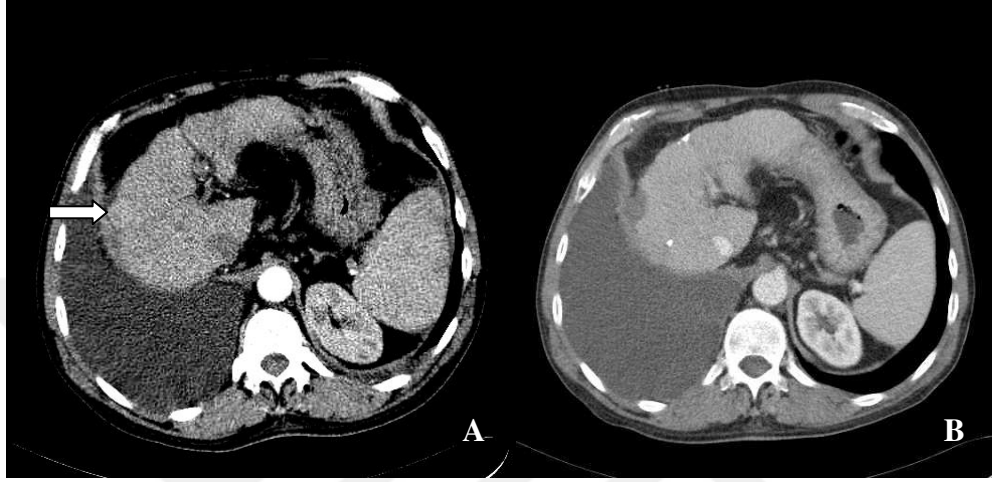
Otuzbeş hastanın 16'sında (%45.7) primer karaciğer kanseri, 19'unda (%54.3) ise metastatik karaciğer kanseri mevcuttu. Toplam 51 lezyonunun 19'u (%37.3) primer, 32'si (%62.7) ise metastatik lezyondu.

Primer karaciğer kanseri nedeniyle RFA tedavisi uygulanan 16 hastanın; 11'inde (%68.8) sirozun etyolojik nedeni HBV, 3'ünde HCV (%18.8), 2'sinde ise (%12.4) kriptojenik olarak saptandı. Yine primer lezyon görülen hastaların 11'i (%68.8) Child-Pugh evrelemesine göre evre A, 5 (%31.2) hasta ise evre B idi. Metastatik karaciğer kanserlerinin primer nedeni; 12 hastada (%63.1) kolorektal kanser, 3 hastada (%15.8) pankreas kanseri, 2 hastada (%10.5) meme kanseri, 1 hastada (%5.3) mide kanseri ve 1 (%5.3) hastada ise malign melanom idi. Karaciğerin loblarına göre 51 tümöral lezyonunun dağılımı; sol lobda 10 (%19.6) lezyon, sağ lobda ise 41 (%80.4) lezyon şeklindeydi.

Hastaların lezyon büyüklükleri 5.0 mm ile 72 mm arasında değişmekteydi. Otuzbeş hastanın 51 lezyonunun ortalama lezyon büyüklüğü 23.65 ± 13.88 mm olarak bulundu. Hastaların lezyon büyüklüğüne göre yapılan gruplandırmada; grup A'da 33 (%64.7) lezyon, grup B'de 10 (%19.6) lezyon, grup C'de ise 8 (%15.7) lezyon vardı. Tekli lezyonu olan hasta sayısı 22 (%62.9) iken, birden çok lezyonu olan hasta sayısı 13 (%37.1) idi. Birden çok lezyonu olan 13 hasta içerisinde 2 lezyonu olan 11 (%84.62) hasta, 3 lezyonu olan 1 (%7.69) hasta ve 4 lezyonu olan 1 (%7.69) hasta vardı.

Hastaların takip süreleri 4 ay ile 48 ay arasında değişmekte ve ortalama takip süresi 16.17 ± 9.99 ay idi. RFA tedavisi sonrası takip sırasında sadece tek bir hastanın bir lezyonunda (%1.9) tedavi edilen alanda rezidü saptandı. Takiplerde 50 lezyonda (%98) total ablasyon sağlandı (Şekil 12, 13 ve 14). Lokal tümör büyümesi ise sekiz hastanın 9

lezyonunda (%17.6) gelişti. Bu hastaların takiplerinde 1 lezyona TAKE, 1 lezyona PEE ve 5 lezyona ise tekrar RFA tedavisi uygulandı. İki hastaya ise yeni lezyonlarının da bulunması nedeniyle sistemik kemoterapi uygulandı. Yirmi iki hastada (%62.85) ise farklı bir karaciğer bölgesinde yeni lezyon saptandı. Bu hastaların tedavisi için, 10 hastaya TAKE, geri kalanına ise sistemik kemoterapi tercih edildi.



Şekil 12. 56 yaşında kadın hastanın KC'deki lezyonuna RFA tedavisiyle total ablasyon sağlanmış

Hastanın RFA işlemi öncesi abdominal BT incelemesinde KC sağ lobda kapsül altı yerleşimli kontrastlanan lezyonu izlenmekte (ok), ayrıca sağda plevral mesafede belirgin plevral efüzyon mevcut (A). Hastanın RFA işlemi sonrası 3. ayda çekilen kontrol abdominal BT incelemesinde (B) RFA kavitesine ait görünüm izlenmekte.



Şekil 13. 69 yaşında erkek hastanın KC'deki lezyonuna RFA tedavisiyle total ablasyon sağlanmış.

Hastanın abdominal BT incelemesinde KC sağ lobda vena cava inferior komşuluğunda lezyonu izlenmekte (A) hastanın RFA tedavisi sonrası 1. ay (B) ve takiplerinde 6. ayda (C) ve 12. ayda (D) çekilen abdominal BT incelemelerinde RFA kavitesinin giderek küçüldüğü izlenmekte.



Şekil 14. 64 yaşında erkek hastanın KC'deki metastatik lezyonuna RFA tedavisi ile total ablasyon sağlanmış.

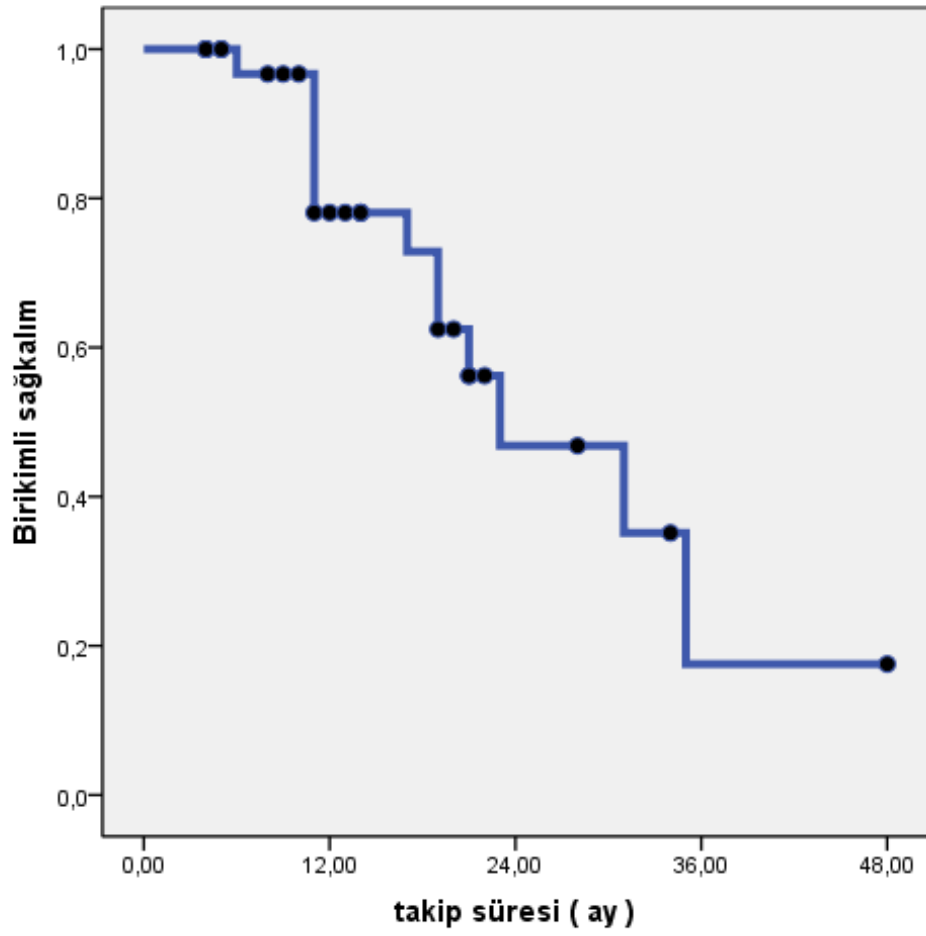
Hastanın abdominal BT incelemesinde KC sağ lob anteriorda metastatik lezyonu izlenmekte (A) hastanın RFA tedavisi sonrası takiblerinde 1. ayda (B) 6. ayda (C) ve 12. ayda (D) çekilen kontrol abdominal tomografi incelemelerinde RFA kavitesinin giderek küçüldüğü izlenmekte.

4.1. SAĞKALIM

Çalışmanın yapıldığı tarihler arasında hastaların 13'ü (%37.1) ex olmuştu, 22'si (%62.9) ise hayattaydı. Hastaların 3., 6., 12., 24. ve 36. aylara göre genel sağkalım değerleri Tablo 7'de ve genel sağ kalım grafiği ise Şekil 15'de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların takipte genel sağkalım oranları

	%					Medyan sağ kalım (ay)
Aylar	3. ay	6. ay	12. ay	24. ay	36.ay	23.00 ± 5.94
Oranlar	100	96.7	78.1	46.8	17.6	



Şekil 15. Hastaların takiplerinde sağkalım oranlarının grafiği

Primer tümöral lezyonu olan hastalar içerisinde etyolojik nedeni hepatit B olan 11 hastanın tamamı son kontrollerinde halen yaşıyordu ve bu hastaların 5'inde (%45.5) yeni lezyon ortaya çıkmıştı. Hepatit C olan 3 hastanın takiplerinde tamamında yeni lezyon saptanmış ve yine hastaların tamamının ex olmaları nedeniyle takipleri sonlandırılmıştı. Kriptojenik siroz nedeniyle primer KC tümörü olan 2 hastadan biride yine takipte ex oldu.

Hastaların sağkalımlarına ve sağkalım sürelerine etki edebileceği düşünülen değişkenlerin değerlendirilmesi ile elde edilen istatistiksel sonuçlar Tablo 8’ de verilmiştir.

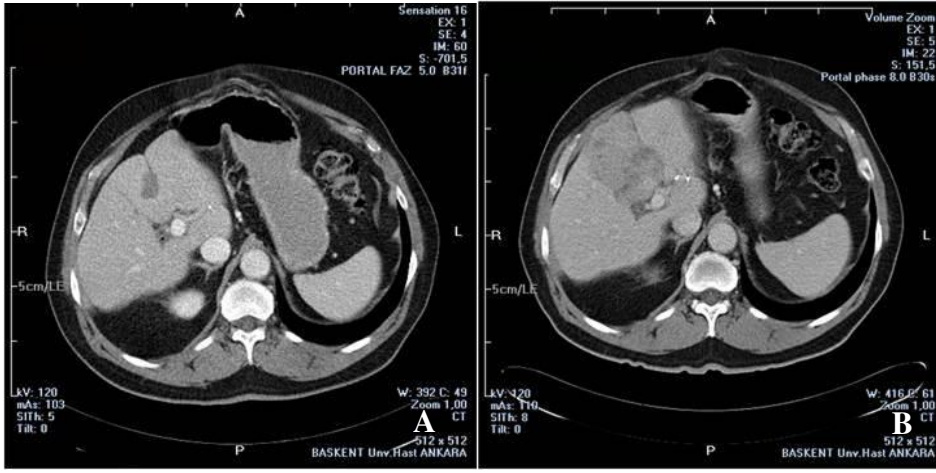
Tablo 8. Sağkalıma etki edebilecek değişkenlere göre hastaların sağ kalımlarının değerlendirilmesi

Değişkenler		Sağ kalım					Sağ kalım süresi (ay)		
		Yaşıyor		Ex		p	Medyan ±SH		p
		Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%				
Yaş	≤ 65	12	85,7	2	14,3	<0,05	23,0	4,45	>0,05
	> 65	10	47,6	11	52,4		21,0	7,62	
Cinsiyet	K	8	61,5	5	38,5	>0,05	31,0	14,82	>0,05
	E	14	63,6	8	36,4		21,0	2,31	
Tümör tipi	Primer	12	75,0	4	25,0	>0,05	31,0	6,14	>0,05
	Metastaz	10	52,6	9	47,4		24,8	2,8	
Child-Pugh evre	A	9	81,8	2	18,2	>0,05	17,7	1,4	>0,05
	B	3	60,0	2	40,0		27,9	9,1	
Lezyon sayısı	Tek	14	63,6	8	36,4	>0,05	23,0	2,06	>0,05
	Çoklu	8	61,5	5	38,5		31,0	11,45	
Lezyon büyüklüğü	A	14	70,0	6	30,0	>0,05	31,0	9,1	>0,05
	B	3	42,9	4	57,1		24,0	5,6	
	C	5	62,5	3	37,5		27,8	5,9	
RF ne ile yapıldı	USG	15	57,7	11	42,3	>0,05	23,0	4,3	>0,05
	BT	4	66,7	2	33,3		21,0	3,2	
	Cerrahi	3	100	0	0		21,0	3,2	
Lob dağılım	Sağ	18	62,1	11	37,9	>0,05	23,7	2,5	>0,05
	Sol	4	66,7	2	33,3		32,3	8,3	
Lokal tümör büyümesi	Yok	20	74,1	7	25,9	<0,05	35,0	7,5	<0,05
	Var	2	25,0	6	75,0		19,0	2,5	
Yeni lezyon oluşumu	Yok	12	92,3	1	7,7	< 0,01	35,0	0,0	<0,05
	Var	10	45,5	12	54,5		19,0	5,9	

4.2. LOKAL TUMÖR BÜYÜMESİ

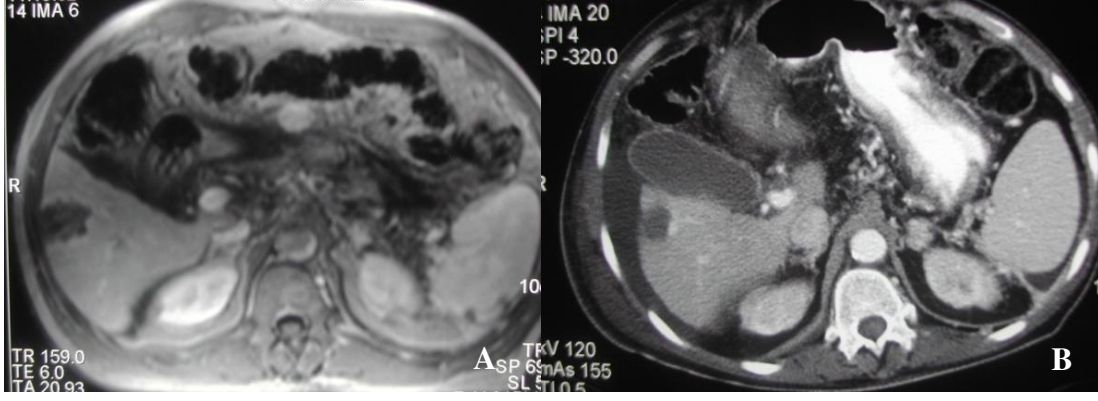
Takipte 35 hastanın 8'inde (%22.9), 51 lezyonun da 9'unda (%17.6) lokal tümör büyümesi saptandı (Şekil 16 ve 17). Ortalama lokal tümör büyüme süresi 9.67 ± 6.42 aydı.

Sol lob yerleşimli 10 tümöral lezyonun 3'ünde (%30) lokal tümör büyümesi olurken, sağ lobdaki 41 tümöral lezyonunun 6'sında (%14.6) tümöral büyüme saptandı. Hastaların 51 tümöral lezyonunun segmentlere göre dağılımı ve bu lezyonlarda lokal tümör büyümesi Tablo 9'da verilmiştir. Hastaların lezyonlarının takiplerinde lokal tümör büyümesi ile ilgili olasılıkları gösteren değerler ise Şekil 18 ve Tablo 10'da verilmiştir.



Şekil 16. 62 yaşında erkek hastanın KC'deki lezyonunda RFA sonrası takiplerde ortaya çıkan lokal tümör büyümesi.

Hastanın abdominal BT incelemesinde tespit edilemeyen ancak abdominal USG incelemesinde saptanan sol lob medial segment yerleşimli 2 cm çapındaki lezyonun RFA tedavisi sonrası abdominal BT incelemesinde ablasyon kavitesinin görünümü (A) hastanın 3 ay sonra çekilen abdominal BT incelemesinde (B) ablasyon kavitesinin büyüdüğü, sınırlarının düzensizleştiği izlenmekte.

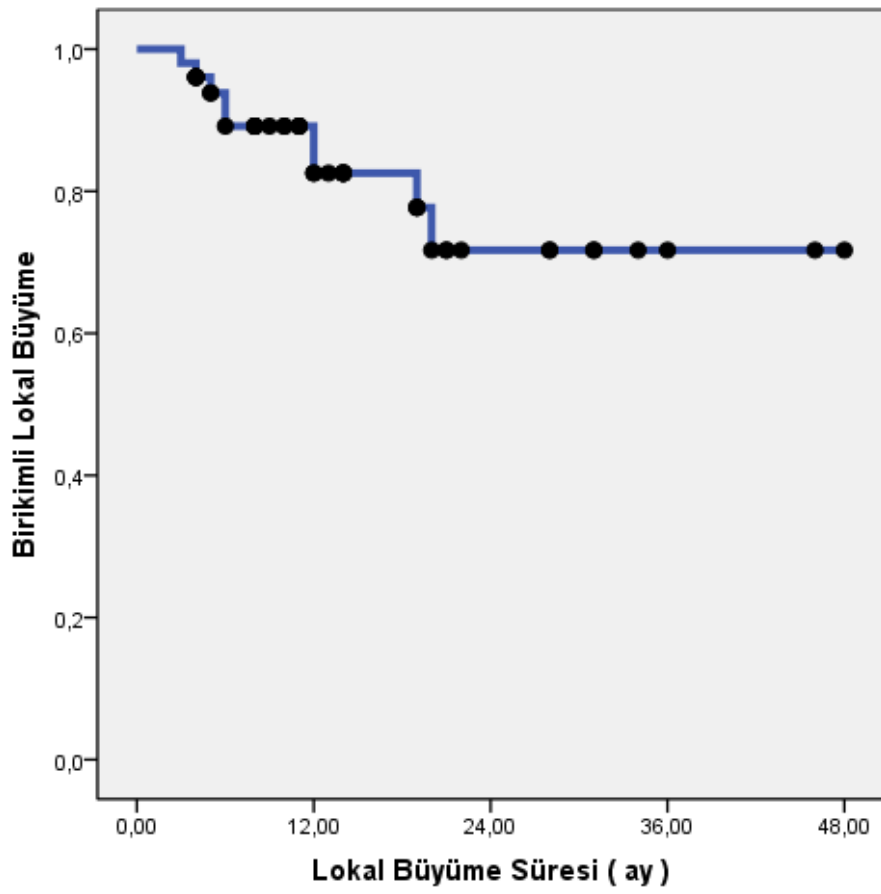


Şekil 17. 73 yaşında erkek hastanın KC'deki lezyonunda RFA sonrası takiplerde lokal tümör büyümesi

Hastanın RFA işlemi sonrası 1. ay abdominal MRG görüntüsünde KC sağ lobda RFA kavitesine ait görünüm (A). Hastanın takiplerinde 3. ayda çekilen kontrol abdominal BT incelemesinde RFA kavitesi küçülmekle birlikte kavitenin medialinde lokal tümör büyümesini düşündüren kontrast tutulumu izlenmektedir (B). Bu lezyona tekrar RFA işlemi uygulandı.

Tablo 9. Lezyonların segmentlere göre dağılımı ve segmentlerdeki lokal tümör büyümesi dağılımı

Segment dağılımı	Lokal tümör büyümesi				Toplam	
	Yok		Var			
	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%
2	0	0	2	100	2	3.9
3	1	100	0	0	1	2.0
4	6	85.7	1	14.3	7	13.7
5	8	88.9	1	11.1	9	17.6
6	14	77.8	4	22.2	18	35.3
7	5	100	0	0	5	9.8
8	8	88.9	1	11.1	9	17.6
Toplam	42	82.4	9	17.6	51	100



Şekil 18. Hastaların takiplerinde lokal tümör büyüme saptanmama olasılıklarını gösteren grafik

Tablo 10. Hastaların takipte lokal tümör büyümesi saptanmama olasılıkları

	%				Medyan lokal büyüme (ay)
Aylar	3. ay	6. ay	12. ay	24. ay	37.87 ± 3.03
Olasılık	98	93.8	82.5	71.7	

Hastaların var olan ve RFA tedavisi uygulanan tümöral lezyonlarında, lokal tümör büyümesi ile ilgili yapılan değerlendirmede, hastalarda lokal tümör büyümesine etki edebilecek faktörler ve bu faktörlerle ilişkili olarak lokal tümör büyümesi görülme süresi Tablo 11’de verilmiştir.

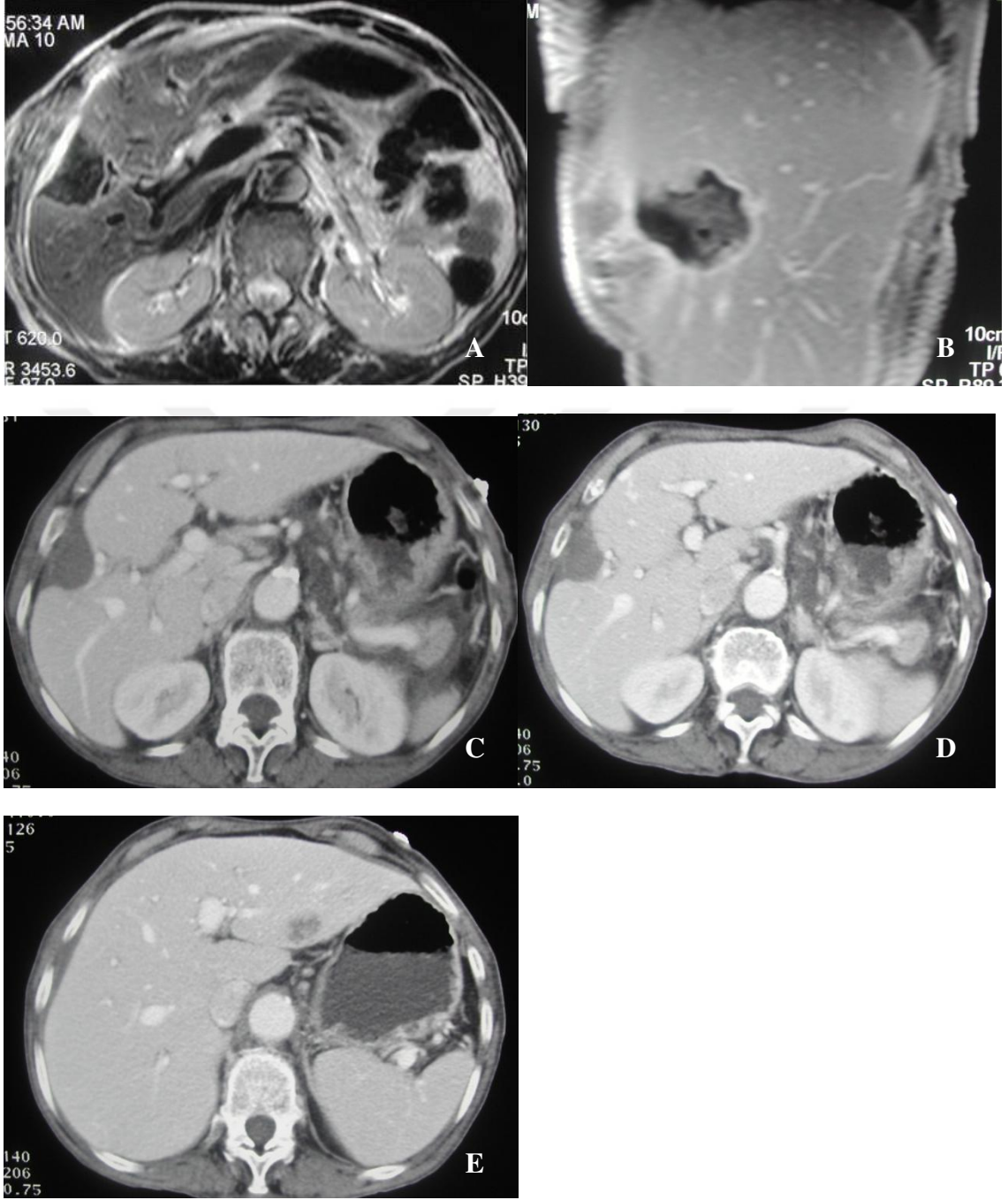
Tablo 11. Lokal tümör büyümesine etki edebilecek değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler		Lokal tümör büyümesi				Lokal tümör büyüme süresi (ay)			
		Yok		Var		p	Medyan $\pm$ SH		p
		Lezyon sayısı	%	Lezyon sayısı	%				
Yaş	≤ 65	12	85,7	2	14,3	>0,05	23,7	2,7	>0,05
	> 65	15	71,4	6	28,6		34,3	4,6	
Cinsiyet	K	11	84,6	2	15,4	>0,05	29,5	2,9	>0,05
	E	16	72,7	6	27,3		33,7	4,8	
Tümör tipi	Primer	15	78,9	4	21,1	> 0.05	36.06	5.18	>0.05
	Metastaz	27	84.4	5	15.6		30.31	2.23	
Child-Pugh evre	A	9	81,8	2	18,2	>0,05	15,3	2,7	>0,05
	B	3	60,0	2	40,0		30,6	9,5	
Lezyon sayısı	Tek	17	77,3	5	22,7	>0,05	27,0	3,5	>0,05
	Çoklu	10	76,9	3	23,1		37,3	5,3	
Lezyon büyüklüğü	A	28	84.8	5	15.2	> 0.05	36.80	3.68	0.056
	B	9	90.0	1	10.0		32.56	3.25	
	C	5	62.5	3	37.5		27.88	8.88	
RF ne ile yapıldı	USG	31	88,6	4	11,4	>0,05	31.92	1.91	>0.05
	BT	9	69,2	4	30,8		27.59	6.74	
	Cerrahi	2	66,7	1	33,3		33.50	10.25	
Lob dağılım	Sağ	35	85.4	6	14.6	> 0.05	30,3	2,1	>0,05
	Sol	7	70.0	3	30.0		33,9	6,6	

4.3. YENİ LEZYON OLUŞUMU

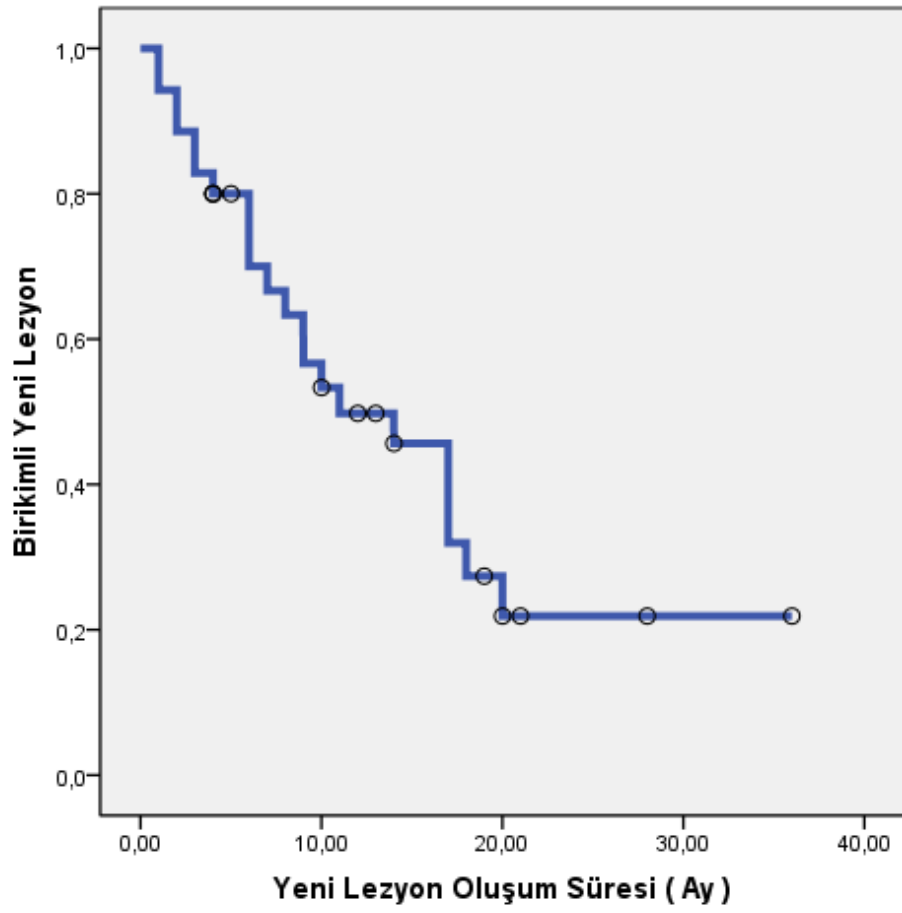
Tüm hastaların yeni lezyon oluşumu ile ilgili yapılan değerlendirmesinde, 35 hastanın takiplerinde 22 (%.62.85) hastada yeni lezyon oluştuğu saptandı (Şekil 19). Yeni lezyon oluşan hastaların, yeni lezyon oluşum süreleri ortalama 11.0 ± 2.9 aydı. Hastaların yeni lezyon oluşum süreleri ile birikimli lezyon dağılımlarını gösteren grafik değerlendirme Şekil 20’de verilmiştir. Değerlendirmeye alınan farklı değişkenlere bağlı yeni lezyon görülme ve yeni lezyon oluşum süreleri ile ilgili veriler ve istatistiksel

değerlendirme Tablo 12’de verilmiştir. Tablo 13’de ise yeni lezyon oluşumuna etki eden faktörlerle ilgili değerlendirme sonuçları verilmiştir.



Şekil 19. 57 yaşında kadın hasta kolon kanserinin KC metastazı ve RFA sonrası takiplerinde KC’deki yeni metastatik lezyon gelişimi

Hastanın RFA işlemi sonrası 1. ayda KC sağ lobunda RFA kavitesini gösteren aksiyel (A) ve koronal (B) abdominal MRG görüntüleri. Hastanın takiplerinde 3. ay (C) ve 6. ayda (D) çekilen abdominal BT görüntülerinde RFA kavitesinin küçüldüğü izleniyor. Ancak Hastanın 12. ayda çekilen abdominal BT incelemesinde KC sol lobda yeni metastatik lezyonunun geliştiği izlenmekte (E).



Şekil 20. Hastaların yeni lezyon oluşum sürelerine göre birikimli yeni lezyon dağılım grafiği.

Tablo 12. Hastaların takipte yeni lezyon görülmeme olasılıkları

	%				Medyan yeni lezyon oluşum süresi (ay)
Aylar	3. ay	6. ay	12. ay	24. ay	11,0±2,9
Olasılık	88,6	70,0	49,8	21,9	

Tablo 13. Farklı değişkenlere bağlı yeni lezyon görülmesi ve yeni lezyon oluşum süreleri ile ilgili veriler ve istatistiksel değerlendirmesi

Değişkenler		Yeni lezyon				Yeni lezyon oluşum süresi (ay)			
		Yok		Var		p	Medyan ±SH		p
		Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%				
Yaş	≤ 65	9	64.3	5	35.7	< 0.01	18.58	3.08	0.052
	> 65	4	19.0	17	81.0		11.93	2.31	
Cinsiyet	K	3	23.1	10	76.9	> 0.05	9.00	3.93	>0.05
	E	10	45.5	12	54.5		17.00	3.86	
Tümör tipi	Primer	7	43.8	9	56.3	> 0.05	10.00	2.48	>0.05
	Metastaz	6	31.6	13	68.4		17.00	4.49	
Child-Pugh evre	A	7	63.6	4	36.4	< 0.05	12.61	2.61	>0.05
	B	0	0	5	100		9.20	2.46	
Lezyon sayısı	Tek	10	45.5	12	54.5	> 0.05	11.0	6.40	>0.05
	Çoklu	3	23.1	10	76.9		14.0	3.97	
Lezyon büyüklüğü	A	6	30.0	14	70.0	> 0.05	11.0	3.04	>0.05
	B	3	42.9	4	57.1		8.0	1.31	
	C	4	50.0	4	50.0		17.0	10.30	
RF ne ile yapıldı	USG	11	42.3	15	57.7	> 0.05	17.0	3.34	>0.05
	BT	2	33.3	4	66.7		9.0	3.19	
	Cerrahi	0	0	3	100		3.0	081	

4.4. REZİDÜ GELİŞİMİ VE KOMPLİKASYONLAR

Hastalarımızdan 78 yaşında erkek hasta kolon kanserinin karaciğer metastazı nedeniyle takip edilmekteydi. Hastanın karaciğer sağ lobda, segment 6 yerleşimli 72 mm çapında tek bir metastatik lezyonu mevcuttu. Hastaya perkütan yolla dört farklı lokalizasyondan girilerek radyofrekans ablasyon işlemi uygulandı. Hastanın işlem sonrası 1. ayda çekilen kontrastlı BT incelemesinde ablasyon uygulanan lezyonun anteriorunda yaklaşık 12 mm çapında rezidü ile uyumlu olarak değerlendirilen kontrast tutulumu izlendi. Ancak bu incelemede çok sayıda yeni lezyonun tespit edilmesi üzerine tekrar RFA uygulanmadı. Hastanın eski ve yeni gelişen lezyonlarına transarteriyel kemoembolizasyon işlemi uygulandı. Bu işlem sonrasında hastanın takiplerinde genel durumunun kötüleşmesi

ve hastanın herhangi başka bir invaziv girişime uygun olmaması nedeniyle medikal tedavi (kemoterapi) uygulanarak hasta takibe alındı. Ancak hasta takibinin yirmi birinci ayında kemoterapi komplikasyonları ve kardiyovasküler yetmezliğe bağlı olarak hasta ex oldu.

RF ablasyon işlemi sonrası iki hastada tedavi sonrası 1. ayda çekilen kontrol abdominal BT incelemelerinde erken dönem komplikasyon olarak intraperitoneal minimal hemoraji geliştiği saptandı. Bu hastaların takiplerinde daha sonra çekilen kontrol abdominal BT incelemelerinde ise intraperitoneal hemorajilerin spontan olarak rezorbe olduğu görüldü. İşlem sonrası bir hastada kolesistit ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları saptandı. Bu hastanın işlem sonrası abdominal USG incelemesinde safra kesesi duvar kalınlığında ve kese boyutlarında artış izlendi. Hastaya klinik ile ilgili medikal tedavi uygulanması sonrasında takiplerinde çekilen kontrol abdominal BT incelemelerinde radyolojik düzelme ve eş zamanlı olarak klinik bulgularda gerileme ortaya çıktı.

5. TARTIŞMA

Primer KC kanseri, en sık görülen kanserler arasında olup yılda 1 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (135). ABD’de her yıl tanı anında %25 oranında metastatik olan ve takipte çoğu karaciğerde olmak üzere %25-50 oranında metastaz geliştiren 140.000 yeni kolorektal kanser tanısı konmaktadır (136). Metastatik KC tümör sıklığı ile ilgili ülkemizde herhangi bir değerlendirme yapma şansı yok iken, primer KC kanseri sıklığı ile ilgili Sağlık Bakanlığı tarafından 2003 yılında bildirilen 0.83/100000 değeri önemli bir veri kaynağıdır. Ülkemizde tanı almış primer ve metastatik KC kanserlerinin sıklığının günlük pratiğimizde artmış olarak görülüyor olmasının nedenlerinden biride, kullanım sıklığı artmış ve teknolojisi gelişmiş radyolojik değerlendirmelerdir. Bu teknolojik gelişmeler aynı zamanda girişimsel radyoloji alanında da ilerlemeyi beraberinde getirmiş ve lokal lezyon kontrolünü sağlayan tedavi seçeneklerinin günümüzde kullanım sıklığını da arttırmıştır. RFA tedavisi de KC kanserinde lokal tümör tedavi seçeneklerinden bir tanesidir. Aslında halen daha, cerrahi rezeksiyon karaciğerin primer ve sekonder malign lezyonlarının tek potansiyel küratif tedavi seçeneğidir (120). Ancak, hastalığın mikrometastatik ve multifokal doğası ve HSK’lu hastaların bozulmuş KC fonksiyonları cerrahi tedaviyi her hastada mümkün kılmamaktadır. Hepatosellüler karsinomlu hastaların %13-35’inde ve karaciğer metastazı olan kolorektal karsinomlu hastaların %10-20’sinde cerrahi uygulanması mümkün olabilmektedir (137,138).

RF ablasyon, özellikle diğer lokal ablasyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında; daha ucuz ve kolay uygulanabilir olması, komplikasyon riskinin az olması, tek seansta daha fazla termal hasar oluşturması gibi avantajları nedeniyle son yıllarda karaciğer tümörlerinin lokal kontrolünde daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Ablasyonun büyüklüğünün ve şiddetinin önceden belirlenebilir ve işlem sırasında kontrol edilebilir olması, RF ablasyonun, perkütan alkol enjeksiyonu gibi diğer ablasyon yöntemlerine göre en belirgin avantajıdır (112, 113). Literatürde RFA tedavisini diğer lokal ablasyon yöntemleriyle karşılaştıran pek çok yayın bulunmaktadır (124,139-143).

Lencioni ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, HSK'ların tedavisinde RFA'nın etkinliğini perkütan etanol enjeksiyonu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, bir yıllık ve iki yıllık takip sürecinde sırasıyla RFA grubunda %98 ve %96, PEE grubunda %83 ve %62 sağkalım oranları saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak RFA'nın PEE'ye üstün olduğu vurgulanmıştır (143). Livraghi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 3 cm'den küçük lezyonu olan 86 hepatosellüler kanser hastası değerlendirilmiştir. Hastaların 42 tanesine RFA, 44 tanesine PEE uygulanmıştır. RFA ile tedavi edilen lezyonların %90'ında total nekroz sağlanırken, PEE ile tedavi edilen lezyonların ancak %80'inde total nekroz izlenmiştir. Üstelik total nekroza ulaşmak için RFA ile her bir lezyon için ortalama 1.2 işlem gerçekleştirilirken, PEE ile her bir lezyon için ortalama 4.8 işlem gerçekleştirilmiştir. Bunun en önemli nedeninin alkolün lezyon içinde, özellikle intratümöral septa varlığında, homojen olarak yayılamaması olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada da RFA'nın HSK tedavisinde etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmektedir (124). Orlando ve arkadaşları, RFA ile PEE tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı beş farklı randomize kontrollü çalışmanın metaanaliz sonuçlarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada genel sağkalım oranları yönünden, RFA tedavi sonuçlarının PEE'den üstün olduğu ve RFA tedavisinin lokal tümör büyümesi ile ilgili de daha düşük risk taşıdığı bildirilmiştir (139).

Literatürde erken evre ve 2 cm'den küçük HSK'lı hastalarda önce RFA uygulanıp sonrasında gerekli vakalarda hepatik cerrahi rezeksiyonun yapılması ile direkt cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların tedavi sonuçlarının birbirine yakın olduğunu bildiren ve hepatik rezeksiyon sonrası rekürrens olan hastalarda RFA tedavisinin uygulanabileceğini bildiren çalışmalar vardır (140,144). Bunların yanı sıra HSK'ların tedavisinde potansiyel küratif yöntem olarak bilinen hepatik rezeksiyon ile RFA tedavisinin randomize kontrollü olarak karşılaştırıldığı Chen ve arkadaşlarının çalışmasında 5 cm'den küçük tek lezyonlar için 1. ve 4. yıl sağkalım oranları arasında istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir (141). Bu çalışma dışında diğer pek çok genellikle retrospektif olan çalışmalarda ise hepatik rezeksiyon ile elde edilen tedavi sonuçlarının genellikle RFA sonuçlarından üstün olduğu bildirilmektedir (142, 145). Hepatik rezeksiyon ile elde edilen sonuçlara benzer başarılı sağkalım sonuçlarının elde edilebilmesi için kombine tedavi yöntemlerini öneren çalışmalar vardır (146,147). Kombine tedavi önerilmesi ile ilgili tümör lezyon büyüklüğünün de belirleyici olduğu bu çalışmalardan, Yamakado ve arkadaşlarının

çalışmasında RFA ve kemoembolizasyon tedavi kombinasyonları ile elde edilen sağkalım sonuçlarının, hepatik rezeksiyon sonuçlarına benzer olduğu bildirilmiştir (146).

Radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisi ile ilgili gün geçtikçe artan sıklıkta bildirilen çalışmalar; KC kanseri nedeniyle ve diğer benzer endikasyon profiliyle uygulanabilen alternatifleri arasında RFA tedavisini daha da popüler hale getirmiştir. Burada RFA tedavisi uygulanan hasta grubunu iyi değerlendirmek gereklidir. RFA tedavisi hem primer hem de metastatik KC kanseri olan hasta grubu için kullanılabilir bir tedavi seçeneğidir. Bizim çalışmamızda da sonuçlarını değerlendirdiğimiz hastalarımız arasında hem primer hem de metastatik lezyonlu hastalar mevcuttu. Tüm hastaların 51 lezyonunun 19'u (%37.3) primer, 32'si (%62.7) ise metastatik lezyondu. Literatürde, sadece primer KC kanserli veya metastatik KC kanserli hastaların sonuçlarını bildiren çalışmalar olduğu gibi, her iki hasta popülasyonunun sonuçlarını bir arada bildiren çalışmalar da vardır (148). Bu çalışmalarda HSK'lu hastalarda sağkalım oranları 1. yıl için %80 ile %100 arasında, 2. yıl içinse %63 ile 98 arasında farklı oranlarda bildirilmektedir. Metastatik lezyonlar içinse sağkalım oranları 1.yıl için %90 ile %98 arasında, 2. yıl içinse %60 ile 70 arasında farklı oranlardadır (148). Bu değişik çalışmalarda, geniş bir aralıkta farklı sağkalım oranlarının bildirilmesinin nedeni muhtemelen tedavi uygulanan hastalara ait yaş dağılımı ve yeni lezyon oluşumu ile ilgili farklılıklar olabilir. Çalışmamızda 65 yaş altı ve üstü olarak 2 farklı grupta değerlendirdiğimiz hastalarda iki farklı yaş grubu arasında sağkalım ile ilgili istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. 65 yaş üstü hasta grubunda %52.4 hasta takipte ex olmuş iken, 65 yaş ve altında bu oran %14.3 olarak hesaplanmıştır.

Literatürde genel olarak metastatik lezyonların, HSK'ya göre sağkalım oranları daha düşük olarak bildirilmektedir (148). Chen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada metastatik KC lezyonlarında sağkalımın, hepatosellüler kanser tedavi sağkalım oranlarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (149). Bizim çalışmamızda da, primer KC kanseri nedeniyle RFA tedavisi uyguladığımız hastalarda %75 oranında sağkalım saptanmış, metastatik grupta ise bu oran %52.6 olarak bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiksel anlamlı olmamasının nedeni; Chen ve arkadaşlarına göre çok daha az sayıda hasta sayısı ile bu çalışmayı yapmış olmamız olabilir. HSK ve metastatik grup arasındaki tedavi sonuç farkının nedeni, HSK'da tümörün kapsülle sınırlı olması, metastatik tümöral lezyonların ise kapsül yapıya sahip olmaması olabilir. RFA tedavisi uygulanan HSK'lı hastalarda, kapsül ve varsa çevre sirotik doku ısı

izolasyonu yaparak fırın etkisi yaratır ve daha başarılı RFA tedavi sonuçları alınabilir (119).

221 hastada yapılan bir çalışmada HSK için etyolojik faktörler incelendiğinde; hepatit B'li hastalar %44.4, Hepatit C'li hastalar %21.3, Hepatit B ve C'li hastalar %5, hastaların geri kalanı ise kriptojenik sirozun da dahil olduğu grup şeklinde bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise primer KC tümörü olan hastalar arasında etyolojik neden olarak hepatit B olanlar %68.8 ve hepatit C olanlar %18.8 olarak dağılım göstermekteydi. Primer lezyon görülen bu hastaların 11'i (%68.8) Child-Pugh evrelemesine göre evre A, 5 (%31.2) hasta ise evre B idi. Yine, primer KC lezyonu olan hastaların değerlendirildiği çalışmalarda; RFA tedavisi uygulanabilen hastaların Child-Pugh evre A ve B olmasının sağkalım üzerine etkisi bildirilmiştir. Lencioni ve arkadaşlarının çalışmasında 3.yılda Child-Pugh evre A hastalarda %76 sağkalım, Child-Pugh evre B hastalarda %46 sağkalım bildirilmiştir. Bu çalışmada primer KC lezyonlu hastaların Child-Pugh evre A olmasının sağkalımı Child-pugh evre B hastalara göre istatistiksel olarak daha olumlu etkilediği görülmüştür (150). Bizim çalışmamızda hastaların Child-pugh evre A ve B olması durumunda sırasıyla sağkalım oranları %81.8 ve %60 olarak bulundu. Bu durumun sağkalıma istatistiksel etkisinin saptanamama nedeni yine hasta sayımızın az olması olarak değerlendirildi.

Radyofrekans ablasyon tedavisi ile ilgili etyolojik neden dışında değerlendirilmesi gereken bir diğer husus var olan lezyon büyüklüğü ve sayısıdır. Çalışmamızdaki hastaların lezyon büyüklükleri 5.0 mm ile 72 mm arasında değişmekteydi. Otuzbeş hastamızın 51 lezyonunun ortalama lezyon büyüklüğü 23.65 ± 13.88 mm idi. Lezyon büyüklüğüne göre yapılan gruplandırmada; lezyonların %64.7'si 25 mm ve altı, %19.6'sı 26 mm ile 40 mm arasında ve %15.7'si ise 41 mm ve üzeri büyüklüğe sahipti. Tekli lezyonu olan hasta sayısı 22 (%62.9) iken, birden çok lezyonu olan hasta sayısı 13 (%37.1) idi. Literatürde çoğunlukla RFA tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, lezyon büyüklüğü ve sayısının, tedavi başarısına etkisi belirtilerek; tekli lezyonlarda lezyon büyüklüğünün 5 cm ve altında olması, çoklu lezyonlarda ise lezyon büyüklüğünün daha da küçük ve lezyon sayısının 3'den daha az olması önerilmektedir (127,148,149,151). Bununla birlikte RF sistemlerindeki teknik gelişmeler ile bipolar, içten soğutmalı ve çoklu uzantılı genişleyebilir elektrotların ortaya çıkmasıyla tek seansta 5 cm'den büyük lezyonların ablasyonu için gerekli ısı elde edilebilmektedir. Bu gelişme RFA'yı cerrahi şansı olmayan

primer ve sekonder KC malignitelerinin yanı sıra diğer lokalizasyonlardaki tümörlerin tedavisi için de uygun bir seçeneğe dönüştürmektedir (148,152). Tedavi uygulanan lezyon büyüklüğü konusunda, 3 cm'den daha büyük lezyonların tedavisi ile ilgili, literatürde Livraghi ve arkadaşlarının çalışması vardır. Bu çalışmada 114 hastanın 126 lezyonunda RFA tedavi sonuçları bildirilmiştir. Bu lezyonların 80'i 3.1 ile 5 cm arasında iken 46'sı ise 5 cm'den büyüktü. Lezyonların %47.6'sında total nekroz elde edildiği belirtilen bu çalışmada, lezyon büyüklüğü 3.1 ile 5 cm arasında olanlarda, 5 cm'den büyük olanlara göre tedavi başarısının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (151). Bizim çalışmamızda, 5 cm'nin üzerinde büyüklüğe sahip toplam 3 lezyondan, lezyon büyüklüğü 72 mm olan hastamızda, ilk RFA tedavi girişimi sonrası 1. ayda rezidü varlığı ile birlikte yeni lezyonlar olduğu saptandı. Metastatik KC lezyonu nedeni ile takip edilen bu hastanın eski ve yeni gelişen lezyonlarına TAKE tedavisi uygulandı. Ancak hasta takipte 21. ayda ex olmuştur. Diğer 5 cm'den büyük lezyonu olan 2 hastanın takiplerinde ise rezidü, lokal tümör büyümesi ve yeni lezyon oluşumu saptanmamıştır.

Tedavide başarılı sonuçlar ile ilgili en önemli yorumun yapılabileceği genel sağkalım oranlarına etki edebilecek lezyonun etyolojik nedeni dışındaki diğer faktörler değerlendirildiğinde; çalışmamızdaki hastalarımızın sağkalımına lokal tümör büyümesinin istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmıştır. Hastalarımızın lokal tümör büyümesi olmayanlarda ve olanlarda genel sağkalım oranları sırasıyla %74.1 ve %25'dir. Yine benzer şekilde medyan sağkalım süresi lokal tümör büyümesi olmayanlarda ve olanlarda sırasıyla 35 ay ve 19 ay idi. Benzer şekilde literatürde sağkalım ile lokal tümör büyümesi arasındaki ilişkiye dikkat çeken çalışmalar vardır (142).

Hastalarımızın 51 lezyonunun 9'unda (%17.6) lokal tümör büyümesi saptandı. Ortalama lokal tümör büyüme süresi 9.67 aydı. Literatürde bildirilen lokal tümör büyümesi oranları hem etyolojik neden hem de çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmektedir. Lokal tümör büyüme oranları literatürde takipte geçen süreyle ilişkili olarak artış göstererek, primer tümörler de 1. yılda %1.3-14 arasında değişmekte, 2. yılda %1.7-24 ve 3. yılda ise %1.7-30 arasında değişiklik göstermektedir (143, 153-157). Yine literatürde metastatik lezyonlarda RFA tedavisi sonrası lokal tümör büyümesi ile ilgili de çok geniş bir aralıkta sonuçlar bildirilmektedir. Birçok farklı çalışmada %3-43 arasında değerler karşımıza çıkmaktadır (135, 158-162). Lokal tümör büyümesi primer KC lezyonu olan hastalarımızın %21.1'inde var iken, metastatik grupta bu oran %15.6 idi. Lokal tümör

büyüme olasılığı bizim çalışmamızda 3. ayda %2, 6. ayda %6.2, 12. ayda %17.5 ve 24. ayda %28.3 olarak bulunmuştur. Lokal tümör büyümesine ise etkisi olabilecek lezyonun primer veya metastatik olması, hastalığın evresi, loblara ve segmentlere göre dağılımı gibi değişkenler de değerlendirildiğinde tek anlamlı etki lezyon büyüklüğü ile ilgili bulunmuştur. Lezyon büyüklüğü 25 mm ve altı olan lezyonlarda lokal tümör büyümesi %15.2 oranında iken, 41 mm ve üzeri lezyonlarda ise bu oran %37.5 olarak saptanmıştır. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, ancak lokal tümör medyan büyüme süresi ile ilgili iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Lokal tümör medyan büyüme süresi 25 mm ve altı lezyonlarda 36.8 ay iken 41 mm ve üzeri lezyonlarda ise 27.8 ay bulunmuştur. Komorizono ve arkadaşları HSK'larda 2 cm'den büyük tümör boyutu ve karaciğerde subkapsüler yerleşimin lokal rekürrenste major risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir (163). Hori ve arkadaşlarının çalışmasında da lokal tümör büyümesi ile ilgili belirlenen risk faktörleri tümör yeri ve büyüklüğü olmuştur Bu çalışmada, çapı 2.5 cm'in üstünde olan lezyonlarda bu oranın arttığı bildirilmiştir (164).

Harrison ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada lokal tümör büyümesi oranı %30.4 olarak bildirilmiş ve belirgin risk faktörlerini arasında tümör büyüklüğü ve yüksek AFP düzeyi olarak belirlemişlerdir (13). Zytoon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam rekürrens ve lokal tümör rekürrensi oranlarını sırasıyla %65 ve %23 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada lokal tümör büyümesi için belirlenen risk faktörleri 2.3 cm'den büyük tümör boyutu, yetersiz güvenlik sınırı, multinodüler tümör, segment 5 ve 8'de yerleşimli lezyonlar, 65'in üstünde hasta yaşı olarak gösterilmiştir (165). Bizim çalışmamızda da lokal tümör büyümesi ile yaş ve segment dağılımının ilişkisi incelenmiştir. Yaşın etkisi incelendiğinde; 65 yaş üstü hastalarda lokal tümör büyümesi %28.6, 65 yaş ve altı hastalarda ise %14.3 olarak bulundu. Çalışmamızda segmentlere göre lokal tümör büyüme oranları da değerlendirildi. Fakat Zytoon ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, lokal tümör büyümesi saptanan lezyonların segment 5 ve 8'de yerleşmediği, segment 2 ve 6'da daha fazla olduğu görüldü. Bununla birlikte segment 2'de sadece 2 lezyonun olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Literatürde bildirildiği üzere hastaların takiplerinde lokal tümör büyümesi gibi nedenlerin yanı sıra genel sağkalıma etkisi olan bir diğer faktörse intrahepatik yeni lezyon oluşumudur. Bu nedenle KC içerisinde yeni lezyon oluşumu, lokal tedavi yöntemi olarak

etkin bir alternatif olan RFA tedavisindeki başarıyı olumsuz yönde etkileyen yorumlara neden olmaktadır. Çalışmamızda 35 hastanın takiplerinde 13 (%37.14) hastada yeni lezyon olduğu saptandı. Yeni lezyon oluşan hastaların, yeni lezyon oluşum süreleri ortalama 11 aydı. Yeni lezyon görülme sıklığı 1. ve 2. yılda sırasıyla %50.2 ile %78.1 idi. Yeni lezyon oluşumuna etki edebilecek ve bu oranlarda değişikliğe neden olabilecek yaş, tümörün primer ya da metastatik oluşu, lezyon sayısı ve büyüklüğü gibi faktörler değerlendirildiğinde, sadece hastaların ileri yaşta ve Child-Pugh evre B olması yeni lezyon oluşumunun daha yüksek oranda görülmesine neden olduğu saptandı. Çalışmamızda, tümörün metastatik kökenli olmasının, primer olmasına göre yeni lezyon oluşumuna etkisi daha yüksek oranda saptanmış iken, bu durum, yaş ve Child-Pugh evrelemesi gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Yeni lezyon oluşumunun, hastaların sağkalımına olumsuz etkisi beklenen bir durumdur. Bununla ilgili literatürde Ng ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtildiği gibi intrahepatik yeni lezyon oluşumunun HSK'larda RFA tedavisinde genel sağkalıma olumsuz etkisi bildirilmiştir (166). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yeni lezyon oluşumunun, hastaların sağkalımına etkisi değerlendirildiğinde, yeni lezyon oluşumu saptanmayanlarda ex oranı %7.7 iken yeni oluşumu saptananlarda ise bu oran %54.5 olarak bulundu.

Radyofrekans ablasyon (RFA) işlemi sonrası komplikasyon oranları cerrahiye göre oldukça düşüktür (127). Mulier ve arkadaşlarının birbirinden bağımsız toplam 3670 hastayı içeren 82 çalışmayı değerlendiren retrospektif incelemelerinde komplikasyon oranları; abdominal kanama %1.6, abdominal enfeksiyon %1.1, safra yolu hasarı %1, KC yetmezliği %0.8, pulmoner komplikasyonlar %0.8, cilt yanığı %0.6, hepatik vasküler hasar %0.6, visseral hasar %0.5, kardiyak komplikasyonlar %0.4, myoglobüri %0.2, renal yetmezlik %0.1, iğne traktı boyunca tümör ekimi %0.2, hormonal komplikasyonlar ise %0.1 olarak bildirilmiştir. Toplam mortalite oranını ise %0.5 olarak bildirmişlerdir (131). Bizim çalışmamızda iki hastada intraperitoneal minimal hemoraji ve bir hastada kolesistit ile uyumlu klinik ve radyolojik bulgular oluştu. Bu hastalar uygun takip ve medikal tedavi ile iyileştiler. Çalışmamızda hiçbir hastada RFA işlemine bağlı mortalite gelişmedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Radyofrekans ablasyon tedavisi uyguladığımız primer veya metastatik karaciğer kanserli hastalarımızda sağkalım, lokal tümör büyümesi, yeni lezyon oluşumu ve komplikasyonlar ile ilgili sonuçlarımız literatürde aynı konuda bugüne kadar yapılmış olan diğer çalışmaların sonuçlarını genişletmekte ve desteklemektedir. Aynı zamanda bu konu ile ilgili yapılmış diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, sonuçlarımız benzer şekilde başarılıdır. RFA tedavisinde teknolojik gelişmelerin yanı sıra bu yöntemin uygulanmasındaki deneyim artışı da sonuçlar üzerinde olumlu etki göstermektedir. Bununla birlikte, genel anestezi gerektirmemesi, minimal invaziv olması, diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilebilmesi, düşük maliyetli olması ve hastanede kalış süresinin kısa olması gibi avantajları da dikkate alındığında, RFA tedavisi tek başına ya da diğer lokal tedavi yöntemleriyle kombine olarak KC kanseri tedavisindeki yerini korumaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. J Clin Gastroenterol 35(5):72-78, 2002
2. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 3(1):74-85, 1950
3. Clark HP, Carson WF, Kavanagh PV, Ho CP, Shen P, Zagoria RJ. Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma. Radiographics 25(Suppl 1):3-23, 2005
4. Iseelbacher KJ, Dienstag JL. Tumors of the liver. In: Iseelbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL,(ed). Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-hill, Inc. p:1497-1498, 1994
5. Dodd GD 3rd, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, Gillams AR, Karahan OI, Rhim H. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. Radiographics 20(1):9-27, 2000
6. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 119(6):647-651, 1984
7. Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. Ann Surg 210(2):127-138, 1989
8. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, Maclean BJ, Foster JH, Daly JM, Fitzherbert D, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 100(2):278-284, 1986
9. Ravikumar TS, Kane R, Cady B, Jenkins R, Clouse M, Steele G Jr. A 5-year study of cryosurgery in treatment of liver tumors. Arch Surg 126(12):1520-1524, 1991
10. Tuttle T. Hepatectomy for non colorektal liver metastases. In: Curley SA (ed). Liver cancer. New York: Springer-Verlag. p:201-211, 1998

11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334(11):693-699, 1996
12. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 30(6):1434-1440, 1999
13. Harrison LE, Koneru B, Baramipour P, Fisher A, Barone A, Wilson D, Dela Torre A, Cho KC, Contractor D, Korogodsky M. Locoregional recurrences are frequent after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 197(5):759-764, 2003
14. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibata T, Maeda M, Kohara K, Shigenobu S, Ishibashi K, Arima T. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 97(5):1253-1262, 2003
15. Kosari K, Gomes M, Hunter D, Hess DJ, Greeno E, Sielaff TD. Local, intrahepatic, and systemic recurrence patterns after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *J Gastrointest Surg* 6(2):255-263, 2002
16. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, Ganau S, Sala M, Pagès M, Ayuso C, Solé M, Rodés J, Bruix J; Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 33(5):1124-1129, 2001
17. Yu HC, Cheng JS, Lai KH, Lin CP, Lo GH, Lin CK, Hsu PI, Chan HH, Lo CC, Tsai WL, Chen WC. Factors for early tumor recurrence of single small hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation therapy. *World J Gastroenterol* 11(10):1439-1444, 2005
18. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW (ed). *Diagnostic ultrasound. Volume 1*, Third edition. Elsevier Health Sciences, 2004

19. Odar İV. Anatomi ders kitabı. 2. cilt, 12. baskı, Salmanlar, Ankara, 1984
20. Heiken JP, Menias CO, Elsayes K. Liver. In: Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP (ed.) Computed body tomography with MRI correlation. Volume I. 4th edition, Lippincott Williams and Wilkins, A Water Kluwer Company. p:829-835, 2006
21. Klatskin G, Conn HO. Histopathology of the Liver. Volume 1, First edition. Oxford University Press USA, 1993
22. Guyton CA. Tıbbi Fizyoloji. Cilt 2. Nobel tıp kitabevi, Ankara, p:1203-1205, 1989
23. Bret PM, Labadie M, Bretagnolle M, Paliard P, Fond A, Valette PJ. Hepatocellular carcinoma: diagnosis by percutaneous fine needle biopsy. *Gastrointest Radiol* 13(3):253-5, 1988
24. Wands J, Blum H. Primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 325(10):729-31, 1991
25. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 963:13-20, 2002
26. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 14(27): 4300-4308, 2008
27. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg.* 211(3); 277-287, 1990
28. Parikh S, Hyman D. Hepatocellular Cancer: A Guide for the Internist. *Am J Med* 120: 194-202, 2007
29. Moroz P, Jones SK, Gray BN. Status of hyperthermia in the treatment of advanced liver cancer. *J Surg Oncol* 77(4):259-69, 2001
30. Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Pathogenic Role of Viral Factors. *J Chin Med Assoc* 70: 141-145, 2007

31. Chou WH, Yoneyama T, Takeuchi K, Harada H, Saito I, Miyamura T. Discrimination of hepatitis C virus in liver tissues from different patients with hepatocellular carcinomas by direct nucleotide sequencing of amplified cDNA of the viral genome. *J Clin Microbiol* 29(12):2860-2864, 1991
32. Suruki RY, Mueller N, Hayashi K, Harn D, DeGruttola V, Raker CA, Tsubouchi H, Stuver SO. Host immune status and incidence of hepatocellular carcinoma among subjects infected with hepatitis C virus: a nested case-control study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(12):2521-5, 2006
33. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Aflatoxins. 56:245-395, 1993
34. Newberne PM, Butler WH. Acute and Chronic Effects of Aflatoxin on the Liver of Domestic and Laboratory Animals. *Cancer Res* 29:236-250, 1969
35. Ravoet C, Bleiberg H, Gerard B. Non-surgical treatment of hepatocarcinoma. *J Surg Oncol Suppl* 3:104-111, 1993
36. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 54(4):533-9, 2005
37. Wright TL, Venook AP, GH Millward-Sadler. Hepatic Tumours. In: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, Eds. *Wright's Liver and Biliary Disease*, Vol 2, 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders, p:1079-1121, 1992
38. Marn CS, Francis IR. CT of portal venous occlusion. *AJR Am J Roentgenol* 159(4):717-26, 1992
39. Chebib I, Shabani-Rad MT, Chow MS, Zhang J, Gao ZH. Microvessel density and clinicopathologic characteristics in hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Biomark Insights* 2:59-68, 2007
40. Haratake J, Takeda S, Kasai T, Nakano S, Tokui N. Predictable factors for estimating prognosis of patients after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 72(4):1178-83, 1993

41. Brandt DJ, Johnson CD, Stephens DH, Weiland LH. Imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 151(2):295-9, 1988
42. Choi BI, Kim TK, Han JK, Chung JW, Park JH, Han MC. Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of vasculature in liver tumors. *Radiology* 200(1):55-8, 1996
43. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 46(2):372-9, 1980
44. Friedman AC, Lichtenstein JE, Goodman Z, Fishman EK, Siegelman SS, Dachman AH. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology* 157(3):583-7, 1985
45. Reséndiz-Morán MA, Soto-Abraham V, Aguirre-García J. Cholangiocellular hepatocarcinoma. *Ann Hepatol* 7(2):161-162, 2008
46. Foster, J.H; Surgical Treatments of metastatic liver tumors. *Hepato-gastroenterol* 37:182-187, 1990
47. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, Fenoglio-Preiser CM, Napier J, Horne CH, Lopez MJ, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150(3):195-203, 1986
48. Garrean S, Muhs A, Bui JT, Blend MJ, Owens C, Helton WS, Espat NJ. Complete eradication of hepatic metastasis from colorectal cancer by Yttrium-90 SIRT. *World J Gastroenterol* 13(21): 3016-3019, 2007
49. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE Jr, Loehr SP, Overton C, Meranze S, Niedzwiecki J, Sailer S. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(2):412-25, 2006
50. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Principles of surgery, Fifth edition. Mc Graw-Hill Company. p:1347-1351, 1989
51. Sugarbaker PH, Kemeny N. Management of metastatic cancer to the liver. *Adv Surg* 22:1-56, 1989

52. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 343(8910):1405-10, 1994
53. Wanebo HJ, Semoglou C, Attiyeh F, Stearns MJ Jr. Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am J Surg* 135(1):81-85, 1978
54. Ruutinen AT, Soulen MC, Tuite CM, Clark TW, Mondschein JJ, Stavropoulos SW, Trerotola SO. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 18(7):847-55, 2007
55. Delcore R, Friesen SR: Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 178: 188–211, 2004
56. Thomas K. Rhee, Robert J. Lewandowski, David M. Liu, Mary F. Mulcahy, Gary Takahashi, Paul D. Hansen, Al B. Benson, Andrew S. Kennedy, Reed A. Omary, Riad Salem. 90Y Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Liver Tumors Preliminary Results From a Multi-institutional Experience. *Ann Surg* 247: 1029–1035, 2008
57. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, Murthy R, Rose S, Warner RR, Liu D, Palmedo H, Overton C, Jones B, Salem R. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 31(3):271-9, 2008
58. Krishnan S, Das P, Crane CH. The Liver and Biliary System In: Cox J, Ang KK. (eds). *Radiation Oncology Rationale, Technique, Results*. 9th Ed. Philadelphia: Mosby. p: 534-559, 2010
59. Yeo W, Surg Jy, Ward SC, et al. A Prospective study of upper gastrointestinal hemorrhage in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 40:2516-2519, 1995
60. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. (eds). *Liver (Including Intrahepatic Bile Ducts)*. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th Ed. New York: Springer p:131-138, 2002

61. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 15(11):1301-1314, 2009
62. Clouse ME. Current Diagnostic Imaging Modalities of the liver. *Surg Clin of North Am.* 69(2):193-234, 1989
63. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42(5):1208-1236, 2005
64. Franca AV, Elias Junior J, Lima BL, Martinelli AL, Carrilho FJ. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 37(11):1689-1705, 2004
65. Zhao H, Yao JL, Wang Y, Zhou KR. Detection of Small Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Dynamic Enhancement Magnetic Resonance Imaging and Multiphase Multirow-Detector Helical CT Scanning. *World J Gastroenterol* 13(8): 1252-1256, 2007
66. Yu SC, Yeung DT, So NM. Imaging features of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 59(2):145-156, 2004
67. Donckier V, Van Laethem JL, Goldman S, Van Gansbeke D, Feron P, Ickx B, Wikler D, Gelin M. [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a tool for early recognition of incomplete tumor destruction after radiofrequency ablation for liver metastases. *J Surg Oncol* 84(4):215-223, 2003
68. Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 14(21):3396-3402, 2008.
69. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis* 19(3):329-338, 1999
70. Buell JF, Rosen S, Yoshida A, Labow D, Limsrichamrern S, Cronin DC, Bruce DS, Wen M, Michelassi F, Millis JM, Posner MC. Hepatic resection: effective treatment for primary and secondary tumors. *Surgery* 128(4):686-693, 2000
71. Wu MC, Chen H, Zhang XH, Yao XP, Yang JM. Primary hepatic carcinoma resection over 18 years. *Chin Med J (Engl)* 93(10):723-728, 1980

72. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 111(4):1018-1022, 1996
73. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 7(3):237-257, 2008
74. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Viviano C, Confuorto G. Current management strategy of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 15(26):3210-3216, 2009
75. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 25:181-200, 2005
76. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, Balladur P, Paris F, Bachellier P, Jaeck D. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol* 12(7):1491-1496, 1994
77. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334(11):693-699, 1996
78. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 33(6):1394-1403, 2001
79. Consensus Conference on Indications of Liver Transplantation. Paris, France, June 22-23, 1993. *Hepatology* 20(1 Pt 2):1-68, 1994
80. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *Radiographics* 19(2):399-414, 1999

81. Lau WY, Lai EC. Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma With Transarterial Radioembolization: Iodine-131-Lipiodol ANZ J. Surg 78: 331–332, 2008
82. Miller DL, O'Leary TJ, Gorton M. Distribution of iodized oil within the liver after hepatic arterial injection. Radiology 162(3):849-852, 1987
83. Shin SW. The Current Practice of Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Korean J Radiol 10:425-434, 2009
84. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. Cardiovasc Intervent Radiol 30(1):6-25, 2007
85. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK, Garden OJ. Postchemoembolisation syndrome--tumour necrosis or hepatocyte injury? Br J Cancer 89(8):1423-1427, 2003
86. Liu LX, Zhang WH, Jiang HC, Zhu AL, Wu LF, Qi SY, Piao DX. Arterial chemotherapy of 5-fluorouracil and mitomycin C in the treatment of liver metastases of colorectal cancer. World J Gastroenterol 8(4):663-667, 2002
87. Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M, Pinto F, Armillotta N, Di Giulio M, Cicorelli A, Donati F, Cioni D, Bartolozzi C. Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. Eur Radiol 8(3):439-444, 1998
88. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Imamura M, Tamai T, Nishimura A, Yamashiki N, Okamura A, Inoue K. Hepatic infarction following percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 10(11):915-918, 1998
89. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, Brú C, Bruix J; Barcelona Clínic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation

predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 40(6):1352-1360, 2004

90. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, Yano M. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 32(2):269-278, 2000
91. Rubinsky B, Lee CY, Bastacky J, Onik G. The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 27(1):85-97, 1990
92. Seifert JK, Junginger T, Morris DL. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edinb* 43(3):141-154, 1998
93. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 243(3):321-328, 2006
94. Erinjeri JP, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol* 21(8):187-191, 2010
95. Dong BW, Liang P, Yu XL, Zeng XQ, Wang PJ, Su L, Wang XD, Xin H, Li S. Sonographically guided microwave coagulation treatment of liver cancer: an experimental and clinical study. *AJR Am J Roentgenol* 171(2):449-54, 1998
96. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Imamura M, Tamai T, Nishimura A, Yamashiki N, Okamura A, Inoue K. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 85(8):1694-1702, 1999
97. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT Jr. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol* 21(8):192-203, 2010
98. Gish RG, Marrero JA, Benson AB. A Multidisciplinary Approach to the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 6(3 Suppl 6):1-16, 2010

99. Seong J, Lee IJ, Shim SJ, Lim do H, Kim TH, Kim JH, Jang HS, Kim MS, Chie EK, Kim JH, Nam TK, Lee HS, Han CJ. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 29(2):147-152, 2009
100. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 56:918-928, 1985
101. Nerenstone SR, Ihde DC, Friedman MA. Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 15(1):1-31, 1988
102. Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, Salvatori R, Pasqualini V, Dornbusch T, Cortesi E. Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32(6):1179-1186, 2009
103. Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E. Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques. *Eur Radiol* 18(5):892-902, 2008
104. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359 (4): 378 – 390, 2008,
105. Lehner K, Reiser M, Gebhardt U, Heuck A, Schaff J. DSA--control of implanted devices for arterial hepatic perfusion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 10(2):71-4, 1987
106. Leung TW, Patt YZ, Lau WY, Ho SK, Yu SC, Chan AT, Mok TS, Yeo W, Liew CT, Leung NW, Tang AM, Johnson PJ. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 5(7):1676-81, 1999
107. Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 25(2):259-62, 1997

108. de Baere T. New techniques of tumor ablation (microwaves, electroporation). *J Radiol* 92(9):789-795, 2011
109. Narayanan G. Irreversible electroporation for treatment of liver cancer. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 7(5):313-316, 2011
110. Orsi F, Arnone P, Chen W, Zhang L. High intensity focused ultrasound ablation: a new therapeutic option for solid tumors. *J Cancer Res Ther* 6(4):414-420, 2010
111. Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *AJR Am J Roentgenol* 190(1):191-199, 2008
112. McWilliams JP, Yamamoto S, Raman SS, Loh CT, Lee EW, Liu DM, Kee ST. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Aug;21(8 Suppl):S204-213.
113. Hong K, Georgiades C. Radiofrequency ablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Aug;21(8 Suppl):179-186.
114. Aytakin C, Fırat A, Boyvat F, Ağildere M, Boyacıoğlu S. Karaciğer tümörlerinin tedavisinde radyofrekans ablasyon. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 1:36-40, 2002
115. Clasen S, Pereira PL. Magnetic resonance guidance for radiofrequency ablation of liver tumors. *J Magn Reson Imaging* 27:421-433, 2008
116. Zagoria RJ, Roth TJ, Levine EA, Kavanagh PV. Radiofrequency ablation of a symptomatic hepatic cavernous hemangioma. *AJR Am J Roentgenol* 182:210-212, 2004
117. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, Paties CT, Silverman DE, Buscarini L. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 167(3):759-768, 1996
118. Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, et al. Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology* 228:335-345, 2003

119. Wood BJ, Ramkaransingh JR, Fojo T, Walther MM, Libutti SK. Percutaneous tumor ablation with radiofrequency. *Cancer* 94(2):443-451, 2002
120. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. Image-guided tumor ablation: Standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology* 235:728-739, 2005
121. Delis S, Bramis I, Triantopoulou C, Madariaga J, Derveniz C. The imprint of radiofrequency in the management of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 8(4):255-263, 2006
122. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: A unified approach to underlying principles, techniques and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 174(2):323-331, 2000
123. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol* 2(8):670-674, 1995
124. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210(3):655-661, 1999
125. Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, Fogle RM, Gazelle GS. Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology* 209(3):761-767, 1998
126. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, Di Stasi M, Quaretti P, Rago M, Zangrandi A, Andreola S, Silverman D, Buscarini L. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Apr;170(4):1015-1022.
127. Arıbaş BK. Karaciğer malign tümörlerinde perkütan radyofrekans ablasyon. *Güncel Gastroenteroloji* 13/2: 81-88, 2009
128. Park MH, Rhim H, Kim YS, Choi D, Lim HK, Lee WJ. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics* 28(2):379-390, 2008

- 129.** Lu MD, Yu XL, Li AH, Jiang TA, Chen MH, Zhao BZ, Zhou XD, Wang JR. Comparison of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced CT or MRI in monitoring percutaneous thermal ablation procedure in patients with hepatocellular carcinoma: a multi-center study in China. *Ultrasound Med Biol* 33(11):1736-1749, 2007
- 130.** Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: Challenges and opportunities-part II. *J Vasc Interv Radiol* 12:1135- 1148, 2001
- 131.** Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, De Wever I, Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 89(10):1206-1222, 2002
- 132.** Curley SA, Izzo F. Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies. *Int J Clin Oncol* 7(2):72-81, 2002
- 133.** Jansen MC, van Duijnhoven FH, van Hillegersberg R, Rijken A, van Coevorden F, van der Sijp J, Prevoo W, van Gulik TM. Adverse effects of radiofrequency ablation of liver tumours in the Netherlands. *Br J Surg* 92(10):1248-1254, 2005
- 134.** Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, De Wever I, Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 89(10):1206-1222, 2002
- 135.** Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, Fiore F, Pignata S, Daniele B, Cremona F. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 230(1):1-8, 1999
- 136.** Pinedo HM, van Groenigen CJ. Emerging new opportunities for patients with hepatic metastases from colorectal cancer or primary hepatocellular cancer. *Oncologist* 6(1):12-13, 2001
- 137.** Cha C, DeMatteo RP, Blumgart LH. Surgery and ablative therapy for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 35(5 Suppl 2):130-137, 2002

- 138.** Cheng J, Glasgow RE, O'Rourke RW, Swanstrom LL, Hansen PD. Laparoscopic radiofrequency ablation and hepatic artery infusion pump placement in the evolving treatment of colorectal hepatic metastases. *Surg Endosc* 17(1):61-67, 2003
- 139.** Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 104(2):514-524, 2009
- 140.** Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology* 51(4):1284-1290, 2010
- 141.** Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 243(3):321-328, 2006
- 142.** Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 10:78, 2010
- 143.** Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation vs percutaneous ethanol injection. *Radiology* 228(1): 235–240, 2003
- 144.** Yang W, Chen MH, Yin SS, Yan K, Gao W, Wang YB, Huo L, Zhang XP, Xing BC. Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: therapeutic efficacy on early- and late-phase recurrence. *AJR Am J Roentgenol* 186(5):275-283, 2006
- 145.** Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. *World J Radiol* 2(11):417-424, 2010
- 146.** Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Shiraki K, Fuke H, Uemoto S, Takeda K. Early-stage hepatocellular carcinoma:

radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 247(1):260-266, 2008

147. Takaki H, Yamakado K, Uraki J, Nakatsuka A, Fuke H, Yamamoto N, Shiraki K, Yamada T, Takeda K. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm. *J Vasc Interv Radiol* 20(2):217-224, 2009
148. Lin SM. Recent advances in radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancers. *Chang Gung Med J* 32(1):22-32, 2009
149. Chen MH, Yang W, Yan K, Gao W, Dai Y, Wang YB, Zhang XP, Yin SS. Treatment efficacy of radiofrequency ablation of 338 patients with hepatic malignant tumor and the relevant complications. *World J Gastroenterol* 11(40):6395-6401, 2005
150. Gillams AR. The use of radiofrequency in cancer. *Br J Cancer* 92(10):1825-1829, 2005
151. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 214(3):761-768, 2000
152. Geyik S, Akhan O, Abbasoğlu O, Akinci D, Ozkan OS, Hamaloğlu E, Ozmen M. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors. *Diagn Interv Radiol* 12(4):195-200, 2006
153. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 127:1714-1723, 2004
154. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomized controlled trial comparing percutaneous radio-frequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 54:1151-1156, 2005

- 155.** Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishoma T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129:122-130, 2005
- 156.** Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, Bartolozzi C. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 234:961-967, 2005
- 157.** Camma C, Di Marco V, Orlando A, Sandonato L, Casaril A, Parisi P, Alizzi S, Sciarrino E, Virdone R, Pardo S, Di Bona D, Licata A, Latteri F, Cabibbo G, Montalto G, Latteri MA, Nicoli N, Craxi A, U.I.N.E group. Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radiofrequency thermal ablation (RFTA): a prospective study. *J Hepatol* 42:535-540, 2005
- 158.** Solibati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Helpern EF, Gazelle GS. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 221:159-166, 2001
- 159.** Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 14:2261-2267, 2004
- 160.** De Baere T, Elias D, Dromain C, Din MGE, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Marteau V, Lasser R, Roche A. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 175:1619-1625, 2000
- 161.** Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 43:656-661, 2000
- 162.** Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 10:1059-1069, 2003
- 163.** Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibata T, Maeda M, Kohara K, Shigenobu S, Ishibashi K, Arima T. Risk factors for local recurrence of small

hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 97(5):1253-1262, 2003

- 164.** Hori T, Nagata K, Hasuike S, Onaga M, Motoda M, Moriuchi A, Iwakiri H, Uto H, Kato J, Ido A, Hayashi K, Tsubouchi H. Risk factors for the local recurrence of hepatocellular carcinoma after a single session of percutaneous radiofrequency ablation. *J Gastroenterol* 38(10):977-981, 2003
- 165.** Zytoon AA, Ishii H, Murakami K, El-Kholy MR, Furuse J, El-Dorry A, El-Malah A. Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of risk factors on outcome. *JPN J Clin Oncol* 37(9):658-672, 2007
- 166.** Ng KK, Poon RT, Lo CM, Yuen J, Tso WK, Fan ST. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 12(1):183-91, 2008