T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

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

UZMANLIK TEZİ
Dr. PINAR İLHAN DEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. CEM YÜCEL

ANKARA
HAZİRAN 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

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

UZMANLIK TEZİ
Dr. PINAR İLHAN DEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. CEM YÜCEL

ANKARA
HAZİRAN 2013

TEŞEKKÜRLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki 5 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca, hem mesleki hem sosyal birçok konuda, daha iyi bir hekim olmam için yoğun çaba harcayarak bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Sedat Işık, Prof. Dr. Erhan T. Ilgıt, Prof. Dr. E. Turgut Talı, Prof. Dr. Hakan Özdemir, Prof. Dr. Mehmet Araç, Prof. Dr. Öznur L. Boyunağa, Prof. Dr. Ayşegül Özdemir, Prof. Dr. Baran Önal, Prof. Dr. Suna Özhan Oktar, Doç. Dr. Nil Tokgöz, Doç. Dr. Yusuf Öner, Doç. Dr. Serap Gültekin, Doç. Dr. Gonca Erbaş, Yrd. Doç. Dr. Koray Kılıç, Yrd. Doç. Dr. Murat Uçar, Yrd. Doç. Dr. Koray Akkan ve Uzm. Dr. Hatice Tuna'ya, birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sürecinde desteği ve özverisi ile her zaman yanımda olan ve yol gösteren, mesleki olarak bana büyük katkıları olan tez danışmanım, değerli hocam, sayın Prof. Dr. Cem Yücel'e teşekkür eder, sonsuz saygılar sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Pervin İlhan ve sevgili babam Salih İlhan'a, canım oğlum Çınar Demir'e ve sevgili eşim Cemil Demir'e çok teşekkür ederim.

Dr. Pınar İlhan Demir

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜRLER..... i

İÇİNDEKİLER..... ii

ŞEKİLLER, GRAFİKLER ve TABLOLAR..... iv

SİMGE VE KISALTMALAR..... vii

1. GİRİŞ..... 1

2. GENEL BİLGİLER..... 4

2.1. Karaciğerin Anatomisi..... 4

2.2. Kolorektal Kanser..... 7

2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji..... *7*

2.2.2. Risk Faktörleri..... *8*

2.2.3. Semptom..... *9*

2.2.4. Prognoz, Anatomik Dağılım ve Evreleme..... *9*

2.2.5. Patoloji..... *13*

2.2.6. Kolorektal Kanserin Karaciğer Metastazı..... *14*

2.3. Hepatik Kolorektal Kanser Metastazlarının Tedavisi..... 15

2.3.1. Cerrahi..... *15*

2.3.2. Sistemik Kemoterapi..... *18*

2.3.3. Lokal Ablatif Tedavi Yöntemleri..... *19*

2.3.3.1. Perkütan Etanol Enjeksiyonu..... 20

2.3.3.2. Radyofrekans Ablasyon..... 21

2.3.3.2.1. Tarihçe..... *21*

2.3.3.2.2. Mekanizma *23*

2.3.3.2.3. Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar *31*

2.3.3.2.4. Hazırlık *33*

2.3.3.2.5. Uygulama *33*

2.3.3.2.6. Görüntüleme *34*

2.3.3.2.7. Komplikasyonlar *37*

2.3.3.3. Kriyoablasyon 42

2.3.3.4. Mikrodalga Koagülasyon Tedavisi 46

2.3.4. Hepatik Kolorektal Metastazların Tedavisinde Diğer Yöntemler *50*

2.3.4.1 Hepatik Arteriyel İnfüzyon 50

2.3.4.2. Transarteriyel Kemoembolizasyon 52

2.3.4.3. Radyoembolizasyon. 55

3. GEREÇ VE YÖNTEM 58

4. BULGULAR 69

5. TARTIŞMA 97

6. SONUÇ 117

7. KAYNAKLAR 119

8. ÖZET 139

9. SUMMARY 141

10. ÖZGEÇMİŞ 143

ŞEKİLLER

SAYFA

Şekil 1. Portal ve hepatik venlerin karaciğeri segmentlere ayırması 5

Şekil 2. Saatin tersi yönünde karaciğer segmentlerinin adlandırılması 5

Şekil 3. Elektromanyetik spektrumu oluşturan komponentler 22

Şekil 4. Radyofrekans ablasyon sırasında, radyo dalgalarına bağlı iyon ajitasyonu 23

Şekil 5. Artan sıcaklık değerlerine dokunun verdiği yanıt 25

Şekil 6. Radyofrekans ablasyon alanının doku içi şematik görünümü 26

Şekil 7. Monopolar ve Bipolar RF Ablasyon Sistemleri 28

Şekil 8. Monopolar elektrot eşitleri 29

Şekil 9. Topraklama paletlerinin doğru yerleştirilmiş şekli 40

Şekil 10. Kriyoablasyon sırasında buz topu oluşumu ve sonrasında görünüm 44

Şekil 11. Su moleküllerinin mikrodalga enerjisine bağlı devinim hareketi 47

Şekil 12. Mikrodalga Ablasyon Sistemi 48

Şekil 13. Mikrodalga Ablasyon Yöntemi 49

Şekil 14. RFA jeneratörü ve StarBurst Talon RFA elektrodu 63

GRAFİKLER

SAYFA

Grafik 1. Tüm Olgular İçerisinde Rezidü-Rekürrenssiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi 78

Grafik 2. Ekstrahepatik Hastalığı Olan ve Olmayan Gruplara Göre Rezidü-Rekürrenssiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri 79

Grafik 3. RFA Yapılan En Büyük Lezyon Boyutuna Göre Rezidü-Rekürrenssiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri 80

Grafik 4. ReRFA Yapılan ve Yapılmayan Gruplara Göre Rezidü-Rekürrenssiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri 81

Grafik 5. Tüm Olgular İçerisinde Genel Sağkalım Hızını Gösteren Kaplam Meier Eğrisi 82

Grafik 6. ReRFA Yapılan ve Yapılmayan Gruplara Göre Genel Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri 83

Grafik 7. Rezidü-Rekürrens Gelişimi Durumuna Göre Genel Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri 84

TABLOLAR

SAYFA

Tablo 1. TNM Sınıflaması ve Evrelere Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları 12

Tablo 2. Olguların Demografik Özellikleri 59

Tablo 3. Lezyonların Özellikleri 61

Tablo 4. Takip Sonuçları 71

Tablo 5. Lokal Rekürrens Sonuçları 71

Tablo 6. Rezidü-rekürrens Zamanı ile Lezyon Boyutu Arası İlişki 71

Tablo 7. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Rezidü-Rekürrenssiz Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi 74

Tablo 8. Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizine Göre Rezidü-Rekürrensiz Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Birlikte Etkilerinin İncelenmesi 75

Tablo 9. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Genel Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi..... 76

Tablo 10. Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizine Göre Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Birlikte Etkilerinin İncelenmesi 77

SİMGE VE KISALTMALAR

5-FU: 5- Florourasil

ADC: Apparent Diffusion Coefficient- Görünürdeki Diffüzyon Katsayısı

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AST: Aspartat Transaminaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

C°: Celsius

cm: Santimetre

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

dl: Desilitre

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis

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

FOLFIRI: Folinik asit, Florourasil, İrinotekan

FOLFOX: Folinik asit, Florourasil, Oksaliplatin

G: Gram

GHz: Gigahertz

Gy: Gray

HAİ: Hepatik Arteriyel İnfüzyon

HNPKRK: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser

HR: Hepatik Rezeksiyon

INR: International Normalised Ratio

IV: İntravenöz

Kg: Kilogram

kHz: Kilohertz

L: Litre

LDH: Laktat Dehidrogenaz

mg: Miligram

MHz: Megahertz

mm: Milimetre

mm3: Milimetre küp

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PEE: Perkütan Etanol Enjeksiyonu

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi

RES: Retiküloendotelyal Sistem

ReRFA: Tekrar Radyofrekans ablasyon

RF: Radyofrekans

RFA: Radyofrekans ablasyon

RILD: Radiation İnduced Liver Disease- Radyasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TAKE: Transarteriyal kemoembolizasyon

TNM: Tümör İnvazyonu, Lenf Nodu Sayısı, Uzak Metastaz

U: İnternational Unit

US: Ultrasonografi

W: Watt

WHO: World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ:

Kanser, dünyada ölümlerin en sık ikinci nedeni olup gelişmiş tarama ve görüntüleme yöntemleri ile erken tanı, prekanseröz lezyonlara agresif yaklaşım ve yeni gelişen tedavi yöntemleri sayesinde 5 yıllık sağkalım oranları giderek yükselmektedir. Tüm kanser olguları içerisinde %9'luk bir orana sahip olan kolorektal kanserler, kanserden ölümlerin 4. en sık nedenidir (1, 2).Genel olarak erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmekle birlikte kadınlarda kolon, erkeklerde ise rektum kanserine daha çok rastlanmaktadır. İnsidans ve mortalite oranları yaşla birlikte artmakta olup olgularının %90'ı 50 yaş ve üzerindedir ve 60-80 yaş arasında pik yapmaktadır (1,2, 3, 4).

Kolorektal kanser, hematojenik ve lenfatik yolla metastaz yapmaktadır. Metastaz yerleri çoğunlukla, rejyonel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. İntestinal venöz drenajın, portal venöz sistem tarafından olması nedeni ile hematolojik olarak ilk yayılım yeri karaciğer olup buraya en sık metastaz yapan malignansilerin başındadır (5, 6). Kolorektal kanserli hastaların tanı anında %25'inde, hastalık süresi boyunca ise %50'sinde karaciğer metastazı gelişir (7, 8). Karaciğer metastazları diğer metastazlara oranla daha hızlı progresyon gösterir ve sağ kalım sürelerini belirgin etkilemektedir (9).

Hepatik kolorektal metastazlarda altın standart tedavi cerrahidir. Ancak karaciğerle sınırlı metastaz olgularında rezeksiyon oranı %10-25 arasında kalmaktadır. Rezeksiyon yapılamamasının nedenleri; rezeke edilemeyen ekstrahepatik hastalık olması, karaciğerin %70'inden fazlasında tutulum olması, (bilobar tutulum, vasküler-biliyer komşuluklar) karaciğer yetmezliği ve eşlik eden komorbiditedir (10).

Bu durum cerrahiyi tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Cerrahinin uygun olmadığı olgularda lokal tümör tedavisinin gerçekleştirmek üzere uygulanan yöntemler minimal invaziv lokal tedavi yöntemleri ya da ablatif tedaviler olarak adlandırılır. Başlıcaları perkütan etanol enjeksiyonu (PEE), radyofrekans (RF) ve mikrodalga (MW) ablasyonları, kriyoterapi ve intersitisiyel lazer tedavisidir (10).

Radyofrekans dalgaları elektrik yüklerine hız kazandırılması ile elde edilen enerji akımları olup elektromanyetik spektrumdaki diğer dalgalara göre uzun dalga boyunda ve daha düşük enerjiye sahiptirler. Kapalı bir devre sistemi içerisinde, yalıtılmış elektrot uçlarından düşük dalga boylu, yüksek frekanslı alternatif akımın hedef dokuya iletilmesi sonucu dokuda alternatif elektrik alanı yaratılır ve dokudaki iyonlar hareket etmeye başlarlar (11, 12, 13, 14, 15, 16). Bunun sonucu olarak sürtünme oluşur ve sürtünme sonucu da ısı ortaya çıkar Açığa çıkan ısı sonucu hücre içi su buharlaşarak koagülasyon nekrozu meydana gelir (17, 18).

RF ablasyonu, rezeksiyona uygun olmayan karaciğer metastazlarının tedavisinde günümüzde en çok kullanılan, güvenli, etkin ve göreceli olarak basit alternatif bir tedavi yöntemidir (19). Rezektabıl olmayan tümörlerde uygulanan ve lokal tümör kontrolü sağlayan yöntemler arasında en etkilisi olarak kabul edilmektedir. Ancak halen yüksek nekroz oranlarına rağmen lokal tümör rekürrensi ve yeni tümör oluşumu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmakta olup bu sorunları ortadan kaldırmak amacıyla pek çok araştırma yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı Mart 2007- Mart 2013 tarihleri arasında radyofrekans ablasyon uygulaması ile tedavi edilen hepatik kolorektal metastazı bulunan

olgularda, radyofrekans ablasyon tedavisinin lokal tedavi edici etkinliğini belirlemek ve uzun dönem klinik sonuçları değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomisi:

Karaciğer, insanda vücudun en büyük solid organı ve en büyük bezidir. Karın boşluğunda sağ hipokondriak bölgenin tümünü, epigastrik bölgenin büyük bir bölümünü doldurarak solda orta midklavikular hatta kadar uzanır. Uzunluğu 20-25cm, sağ tarafı ön arka yönde 14-16 cm ve yüksekliği 8 cm'dir. Karaciğerin ağırlığı erkeklerde 1,4-1,8 kg, kadınlarda ise 1,2-1,4 kg olmakla birlikte büyüklüğü cins, ırk ve yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (20).

Karaciğer genel olarak peritonla kaplıdır. Ancak embriyolojik olarak karaciğer gelişirken sağ üst kısmı peritonsuz hale gelir ve diyaframa sıkıca yapışır. Bu sayede ağır bir organ olan karaciğer karın boşluğunda tutunur. Bu peritonsuz alana 'area nuda' denir ve koronar ligament tarafından sınırlanır (20).

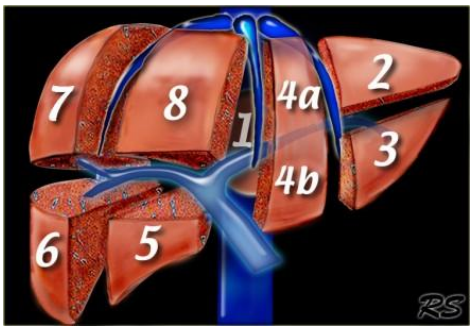
Karaciğerin diyafragmatik ve visseral olmak üzere iki yüzü vardır. Diyafragmatik yüzde area nuda bulunurken; visseral yüzde ortada portal ven, propria hepatik arter, safra kanalları ve lenf damarlarını barındıran porta hepatis denilen yapı izlenir (20).

Karaciğerin; falsiform, koronar, sağ ve sol triangular ligamentler, ligamentum teres ve omentum minus olmak üzere 6 tane ligamenti vardır (21).

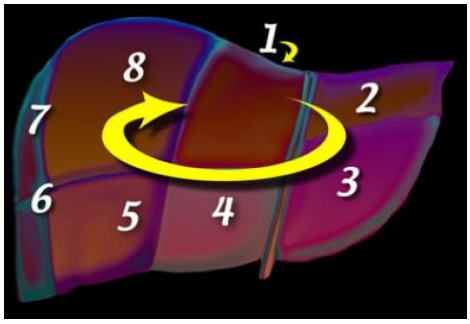
Makroskopik olarak karaciğer loblarını ayıran yapı falsiform ligament, ligamentum teres, ligamentum venosum hattı gibi görünmesine rağmen safra kesesi yatağından başlayıp inferior vena kava çukuruna uzanan 'median fissür' (Rex-Cantlie çizgisi) hattı karaciğeri sağ ve sol loba ayırır (21).

Karaciğer birçok farklı biçimde segmentlere ayrılmıştır ancak günümüzde Couinaud tarafından tanımlanan segment anatomisi kullanılmaktadır. Bu sınıflama ile karaciğer; kendine ait kanlanması, venöz ve bilier drenajı bulunan 8 fonksiyonel bağımsız segmente ayrılır. Her segmentin ortasında portal ven, hepatik arter dalları ve safra yolları bulunurken, periferinde ise hepatik venler üzerinden drenajı sağlayan venöz vasküler yapılar izlenir (21).

Couinaud'e göre sağ hepatik ven, sağ lobu ön ve arka segmentlere; orta hepatik ven, karaciğeri sağ ve sol loba; sol hepatik ven ise sol lobu medial ve lateral parçalara böler. Portal ven ise karaciğeri üst ve alt olmak üzere 2'e ayırır. Kaudat lob segment 1 olarak tanımlanırken diğer segmentler saatin tersi yönde segment 2'den 8'e kadar adlandırılır (21) (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Portal ve hepatik venlerin karaciğeri segmentlere ayırması (21).



Şekil 2. Saatin tersi yönünde karaciğer segmentlerinin adlandırılması (21).

Karaciğerin kanlanması %30 oranında arteria hepatika kommunisin dalı olan arteria hepatika propria ve %70 oranında portal ven tarafından sağlanır. Portal ven, superior mezenterik ven ile splenik venin pankreas arkasında birleşmesi sonucu oluşur. Portal ven yukarı doğru seyrederken porta hepatiste sağ ve sol dallara ayrılır. Sağ portal ven karaciğere girer girmez anterior ve posterior dallara, sol portal ven ise medial ve lateral dallara ayrılır (20).

Karaciğerin venöz drenajı sağ, sol ve orta hepatik ven olmak üzere üç hepatik ven aracılığıyla olur. Sağ, sol ve orta hepatik venler birleşerek ana hepatik veni oluşturur ve inferior vena kavaya dökülür (20).

2.2. Kolorektal Kanser:

2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji:

Kardiovasküler nedenlerden sonra en sık ikinci ölüm nedeni kanser olup her dört kişiden biri buna bağlı olarak kaybedilmektedir (1). Tüm kanserler ele alındığında tanıdan sonra 5 yıllık sağkalım oranı %68'e ulaşmaktadır (2). Bu oran, gelişmiş tarama ve görüntüleme yöntemleri ile erken tanı, prekanseröz lezyonlara agresif yaklaşım ve yeni gelişen tedavi yöntemleri sayesinde giderek yükselmektedir (2).

En sık rastlanılan 3. kanser tipi olan kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık görülen malignileridir. Tüm kanser olguları içerisinde %9'luk bir orana sahip olup kanserden ölümlerin 4. en sık nedenidir (1, 2). Yaşam boyunca kolorektal kanser gelişme riski yaklaşık %5-6 iken, bu nedenle ölüm riskinin yaklaşık %3 olduğu belirtilmiştir (22, 23, 24). Kolorektal kanser nedeni ile kaybedilen bir hastanın beklenilen yaşam süresinden ortalama 13 yıl daha az yaşadığı tahmin edilmektedir (25).

Kolorektal kanserlerin son yıllarda görülme oranı azalma eğiliminde olup bu durum gelişmiş tarama yöntemleri ile saptanan prekanseröz lezyonların erken dönemde tedavi edilmesine bağlanmaktadır (2, 3). İnsidans ve mortalite oranları yaşla birlikte artmaktadır (1, 2, 3). Olgularının %90'ı 50 yaş ve üzerinde olup 60-80 yaş arasında pik yapmaktadır. 2005-2009 yılları arasındaki istatistiklere göre olguların %0,1'i 20 yaş altında, %25'i ise 75-84 yaşları arasındadır (3, 4). Kolorektal kansere bağlı ölümlerin %94'ü 50 yaş ve üzerinde gerçekleşmektedir (3).

2.2.2. Risk Faktörleri:

Kolorektal kanser için risk faktörlerini modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen faktörler olmak üzere iki ana başlıkta inceleyebiliriz (3).

Doymuş yağdan zengin, fiberden fakir diyetler, fazla miktarda kırmızı et, az sebze meyve tüketimi, hareketsizlik, obezite, tütün ve alkol kullanımı gibi etkenler modifiye edilebilen ve riski arttıran faktörlerdir (3). Obeziteden kaçınmak, her gün en az 30 dakika yürümek, sağlıklı gıda tüketmek, çok miktarda içki tüketmemek ve sigara içmemek, olgularda %25 oranında azalma sağlamaktadır (26).

Modifiye edilemeyen faktörler arasında kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü ya da aile öyküsü, kronik inflamatuar barsak hastalığı öyküsü sayılabilir (25).

Birinci derece akrabasında kolorektal kanser öyküsü olanların riski 2-3 kat, genç yaşta kolorektal kansere yakalanan yakını olanlarki ise 3-6 kat artmaktadır (27, 28). Olguların %20'sinde aile öyküsü bulunmakla birlikte kolorektal kanserlerin %75'i sporadiktir (25, 29).

Tüm kolorektal kanser olgularının %5'ini oluşturan otozomal, dominant geçen bazı genetik hastalıklar yüksek risk grubundadır (29). En sık görülen ailesel kolon kanseri sendromları arasında Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPKRK) ve Familyal Adenomatoz Polipozis (FAP) sayılabilir. FAP zemininde gelişen adenomatöz poliplerin %100'ü kanserleşirken, HNPKRK olgularında kolorektal kanser gelişme riski %80-90 arasındadır (30, 31).

Crohn ve ülseratif kolit gibi inflamatuar bağırsak hastalıklarında da risk artmıştır. 30 yıllık ülseratif kolit öyküsü olanların yaklaşık %18'inde kanser gelişmektedir (32).

Ureterosigmoidostomi, pelvik radyasyon maruziyeti, diabetes mellitus, kolesistektomi öyküsü, agromegali diğer risk faktörleri arasında yer alırken; son yıllarda vitamin D eksikliği ile kolorektal kanser arasında da ilişki olduğu saptanmıştır (3, 33).

2.2.3. Semptom:

Kolorektal kanser erken evrede genellikle semptom vermez (3). Abdominal ağrı (%44), bağırsak alışkanlıklarında değişiklik (%43), hematokezya ve melena (%40), halsizlik (%20), anemi (%11), kilo kaybı (%6) ilerlemiş hastalığı düşündürür belli başlı semptomlardır (34, 35). Kolorektal kanserler genellikle karaciğere, akciğere, kemiğe, beyne, lenf nodlarına ve peritona metastaz yapmaktadır (5). Buna bağlı olarak karında şişlik, sarılık, iskelet ağrıları, ataksi, bilinç değişiklikleri, parezi vs gibi metaztazı düşündürür semptomlarla da hastalar başvurabilmektedir.

2.2.4. Prognoz, Anatomik Dağılım ve Evreleme:

Sağkalımı etkileyen en önemli faktör erken tanı olup lokalize hastalıkta 5 yıllık yaşam ortalama %90 iken bölgesel hastalıkta %70, uzak metastaz varlığında ise %12'dir. Tüm kolorektal kanserlerin sadece %39'u lokalize olarak saptanmaktadır (3, 36).

Irk, etnisite, tedavi yöntemleri, destekleyici bakım ve eşlik eden komorbiditeler sağkalımı etkileyen diğer faktörlerdir (36).

Genel olarak kolorektal kanserler, erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmekle birlikte kadınlarda kolon, erkeklerde ise rektum kanserine daha çok rastlanmaktadır. Bunun nedenini kadınların tarama yöntemlerinin öneminin daha çok farkında olmalarına ve kadınlık hormonlarının koruyucu etkilerine bağlayabiliriz (37).

1940'larda kolorektal kanserlerin %65-80'i rektum ve sigmoid kolonu tutarken, %10-15'i çekum ve çıkan kolonda izlenmekte idi. Günümüzde olguların %52-61'i rektum ve sigmoid kolonda bulunurken, %19-24'ü çekum ve çıkan kolonda izlenmektedir. Bunun nedeni; gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile daha proksimaldeki lezyonların daha kolay tanı alması ve sigmoid kolondaki poliplere daha kolay ulaşılıp tedavi edilmesi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca kolesistektomili hasta sayısının artması sonucu safra tuzlarının kontrolsüz ve fazla miktarda sağ kolona ulaşarak polip sayısını ve dolayısıyla kanser oranını artırması da etkenler arasındadır (24, 38, 39).

Evreleme sistemlerine göre hangi tedavinin kullanılacağı saptanır ve prognoz belirlenir. Kanser evrelemesinde birden fazla sistem kullanılabilmekle birlikte Dukes ve Modifiye Astler Coller sınıflamaları günümüzde klinikte kullanılmayan evreleme sistemleridir ve yerlerini TNM sınıflamasına bırakmıştır (3).

2010 yılında son yeni hali ile TNM sınıflama tablo 1'de ayrıntılı olarak görülebilir (40, 41).

Beş yıllık sağkalımı belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Tümörün en önemli prognostik faktörleri arasında invazyon derinliği (T), lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı (N), uzak organ metastazı (M), vasküler ya da lenfatik invazyon, karsinoembriyolojik antijen yüksekliği ve cerrahi sınır pozitifliği sayılabilir. Kolorektal kanser evrelerine göre sağ kalım oranları tablo 1'de belirtilmiştir (41, 42).

Dukes Sınıflaması

Evre A: Tümör muskularis mukozayı aşmamıştır.
Evre B: Tümör muskularis mukozayı aşmış ancak hala bağırsak duvarındadır.
Evre C: Lenf nodu metastazı vardır.

Evre D: Uzak metastaz vardır.

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümöre ulaşılamıyor
T0: Primer tümör yok
Tis: Karsinoma insitu: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
T1: Tümör submukozaya invaze
T2: Tümör muskularis propriaya invaze
T3: Tümör muskularis propria üzerinden perikolorektal dokuya invaze
T4a: Tümör visseral periton yüzeyine penetre
T4b: Tümör diğer organ veya yapılara doğrudan invaze veya yapışmış

Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Bölgesel 1-3 lenf nodunda metastaz
N1a: Bölgesel 1 lenf nodunda metastaz
N1b: Bölgesel 2-3 lenf nodunda metastaz
N1c: Bölgesel lenf nodun metastazı olmadan subseroza, mezenter, peritonize olmayan perikolik ve perirektal dokularda tümör birikimlerinin bulunması
N2: Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
N2a: 4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
N2b: Yedi veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Bir organ veya bölgeye metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu gibi)
M1b: Birden fazla organ/bölge veya periton metastazı

Tabo 1. TNM Sınıflaması ve Evrelere Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları (40, 41, 42).

Evre	T	N	M	Dukes	Astler Coller	5 yıllık sağkalım Kolon kanseri	5 yıllık sağkalım Rektum kanseri
Evre 0	Tis	N0	M0	-	-	-	-
Evre I	T1 T 2	N0 N0	M0 M0	A A	A B1	%76,3	%77,6
Evre IIA	T3	N0	M0	B	B2	%66,7	%64
Evre IIB	T4a	N0	M0	B	B2	%60,6	%55,7
Evre IIC	T4b	N0	M0	B	B3	%45,7	%44,7
Evre IIIA	T1-T2 T1	N1-N1c N2a	M0 M0	C C	C1 C1	%71,1-%61,5	%72,1-%56,1
Evre IIIB	T 3-T4a T2-T3 T1-T2	N1-N1c N2a N2b	M0 M0 M0	C C C	C2 C1-C2 C1	%61,5 -%42,8	%56,1-%42.5
Evre IIIC	T4a T3-T4a T4b	N2a N2b N1-2	M0 M0 M0	C C C	C2 C2 C3	%30,04-%15,8	%42,5-%15,6
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	-	-	-	-
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	-	-	-	-

2.2.5. Patoloji:

Kolorektal kanserlerin %90'ı mukoza epitelyum hücrelerinden köken alan adenokarsinomlar olup öncü lezyonları adenomlar (adenomatöz polip) ve displazilerdir. Batı ülkelerinde erişkinlerin hayatları boyu %50'sinde adenomatöz polip gelişirken bu poliplerin 1/10'u 10-15 yıl içerisinde kanserleşmektedir (43, 44, 45).

Klasik adenokarsinomlar bez yapısı barındırma oranlarına göre histolojik olarak derecelendirilir. İyi diferansiye adenokarsinomlarda %95'den fazla bez yapısı bulurken, orta derecede diferansiye adenokarsinomlar %95-50 oranında, az diferansiye adenokarsinomlar ise %50'den daha az oranda bez yapısı içerir. Pratikte en sık orta derecede diferansiye adenokarsinomlara rastlanır. Histolojik derecelendirme prognostik faktörlerden biri olup aynı evrede ancak az diferansiye adenokarsinomu bulunan hastalar daha kötü prognoza sahiptir (46, 47, 48)

İnflamatuar bağırsak hastalıkları zemininde gelişen displaziler ise zamanla hafif dereceliden ağır dereceli displaziye ve sonrasında kansere dönüşür (46).

Kolorektal kanserler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından histolojik olarak musinöz, taşlı yüzük hücreli, medüller, mikropapiller, serrated, kribriform komdo-tip, adenoskuamoz, iğsi hücreli ve andiferansiye olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre hastalığın prognozu değişiklik göstermektedir (46).

2.2.6. Kolorektal Kanserin Karaciğer Metastazı:

Kolorektal kanser, hematojenik ve lenfatik yolla metastaz yapmaktadır. Metastaz yerleri çoğunlukla, rejyonel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve peritondur. İntestinal venöz drenajın, portal venöz sistem tarafından olması nedeni ile hematolojik olarak ilk yayılım yeri karaciğer, daha sonra akciğer, kemik ve beyin gibi organlardır (5).

Metastazların en sık yerleştiği organ yüksek kan volümüne sahip ve hem hepatik arter, hem de portal ven aracılığı ile dual kanlanan karaciğerdir (6, 7). En sık metastaz yapan malignansilerin başında %55 oran ile kolorektal tümörler gelmekle birlikte meme, nöroendokrin, pankreas, mide tümörleri ve melanom da karaciğere sık metastaz yaparlar (6).

Kolorektal kanserli hastaların tanı anında %25'inde, hastalık süresi boyunca ise %50'sinde karaciğer metastazı gelişir (7, 8). Karaciğer metastazları diğer metastazlara oranla daha hızlı progresyon gösterir ve sağ kalım sürelerini belirgin etkilemektedir (9). Tedavi edilmeyen hepatik kolorektal kanser metastazlı olgularda ortalama sağ kalım 3-20 aydır (49).

Hepatik kolorektal metastazlarda standart tedavi cerrahidir. Karaciğer metastazı rezeke edilebilen hastalarda 5 yıllık sağkalım %35-55, hastalıksız 5 yıllık sağkalım %25, ortalama sağkalım ise 20-60 ay civarındadır (49). Ancak karaciğerle sınırlı metastaz olgularında rezeksiyon oranı %10-25 arasında kalmaktadır. Rezeksiyon yapılamamasının nedenleri; rezeke edilemeyen ekstrahepatik hastalık olması, karaciğerin %70'inden fazlasında tutulum olması,

(bilobar tutulum, vasküler-biliyer komşuluklar) karaciğer yetmezliği ve eşlik eden komorbiditedir (10).

Cerrahideki gelişmelere rağmen karaciğer metastazlarının %80'i rezeksiyona uygun değildir (50, 51, 52). Bu durum cerrahiyi tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu amaçla çok sayıda minimal invaziv lokal tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde günümüzde daha yoğunlukla radyofrekans ablasyonu (RFA) ve son zamanlarda mikrodalga ablasyonu (MWA) geniş kullanım alanı bulmaktadır. RFA rezeksiyona uygun olmayan karaciğer metastazlarının tedavisinde güvenli, etkin ve göreceli olarak basit, alternatif bir tedavi yöntemidir (9).

Ayrıca yeni kemoterapi rejimleri, transarteriel kemoembolizasyon, radyoembolizasyon ile hepatik kolorektal metastazlarda daha iyi sağ kalım süreleri elde edilmektedir (31, 53).

2.3. Hepatik Kolorektal Kanser Metastazlarının Tedavisi:

2.3.1. Cerrahi:

Hepatik kolorektal kanser karaciğer metastazlarında altın standart cerrahi tedavi olup 5 yıllık sağkalım oranı %27-58 arasında verilmektedir (6, 54). Ancak karaciğerle sınırlı kolorektal metastaz olgularının sadece %10-25'i cerrahi rezeksiyon için uygundur (6, 11, 12, 54).

Hepatik kolorektal kanser metastazlarında birçok önemli prognostik faktör mevcuttur:

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

Karaciğer metastazlı kolorektal kanser hastalarının cerrahi tedavi seçiminde, prognozu kötü yönde etkileyen ve lokal rekürrens riskini arttıran bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (12, 55).

Kolorektal hepatik metastazların cerrahi rezeksiyonu, hastanın sağ kalım süresini olumlu yönde etkileyen en önemli tedavidir. Hepatik rezeksiyonla eş zamanlı olarak primer tümör çıkarılacaksa, hepatik tutulum haricinde sistemik ya da intraabdominal metastaz yoksa, hastanın genel durumu major operasyonu tolere edecek durumda ise, hepatik tutulumun yaygınlığı rezeksiyona uygunsa ve rezeksiyon sonrası sağlam rezidü karaciğer hacmi tüm karaciğer hacminin %30'undan daha yüksek olacaksa metastaz rezeke edilebilir (12).

Metastatik karaciğer tümörlerinin rezeksiyonunun kontrendike olduğu durumlar ise şunlardır:

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

Ancak günümüzde, gelişen cerrahi teknikler sayesinde metastaz sayısı ve büyüklüğü kesin kontraendikasyon oluşturmamakla birlikte böyle hastalarda prognozun iyi olmadığı bilinmektedir. Bunlara ek olarak yetersiz karaciğer rezervi ve eşlik eden morbiditeler de rezeksiyon yapılmasını engelleyen durumlar arasında sayılabilir (11, 12, 56, 57).

Fong ve arkadaşları yaptıkları prognostik skorlama sistemi ile cerrahi girişimden en çok fayda görebilecek hastaları belirleyen "klinik risk skorunu" geliştirmişlerdir. Bu skorlamada yer alan faktörler: Nod pozitif primer hastalık, karaciğer metastazının ilk bir yıl içinde gelişmesi, birden fazla hepatik tümör varlığı, maksimum hepatik tümör boyutunun 5 cm'den fazla olması, CEA seviyesinin 200ng/ml'den fazla olması, eksrahepatik tutulum varlığı, cerrahi sınırda tümör olması olarak belirlenmiştir (58).

Bu ölçütlerden 2 ya da daha azı mevcut ise karaciğer rezeksiyonu genellikle iyi sonuçlanır (5 yıllık sağkalım %47). Ancak bu skor 3 ya da daha fazla ise tek başına cerrahi tedavi tercih edilmemelidir (5 yıllık sağkalım %24).

Bu durumda cerrahiyi tamamlayıcı adjuvan tedavi seçenekleri ya da cerrahiye alternatif olabilecek tedavi yöntemleri gündeme gelir (58).

Neoadjuvan kemoterapi, preoperatif portal ven embolizasyonu ve iki basamaklı rezeksiyon yaklaşımları ile birlikte cerrahi tedavinin kür sağlama şansı arttırılabilir (59). Portal ven embolizyonundaki amaç rezeke edilecek kesimde atrofi, rezeksiyon sonrasında kalacak olan kısımda ise hipertrofi oluşturmaktır. Benzer bir prensiple iki basamaklı hepatektomi de yapılabilir. Neoadjuvan kemoterapi ise rezeke edilecek metastatik tümör ya da tümörlerin boyutunda küçülme sağlanarak lezyonun rezektabl hale gelmesine olanak tanır. Ancak bu yaklaşımların da birtakım yan etkileri olduğu unutulmamalıdır (60).

2.3.2. Sistemik Kemoterapi:

Kolorektal karaciğer metastazlarında sistemik kemoterapi genellikle cerrahiyi takiben ikinci basamak tedavi yöntemi olarak kullanılır. Sistemik kemoterapi neoadjuvan ve adjuvan olmak üzere iki şekilde uygulanır. Neoadjuvan kemoterapide temel amaç rezektabl olmayan kitlelerin boyutunu küçülterek cerrahi uygulanabilir hale getirmek ve hastanın progresyonsuz sağkalımını uzatmaktır. Kullanılan kemoterapötiklerin hepatotoksik etkileri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır. Önerilen maksimum süre 3-4 aydır. Adjuvan kemoterapi ise rezidüel mikroskopik kitleyi ortadan kaldırmak amacıyla uygulanır (61).

Kolorektal kanser metastazlarında kullanılan sistemik kemoterapi ajanlarının yan etkileri uygulanan kemoteraopötik ajanın çeşidine, miktarına ve tedavinin uzunluğuna göre değişmektedir. Genel yan etkiler yorgunluk, bulantı,

kusma, ishal, iştahsızlık, saç dökülmesi, ağız yaraları, hissizlik, ellerde ve ayaklarda karıncalanma ve kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak lökopeni, trombositopeni ve anemidir (3).

Standart tedavide 5-florourasil (5-FU) içeren rejimler tercih edilir. En sık kullanılan rejimler FOLFOX (folinik asit, florourasil, oksaliplatin) ve FOLFIRI (folinik asit, florourasil, irinotekan) rejimleridir. Bu rejimler ardışık olarak kullanıldığında hastaların ortalama sağkalım süresi 15-21 aydır. Bu tedaviye anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü antikoru olan bevacizumab ya da anti–epidermal büyüme faktörü reseptör antikoru olan cetuximab gibi ilaçların eklenmesi ile sağkalım 20-21 aya uzar (62, 63, 64). 5-FU hem neoadjuvan hem de adjuvan tedavide kullanılırken, oksaplatin ve irinotekan adjuvan tedavilerde kullanılmaktadır (3).

2.3.3. Lokal Ablatif Tedavi Yöntemleri:

Spesifik fokal bir tümörün ve çevresindeki 0,5-1 cm kalınlığındaki sağlam dokunun haraplanması ya da yok edilmesi esasına dayanan, cerrahiye alternatif, minimal invaziv tedavi yöntemleridir. Oral, intravasküler ya da periferik venöz yollar kullanılmadan "doğrudan" tümör hücrelerine, kimyasal ya da termal yöntemlerle müdahale edililir. Başlıca lokal ablatif tedavi yöntemleri; perkütan etanol enjeksiyonu (PEE), radyofrekans (RF) ve mikrodalga (MW) ablasyonları, kriyoterapi ve intersitisiyel lazer tedavisidir. Büyük oranda görüntüleme kılavuzluğunda perkütan olarak uygulanır (65, 66). Tekrarlanabilen parankim koruyucu tedaviler olup diğer tedavi yöntemlerine kıyasla; morbidite ve mortalitesi daha az, maliyeti daha düşük, gerçek zamanlı incelenebilen, ayaktan hastalara uygulanan ve gerekirse diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılarak etkisi arttırılabilen, kolay uygulanabilir yöntemlerdir (67, 68). Günümüzde

hepatik kolorektal metastazların tedavisinde en sık kullanılan tümör ablasyon yöntemi radyofrekans ablasyonudur (65).

2.3.3.1. Perkütan Etanol Enjeksiyonu:

Perkütan etanol enjeksiyonu (PEE), 1980'li yıllarda uygulanmaya başlanmıştır. Bu tedavi özellikle siroz zemininde gelişen hepatosellüler kanserli olgularda kullanılmıştır. Tümör karakteristikleri nedeniyle karaciğer metastazlarında çok etkili bulunmamış olup kolorektal karaciğer metastazlarında da önerilmemektedir (66).

Bu tedavi yöntemi alkolün tümör dokusu içine enjekte edilerek sitoplazmada dehidratasyon, protein denatürasyonu ve koagülasyon nekrozuna sebep olması prensibine dayanır. Ayrıca dolaşıma katılan alkol vasküler endotelde nekroz, trombosit agregasyonu, vasküler tromboz ve iskemik doku nekrozuna neden olur. Bu durum da tümör iskemisine zemin hazırlar (66).

PEE genelde US kılavuzluğunda bir iğne ile karaciğer tümör dokusuna %99,5 oranında etanol enjekte edilir ve alkolün lezyonun tümüne yayılması beklenir. Tedavi küçük tümörlerde etkili olup büyük tümörlerin tedavisinde tavsiye edilmemektedir. PEE işleminin sağladığı avantajlar ucuz, basit ve tekrar edilebilir olmasıdır. Yöntem kolay uygulanabilir ve hasta tarafından kolay tolere edilebilir (69).

PEE'nin major komplikasyonları arasında ölüm, portal venöz tromboz, kanama, hemoperitonyum, hemoliz, tümör ekimi, karaciğer yetmezliği, geçici

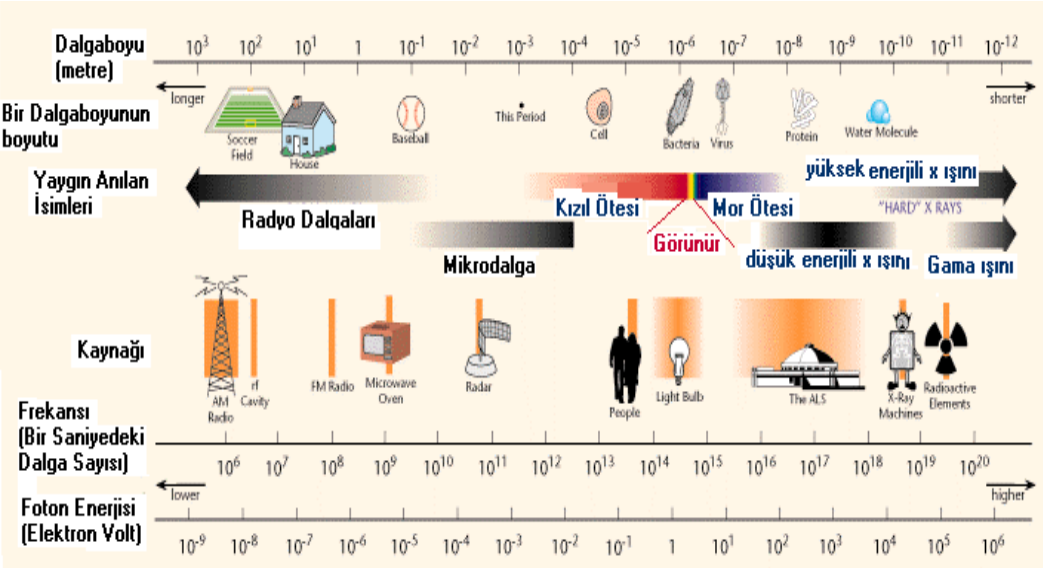
böbrek yetmezliği bulunurken minör komplikasyonları; ağrı, ateş, intoksikasyondur (69).

PEE'den sonra en sık görülen komplikasyonlar ağrı ve ateştir. İşlemin karaciğer fonksiyon testleri üzerinde çok az miktarda etkisi bulunmaktadır. Az sayıda küçük portal ven dalında tromboz gelişmektedir. Ancak meydana gelen bu kimyasal trombüsler sıklıkla birkaç ay içerisinde kaybolmaktadır. Plevral effüzyon, pnömotoraks, vazovagal reaksiyon, miyoglobinüri, geçici hipotansiyon nadir görülen komplikasyonlar arasında yer almaktadır (70).

2.3.3.2. Radyofrekans Ablasyon:

2.3.3.2.1. Tarihçe:

Radyofrekans (RF) dalgaları, elektromanyetik spektrumun frekansları 10kHz-900MHz arasında değişen, düşük frekanslı ve uzun dalga boylu elektromanyetik radyasyonlarıdır. Elektromanyetik spektrumun diğer enerjileri ile karşılaştırıldığında daha düşük enejiye sahiptirler (71) (Şekil 3).



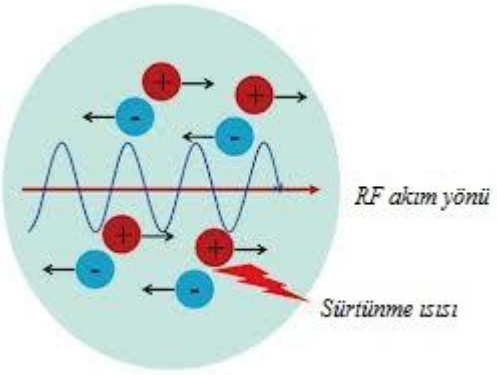
Şekil 3. Elektromanyetik spektrumu oluşturan komponentler (72).

İlk kez 1891'de Jaques- Arsene d'Arsonval, canlı dokulardan geçen yüksek frekanslı radyofrekans dalgalarının dokuda sıcaklık artışına neden olduğunu saptamıştır. Bu bulgu, 1900'lü yılların ortalarında elektrokoter ve medikal diaterminin gelişmesine yol açmıştır. Tümör tedavisinde ise ilk kez 1910 yılında Beer ve Clark; mesane, deri ve meme kanseri tedavisinde kullanmışlardır. (11, 13, 73).

1920'lerde ise Cushing ve Bovie; "Bovie bıçağı" adı verilen ve beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılan tekniği bulmuşlardır (74). Karaciğer tümörlerinde ise ilk kez Rossi ve McGahan tarafından 1993 yılında kullanılmış olup 1997 yılında, bugünün teknolojisini kullanan FDA onaylı RF ablasyon yöntemi geliştirilmiştir (75, 76, 77). Günümüzde hepatosellüler kanser, hepatik ve serebral metastazlar, renal ve retroperitoneal tümörler, adrenal bez, prostat, akciğer, meme, dalak, tiroid tümörleri ve osteoid osteoma gibi kemik lezyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (14).

2.3.3.2.2. Mekanizma:

Kapalı bir devre sistemi içerisinde, yalıtılmış elektrot uçlarından düşük voltajlı, yüksek frekanslı alternatif akımın hedef dokuya iletilmesi sonucu radyofrekans ablasyonu sağlanır. Kapalı devre sisteminde RF jeneratörü, geniş geri dönüşüm paleti, hasta ve iğne elektrotu bulunmaktadır. 50-200 W arasındaki enerji ve 900 kHz altında (300-500 kHz) bir frekans ile dokuda alternatif elektrik alanı yaratılır. Dokudaki iyonlar, oluşturulan alternatif akımın yönü boyunca dizilmeye çalışırlar. Ancak doku direnci, elektrot direncine oranla daha fazla olduğundan iyonlar sadece uyarılır, iyon ajitasyonu oluşur, hareket etmeye başlarlar (11, 12, 13, 14, 15, 16). Bunun sonucu olarak sürtünme oluşur ve sürtünme sonucu da ısı ortaya çıkar (Şekil 4). Açığa çıkan ısı sonucu hücre içi su buharlaşarak koagülasyon nekrozu oluşur (17, 18, 78).



Şekil 4. Radyofrekans ablasyonu sırasında, radyo dalgalarına bağlı iyon ajitasyonu (78).

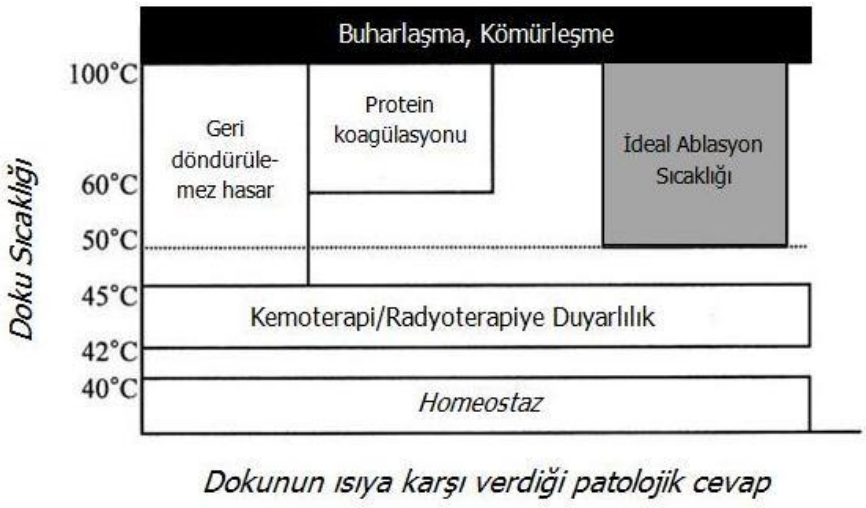
Bir iletken üzerinden geçen akımın iyonlarda ajitasyona ve böylelikle ısı oluşumuna neden olması "Joule etkisi" olarak bilinir. Yüzey alanı küçük iğne elektrodu ile büyük toprak elektrodu arasındaki fark, oluşan ısının iğne

elektrodunun çevresinde odaklanıp yoğunlaştırılmasını sağlar. Radyofrekans ısınma ile doku hasarı, elde edilen doku sıcaklığı ile ısınma süresine bağlı olup uzaklığın karesiyle ters orantılıdır. Enerji, aktif elektrottan yayılırken elektrottan uzaklaştıkça akımın yoğunluğu giderek düşer ve iyon hareketi hızı azalır. Elektrottan uzaklaştıkça ısı artışı yavaşlar, böylece ablasyon alanı belirli bir alan ile sınırlı kalır (11, 12, 13, 15, 16, 73,). Ablasyon alanı genişliği, ayrıca elektodun çapına ve uygulama süresine de bağlı olarak değişmektedir. Elekrot çapı ve uygulama süresi arttıkça ablasyon alanı da genişler (14).

Hücreler 35-40 C° arası sıcaklıklarda iç dengelerini koruyabilmektedirler. Sıcaklık 42-45 C°'ye ulaştığında (hipertermi) hücreler kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı hale gelirler. Ancak bu derecelere uzun süre maruziyet, tüm hücreleri öldürmeye yetmez. Geri dönüşümsüz hücre hasarı 46 C°'ye 60 dakika ya da 50-52 C°'ye 4-6 dakika maruziyet sonucu ortaya çıkar. Hücre ölümü için gerekli süre dokunun tipine ve durumuna göre değişiklik gösterir. 60-100 C° arasında, hücresel proteinler denatüre olur; mitokondrial ve sitozomal enzimler hasara uğrar, hücreler membran bütünlüklerini yitirir. Lipid tabakalarının erimesiyle birlikte hücresel bütünlük bozulur. Bu süreç, koagülasyon nekrozu ile sonuçlanır. 100-110 C°'nin üstünde dokuda kaynama, buharlaşma ve kömürleşme olur (Şekil 5). Tümör dokusunun yeterince hasarı için, tüm hedef doku hacmi sitotoksik sıcaklıklara maruz kalmalıdır. Temel amaç, tüm hedef hacimde 50-100 C° sıcaklığın en azından 4-6 dakika elde edilmesi ve sürdürülmesidir. Ancak, elektrottan dokuya yavaş ısı iletimi süreyi 30 dakikaya çıkarabilir. Karbonizasyon ya da kömürleşme doku direncini arttırıp ısının iletilmesine ve ablasyon alanının genişlemesine engel olacağından doku sıcaklığı daha fazla arttırılmamalıdır (12, 13, 14, 15, 16, 79).

RF ablasyonu, iki fazdan oluşan hasara neden olmaktadır. Ablasyon sırasında direkt termal hasar nedeni ile hücre zarı bütünlüğünün kaybolması

sonucu hücre ölümü ve RF ablasyonu uygulanmasından sonra gerçekleşen, intrasitoplazmik ve mitokondrial enzimlerin denatürasyonu sonucu hücrelerin apoptozisidir (79). Ablasyon sonrası devam eden bu hücre ölümüne "devam eden nekroz" denir (80).

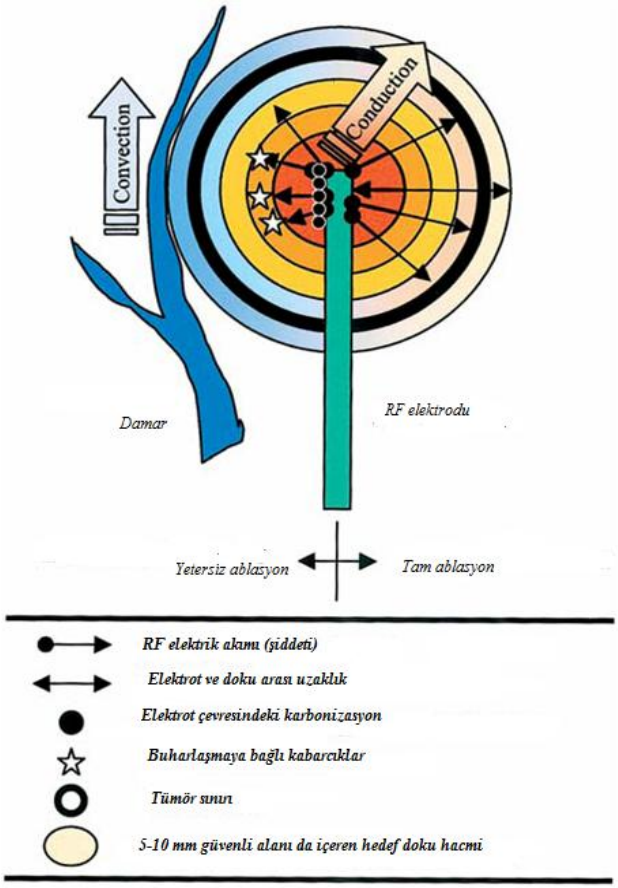


Şekil 5. Artan sıcaklık değerlerine dokunun verdiği yanıt (79).

Hedef dokuda termal enerjinin yayılması "Bio-ısı denklemi" ile hesaplanır. Buna göre "koagülasyon nekrozu= biriken enerji x lokal doku etkileşimi – enerji kaybı"dır. Dolayısıyla etkin bir ablasyon için en uygun ısı üretiminin sağlanması ve ısı kaybının azaltılması gerekmektedir. Dokunun elektriksel iletkenliğini arttıran, dokuda ısı hapsolmasına olanak tanıyan ve dokunun ısıya toleransını azaltan işlemler RF ablasyonun etkinliğini arttırır (16, 79).

Dokularda kaynama ve buharlaşma sonucu gaz ortaya çıkar. Oluşan gaz hem bir yalıtkan görevi görüp ısının yayılmasını, hem de doku empedansını (direncini) arttırarak ısının depolanmasını engeller. Ayrıca elektrottan uzaklaştıkça ısının azalmasına ek olarak elektrot boyutuna, doku iletkenliğine ve

ısı kaybı etkisine (heat-sink effect) bağlı sınırlamalar nedeniyle ablasyon hacmi sınırlı kalır. Bu nedenle her elektrot belli bir miktarda koagülasyon nekrozu alanı oluşturur (Şekil 6). Örneğin monopolar elektrotlar ancak 1,6 cm çapa kadar koagülasyon sağlayabilir. Lezyonda biriken enerjiyi arttırmak için çok sayıda elektrot girişi yapmak ya da teknik gelişmelerle ortaya çıkan şemsiye şekilli, birkaç adet ince uç içeren elektrotlar kullanmak gerekir (14, 16, 54, 66).



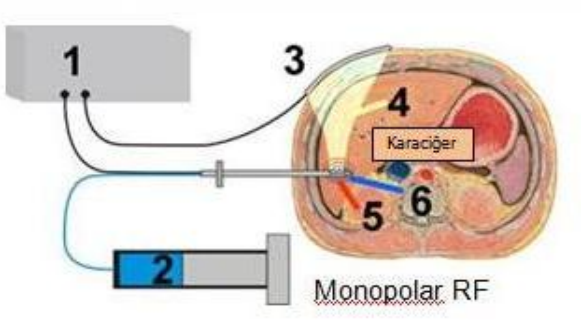
Şekil 6. RF ablasyon alanının doku içi şematik görünümü (66).

Gelişen teknolojiyle birlikte farklı özelliklerde elektrotlar tasarlanmıştır. Elektrot çeşitleri şöyle sıralanabilir (16, 54, 65, 66, 81, 82):

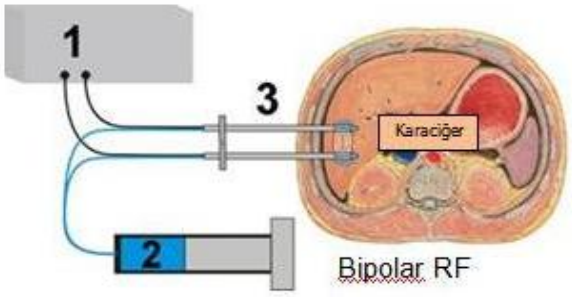
1)Monopolar Elektrot: RF jeneratörü, aktif elektrot ve topraklamaya yardımcı dönüş elektrodu (palet) içeren, alternatif akım oluşturan kapalı devre sistemidir. Günümüzde kullanılmakta olan sistemlerde daha çok bu tip elektrotlar kullanılmaktadır (Şekil 7 a).

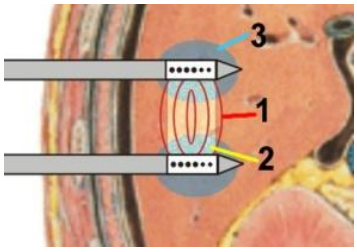
a. Perfüzyon Elektrodu: Elektrodun ucunda, dokuya temas eden salin enjeksiyonlarını sağlayan küçük bir parça bulunmaktadır (Şekil 8 a).
b. Demet şeklinde (Cluster) elektrot: Birbirlerine çok yakın olarak yerleştirilmiş (<1 cm) 3 adet elektrottan oluşur. Daha yuvarlak ve daha geniş bir koagülasyon alanı oluşturur (Şekil 8 b).
c. İçten Soğutmalı Elektrot: İki adet içi boş lümen içerisinde sürekli sıvı (salin) dolaşan, dokuya sıvı teması olmaksızın doku sıcaklığının azaltıldığı, ısınan sıvının toplama ünitesine gönderildiği bir sistemdir. Bu sayede elektroda yakın kısımdan ısıyı uzaklaştıran ısı kaybı etkisi (heat-sink effect) ve direnç artışı ya da kömürleşme olmaksızın daha yüksek akım birikimi sağlanır. Böylelikle daha geniş koagülasyon nekrozu oluşur (Şekil 8 c).
d. Çok İğneli Genişleyebilir Elektrot: Daha büyük bir iğne kanülünden çıkan çok sayıda elektrot iğneleri içerir. Bu sayede toplam yüzey alanı genişletilmiş, ısı artışı gösterecek olan alanın çapı ve işlemin etkinliği arttırılmış olur (Şekil 8 d).

2)Bipolar Elektrot: 2 mm kalınlığındaki bir probda, hem aktif hem dönüş elektrotları bulunur. Böylelikle yanık riskini arttıran, cilde yapıştırılan topraklama paletlerine gerek kalmaz. Bu tür elektrotlarla yapılan klinik deneyimler sınırlı sayıda olmakla birlikte yapılan çalışmalarda 3 cm çapında koagülasyon oluşturduğu belirtilmektedir (Şekil 7 b, c).



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

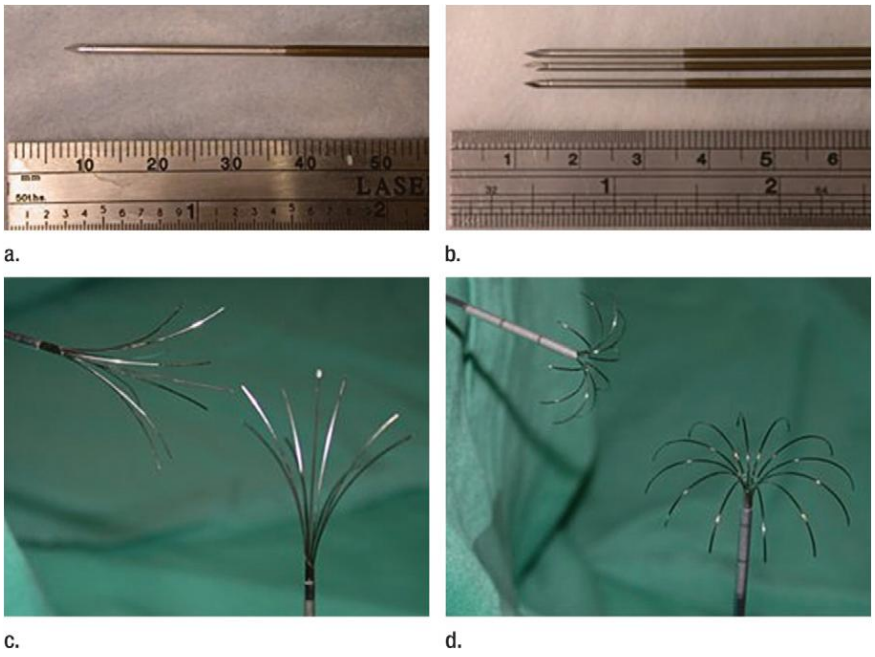




b) *1. Rf jeneratörü, 2. Salininfüzyonu, 3. Bipolar elektrot*

c) *1.Isıtma, 2.İki elektroarası kapalı devre, 3.Salin infüzyonu*

Şekil 7. Monopolar (a) ve Bipolar RF Ablasyon Sistemleri (b, c) (83)



Şekil 8. Monopolar Elektrot Çeşitleri: a) Perfüzyon Elektrodu b) Cluster Elektrot c) İnternal olarak Soğutulabilen Elektrot d) Çok İğneli Genişleyebilir Elektrot (66).

Elektrodun hemen yanında oluşan iyonik ajitasyonun dokuya ne kadar iletildiği ve doku tarafından bu ısının ne kadar korunabildiği RF ablasyonun etkinliğini belirler. Bu etkinliği değiştiren faktörler (4, 14, 66, 79):

- Dokunun Kompozisyonu ve Bileşimindeki Heterojenite: Fibrozis ve kalsifikasyon gibi yoğunlukları farklı olan dokuların elektriksel ve termal iletkenliği de farklıdır. Isı, farklı dokularda değişik oranlarda iletilir. Örneğin sirotik doku ısıyı iyi iletemez. Bu nedenle sirotik zeminde gelişen hepatosellüler karsinomda doku iyi bir yalıtım sağlayarak ısının kitle içinde sınırlanmasını ve yükselmesini sağlar (fırın etkisi).

- Kömürleşme ve Gaz Oluşumu: Elektrot etrafındaki ısı, dokuların derinine gidildikçe azalır. Yüksek ısı etkisi ile elektrot etrafındaki dokuda kömürleşme ve gaz oluşumu meydana gelir. Kömürleşmiş doku ise iletken özelliğini kaybederek giderek yalıtkan hale gelir. Doku içerisindeki gaz da yalıtkan görevi görerek impedansın (doku direncinin) artmasına ve enerji iletiminin engellenerek ablasyon hacminin azalmasına sebep olmaktadır.

- "Heat-sink" etkisi: Isının kondüksiyon ile mevcut ortamdan uzaklaşması anlamına gelir. Bu hedef dokuya 1mm'den daha yakın komşuluktaki kan akımı nedeni ile ısının sıcak ortamdan soğuğa hareket etmesi sonucu yetersiz koagülasyon nekrozuna ve ablasyona neden olur (Şekil 6). Bu etkiyi azaltmak için birtakım yöntemler geliştirilmiştir. Açık cerrahi ya da laparoskopik işlem sırasında geçici olarak portal ven ve hepatik arterin oklüde edilmesi (Pringle manevrası) ablasyon zonunun genişlemesine fırsat tanırken safra yolu hasarı ve portal ven trombozu riskini arttırır. Diğer bir işlem ise anjiografik balon oklüzyonu ya da embolizasyon yapmaktır.

- Dokuya Salin Enjeksiyonu: Dokuda iyonisiteyi arttırarak ısı iletimi arttırır ve akımın daha güçlü olmasını sağlar. Aynı zamanda elektrotu soğutarak çevresinde kömürleşmenin oluşmasına ve dolayısıyla doku direncinin artması sonucu enerjinin iletilememesine de engel olur. Böylelikle ablasyon alanı da genişletilmiş olur. Benzer şekilde demir bileşimleri de akım şiftinin yükseltilmesine yardımcı olur.

- Akımın Pulslar Halinde Gönderilmesi: Yüksek ve düşük enerji periyodları şeklinde akımın gönderilmesi dengeli bir oranda başarılırsa elektrodun hemen komşuluğunda ısının hızlı yükseltilmesi sonucu oluşan, akımın iletilmesine engel olan kömürleşmenin ve gaz oluşumunun önüne geçilerek hedef doku tam ablate edilebilir.

- Tümörlerin Isıya Duyarlılığının Arttırılması: RF başarısına katkı sağlar. Vasküler oklüzyon (Pringle manevrası, emboloterapi…) oluşturarak ya da antianjiogenetik faktörler (endostatin gibi) kullanarak hücresel hipoksiye neden olmak ya da kemoterapi/ radyoterapi ile hücresel hasar meydana getirmek, dokuyu ısıya daha duyarlı hale getirir.

2.3.3.2.3. Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar:

Kolorektal hepatik metastazların tedavisinde cerrahinin altın standart olması nedeniyle RF ablasyon tedavisinin endike olabilmesi için hastanın cerrahi adayı olmaması gerekir. Ekstrahepatik tutulum varlığında da hastalığın kürabl olduğu düşünülürse RF ablasyonu uygulanabilir. Karaciğerdeki lezyon sayısının fazla oluşu kesin kontrendikasyon oluşturmaz. Bununla beraber çoğu merkez 5'ten az sayıda lezyonu bulunan olgularda bu yöntemi uygulamayı tercih etmektedir. Ayrıca elektrot teknolojisindeki gelişmelere rağmen lezyon boyutunun 4 cm'den küçük olması istenir. İdeal lezyon; 3 cm'den küçük, tamamı hepatik parankim ile sarılı, kapsülden ve major vasküler yapılardan 1cm'den daha uzak yerleşmiş metastazlardır (54).

Subkapsüler lezyonlara yönelik uygulamalarda işlem sırası ve sonrasında ağrı ve komşu organlarda termal hasar riski vardır. Büyük vasküler yapılarla olan yakın komşuluk durumunda damar içinde akan kanın soğutucu etkisi ("heat-sink" etkisi) nedeni ile yetersiz ablasyon söz konusu olabilir. Safra kesesi ve karaciğer hilusuna komşu lezyonlara yapılan RF uygulamaları ise biliyer sistemde termal hasara neden olabilir (54, 81).Ancak teknolojik gelişmeler ve artan deneyim ile RF süreleri günümüzde %50'den fazla kısalmış, RF uygulanan lezyon sayısı, çapı ve farklı lokalizasyonlardaki lezyonlarda uygulamalar artmıştır. Ekstrahepatik tutulumu bulunan olgularda akciğer metastazları varsa bunlara da RF ablasyon uygulanabilir. Subkapsüler lezyonlarda karaciğer komşuluğuna %5'lik

konsantrasyonda dekstroz solüsyonu verilerek (hidrodiseksiyon) hem ağrı azaltılır, hem de komşu organlar korunur. Ayrıca gastrointestinal sisteme komşu lezyonların ablasyonunda laparoskopi ya da laparotomi eşliğinde RF ablasyonu yapılabilir. Büyük vasküler yapılarla yakın komşuluk pratik uygulamada ciddi sorun oluşturmasa da "ısı kaybı etkisi" nedeniyle rezidü-lokal rekürrens riskini arttırır. Safra kesesi ve karaciğer hilusuna komşu lezyonlarda ise deneyimli ellerde nadiren gelişen, kendini sınırlayan kolesistit dışında ciddi komplikasyon görülmesi çok nadirdir (54, 79).

Ana safra kanaılına 1 cm'den daha yakın olan lezyonlarda, tıkanma sarılığı, kolanjit, intrahepatik biliyer dilatasyon, karın ön duvarına yakın egzofitik lezyon, bilioenterik anastomoz varlığı, septisemi, aktif enfeksiyon, trombositopeni (<50.000/mm3) ve tedavi edilemeyen koagülopati (protrombin zamanı < %50), ağır debilite RF ablasyon işlemi için kesin kontrendikasyon oluşturur (66, 81, 84).

Günümüzde RF ablasyon yönteminin; hepatik kolorektal metastazların tedavisi dışında hepatosellüler karsinom başta olmak üzere karaciğerin primer ve diğer sekonder malignitelerinde (85), akciğer ve böbreğin primer ve metastatik tümörlerinde (86, 87), atrial fibrilasyon gibi kardiyak aritmilerde (88), osteoid osteoma gibi kemik tümörlerinde (89, 90), Barret özefagusunda (91), tiroid nodüllerinde (92), obstrüktif uyku apnesi, horlama, tonsiller hipertrofi, dil kökü hipertrofisi gibi patolojilerde (93), uterin leiomyomlar ve endometrial kanamalarda (94, 95), memenin malign lezyonlarında (96), venöz yetmezlikte (97, 98) ve transüretral olarak prostat kullanımı (99, 100) ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır.

2.3.3.2.4. Hazırlık:

İşlem öncesinde olgunun tıbbi öyküsü iyi bilinmeli; fizik muayenesi yapılmalı; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, tümör markerları ve kanama parametreleri çalışılmış olmalıdır. Yapılacak görüntüleme çalışmaları ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) olarak sıralanabilir. Bunlardan özellikle difüzyon ağırlıklı incelemeyi de içeren MRG çalışması, lezyonların sayı, boyut ve karakterlerinin belirlenmesi için en uygun yöntemdir. Ultrasonografik değerlendirme ile lezyonların sonorafik olarak ulaşılabilirliği, komşulukları ve uygun iğne giriş yeri araştırılmalıdır. Ayrıca olgu anestezi departmanı ile de konsülte edilerek uygulanacak anestezinin hasta için riskinin bulunmadığı belirlenmelidir. Cerrahiyi etkileyen tüm olumsuz faktörler RF ablasyonu da etkiler (54).

2.3.3.2.5. Uygulama:

RF ablasyonu perkütan, laparotomi ya da laparoskopi eşliğinde, genellikle ultrasonografi (US) kılavuzluğunda yapılmakla beraber bilgisayarlı tomografi (BT) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yada floroskopi kılavuzluğunda uygulanmaktadır. İşlem öncesi IV yolla proflaktik antibiyotik verilir. Perkütan girişimlerde uygulanacak anestezi bilinçli sedasyon ya da sedoanaljezi şeklinde olabilir. Elektrotlar tümör içine yerleştirildikten sonra ablasyon sırasında US ile ekojenik kabarcık oluşumu takip edilir. Radyofrekans ablasyon yapılırken temel amaç ısı oluşturarak tüm tümör dokusunu ve çevredeki 1 cm kalınlığındaki sağlam dokuyu da içine alan hedef hacmi harap etmek ve komşu yaşamsal yapılara zarar vermeden malign hücreleri öldürmektir. Böylece güvenli tümör sınırı sağlanır. İşlem sonrasında tümörden yaklaşık 2 cm daha geniş bir ablasyon

alanı izlenmelidir. İşlem bittiğinde olası tümör ekimi ve hemorajiyi engellemek için trakt ablasyonu yapılır (79).

2.3.3.2.6. Görüntüleme:

İşlemin öncesinde, sırasında ve sonrasında önem taşımaktadır. İşlem öncesinde planlama, işlem sırasında hedefleme ve monitorizasyon, işlem sonrası takipte tedaviye yanıtın ve olası yeni lezyonların gösterilmesi için US, BT, MR, Difüzyon MR, PET BT gibi farklı yöntemlerden yararlanılabilir (14, 54, 65):

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

2)Hedefleme: İşlem sırasında RF elektrodunu hedef dokuyu kapsayacak şekilde karaciğere yerleştirilmesi aşamasıdır. Kılavuzluk edecek görüntüleme yöntemi, işlemi yapacak kişinin tercihine, deneyimine ve yöntemin kullanılabilirliğine göre seçilir. En sık tercih edilen modalite ultrasonografidir. Ultrasonografinin gerçek zamanlı görüntüleme sağlayabilme, taşınabilirlik, kolay uygulanabilirlik ve düşük maliyet gibi avantajları vardır. Başlıca dezavantajı RF işlemi sırasında, ablasyon alanında oluşan hava kabarcıklarının oluşturduğu akustik gölgelenme nedeniyle, ablasyonun yeterliliğinin net olarak değerlendirilememesidir. MRG, tümör-normal parankim ayırımını net yapabilir. 3 planda görüntü oluşturarak lezyonun yerini belirlemede iyi bir kılavuzluk sağlar. Ancak pahalı ve MRG ile uyumlu malzeme gerektiren bir yöntemdir. BT ise özellikle ultrasonografi ile beraber kullanıldığında etkili bir kılavuz yöntemdir.

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

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

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

Takipte ultrasonografinin yeri sınırlıdır. Ablasyon yeterliliğinden çok erken dönemde komplikasyon varlığını saptamak amacıyla kullanılabilir. Sonografik kontrast ajan enjeksiyonu sonrasında yapılan inceleme, işlemin hemen sonrasında rezidü ya da takip incelemelerinde rezidü-nükslerin gösterilmesinde değerlidir. Bunun dışında sonografik incelemenin takipte yeri yoktur (14, 54, 65).

Erken dönemde ablasyon alanı, kontrastlı BT ve MRG'de kontrast tutan, ince bir çerveve içeren, hipoekoik-hipointens alan olarak izlenir. İnflamatuar reaksiyona bağlı oluşan bu periferik kontrast tutulumu konsantrik, simetrik ve düzgün sınırlı olmalıdır. Bu geçici bulgu, termal enerjiye karşı gelişen benign

fizyolojik cevaba karşılık gelir (erken dönemde reaktif hiperemi, geç dönemde fibrozis) ve genellikle 1 ayda, en geç 6 ay içinde regrese olur (14, 54, 65):).

İşlem sonrasında ilk incelemenin 1. ayda yapılması tercih edilir. Buna göre rezidü tümör varlığında kontrastlı BT ve MRG'de geç faz görüntülerde ekzantrik, dağınık ya da nodüler, sebat eden kontrastlanma dikkati çekerken, ablate dokuda ise kalıcı hipoattenüasyon izlenir. Sonra 3 ay aralarla takip incelemeleri yapılır. İlk yıldan sonra altı aylık aralarla takip yapılabilir. Takipte ablasyon zonunun boyutlarının stabil kalması ya da zamanla küçülmesi beklenir. Lokal progresyon genellikle ablasyon alanının kenarlarından başlar. Kontrast tutulumu olmadan dahi ablasyon zonunun genişlemesi, kenarlarında irregülarite/ nodülarite ve artan kontrast tutulumu rekürrensi gösterir (14, 54, 65).

BT'deki x-ışını dozunun yüksekliği nedeni ile son zamanlarda daha çok MRG ile takip tercih edilmektedir. Özellikle RES-hepatobiliyer sisteme özgü ajanlar rezidü/rekürrens ile hiperperfüzyon alanlarının ayrılmasında değerlidir. MRG'de RF ablasyon odağı T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens sinyal özelliğinde izlenirken yapılan dinamik kontrastlı görüntülemede bu alanda kontrast tutulumu saptanmaz. BT'de izlenen inflamatuar reaksiyona bağlı kontrast tutulumu gösteren ince çerçeve MRG sekanslarında da izlenebilir. Ayrıca difüzyon incelemesi, nekroz ile tümör dokusunun ayrımını sağlar. Difüzyon katsayısı (ADC: Görünür Difüzyon Katsayısı) hücresel bütünlük ve su moleküllerinin termal indüklenen hareketini belirler. Tümör dokusunda hücre duvarları intakt olup su moleküllerinin hareketi kısıtlıdır. Bu durumda ADC değeri düşük ölçülür. Hücre nekrozunda ise membran geçirgenliğinde ve su moleküllerinin hareketinde artış meydana gelir ve ADC değeri artar (14, 54, 65).

Ablasyon tedavisi sonrasında klinik sonuçların tam değerlendirilebilmesi için bazı kavramların iyi bilinmesi gerekir (81):

- ✓ Teknik başarı: İşlem sırasında gerekli protokolün uygulanmış olması, lezyonun tümünün kapsanmış olduğunu ifade eder.
- ✓ Ablatif sınır: Tümör sınırları dışında ablasyon sağlanan alanın genişliğini gösterir. İdealde 0,5-1 cm. olmalıdır.
- ✓ Tam ablasyon: Tümör ve ablatif sınırın tümünde kontrastlanma izlenmemesidir.
- ✓ Yetersiz ablasyon: Rezidüel, ablate olmamış tümör varlığıdır. Bu durumda ablasyon alanının periferinde düzensiz kontrastlanma görülür.
- ✓ Lokal progresyon: Daha önce tam ablasyon sağlandığı düşünülen alanlarda takipte tümör gelişimi saptanmasıdır.
- ✓ Rekürrens: Takipte müdahale edilen lezyonlar dışında yeni lezyonların saptanmasıdır.
- ✓ Sağkalım süresi: Olgunun çalışmaya dahil edildiği zamandan yaşamını kaybetmesine kadar geçen süredir.

2.3.3.2.7. Komplikasyonlar:

Komplikasyonlar kendi içerisinde ağırlık derecesine göre majör ve minör, ortaya çıkış zamanına göre erken (ilk 6-24 saatte), periprosedürel (ilk 30 gün içerisinde) ve geç (30 günden sonra) olmak üzere sınıflandırılabilir (65).

Majör komplikasyonlar: Hastanede yatış süresini uzatan, kalıcı sekeller ya da ölüme yol açabilen komplikasyonlardır (101). Başlıcaları kanama, karaciğer

absesi ve tümör ekimi gibi elektrot yerleştirilmesine bağlı komplikasyonlar ile intestinal perforasyon, safra yolu hasarı ve safra kaçağı, biloma, mide veya diafragma hasarı, kolesistit, pnömotoraks, hemotoraks, semptomatik plevral effüzyon ve geri dönüşüm paleti yanıkları gibi termal tedaviye bağlı komplikasyonlardır (102, 103). Perihepatik abse, lezyon lokalizasyonunda abse, elektrot trasesinde ya da lezyon içerisinde hemoraji, subkapsüler hematom, karaciğer yetmezliği, biliyer hasar, asit ve hidropnömotoraks ilk 30 gün içerisinde gelişirken; biloma, biliyer fistül, arteriovenöz fistül ve abse geç dönemde ortaya çıkabilir (56).

Mortalite nedenleri arasında sepsis, hepatik yetmezlik ve kolon perforasyonu sayılabilir (56, 65).

Kanama: Hastanın var olan koagülopati problemi en önemli risk faktörüdür. Bu nedenle işlemden önce ve hemen sonra mutlaka tam kan sayımı ve kanama parametreleri değerlendirilmelidir. Tüm hastalarda elektrot tüm trasesi boyunca dikkatlice ilerletilerek tümör içerisine yerleştirilmelidir. Periferal yerleşimli tümörlerin ablasyonunda ve intraabdominal asit varlığında kanama olasılığı artar. Asit tümörün cilde uzaklığını arttırarak katedilmesi gereken mesafeyi arttırır. Ancak bazı yazarlar asit varlığının sonografik görüntülemeye katkıda bulunması ve diafram hasarı riskini azaltması gibi olumlu birtakım özellikleri nedeniyle asitli olgularda parasentez önermemektedir (101).

Vasküler hasar: Vasküler hasar ısı kaybı etkisi (“heat-sink effect”) nedeniyle çok sık görülmez. Ayrıca RF dalgalarının koterize edici etkisi de bu riski azaltır. Venöz kanama kendini sınırlarken, arteriyel kanamalarda konservatif tedaviden cerrahiye kadar birtakım tedavi seçenekleri gerekli olabilir. Kanamanın

yanı sıra arteriovenöz fistül, psödoanevrizma ya da hepatik/ portal venöz tromboz gelişebilir (103).

Abse: RF ablasyon sonrası ateş görülmesi çok nadir değildir. Post-ablasyon sendromunun ağrı dışında görülen en sık komponenti olan ateş 1-9 gün içerisinde %19-34 oranında görülürken, ateşin 2 haftadan uzun sürmesi abse oluşumu olasılığını düşündürmelidir. Abse oluşumunun mekanizması henüz aydınlatılamasa da bilioenterik anastomoz, endoskopik papillotomi, bilioenterik fistül, eksternal biliyer drenaj gibi durumlara bağlı bakteriel kontaminasyon ya da diabet gibi immün sistemin baskılandığı durumlar abse oluşumu ve takiben sepsis gelişimi için risk faktörleridir. Risk grubunda; işlemden önce mutlaka antibiyotik profilaksisi yapılması gerekir. Abse formasyonu ne kadar erken tespit ve tedavi (antibiyotik tedavisi ve perkütan drenaj) edilirse prognoz o kadar iyi olur (102, 103).

Komşu organ hasarı: Safra yolları seyirleri boyunca vasküler yapılara eşlik ettiğinden "ısı kaybı etkisi" safra yollarını termal hasardan korur. 3mm'den daha ince damarlara eşlik edenlerde ise risk daha fazladır. Safra yollarında dilatasyon ve bilioma oluşumu, kolanjit ya da enfeksiyon eşlik etmediği sürece tedavi gerektirmez. Daha önceden geçirilmiş kolesistit, geçirilmiş operasyona sekonder yapışıklık olması ve kolesistostomi varlığı safra kesesi hasarı açısından risk faktörleridir. Safra kesesine 5 mm'den daha yakın mesafeye kese duvarına paralel olacak şekilde ablasyon uygulanırsa perforasyon olasılığı artar. Gastrointestinal sistemin termal hasarı ölümle sonuçlanabilir. Lezyon karaciğer kapsülüne 1 cm'den daha yakın ve gastrointestinal kanal komşuluğunda ise perforasyon oluşma riski yüksektir. Perforasyon riski en fazla olan organ, ince barsak ve mideye kıyasla hareketsiz ve ince duvarlı olması nedeniyle kolondur. Midenin duvar kalınlığının fazla olması ve ince barsağın mobil oluşu, bu organları hasarlanmadan korur (101, 102).

Toraksa ait komplikasyonlar: Özellikle karaciğer kubbesine yakın olan lezyonların ablasyonu sonrasında ortaya çıkabilir. Diafragma hasarı kendini sınırlayan, konservatif yaklaşım ile tedavi edilebilen bir komplikasyondur. RF ablasyonu sonrasında daha sıklıkla tedavi gerektirmeyen minimal plevral effüzyon ya da çok nadiren hidropnömotoraks görülebilir (103).

Tümör ekimi: Subkapsüler yerleşim en önemli risk faktörüdür. Ekim riskini azaltmak için girişim sayısı ve tümör içerisinde iğnenin yer değiştirme miktarının azaltılması ve iğne trasesinde tümörden önce bir miktar normal parankim bırakılması önerilmektedir. Ayrıca elektrot hattının ablasyonu da tümör ekimi riskini azaltır (101).

Cilt yanığı: Monopolar elektrot sistemlerinde aktif elektrot ucundaki akım miktarı, topraklama için cilde yerleştirilen paletlerde de aynıdır. Bu enerji miktarını azaltmak için mümkün olduğunca paletlerin sayısı fazla ve yüzey alanı geniş olmalıdır. Paletlerin uzun aksları aktif elektroda paralel olacak şekilde horizontal olarak cilde yerleştirilmelidir. Yerleştirilen paletler aktif elektroda eşit mesafede olmalıdır (101, 102) (Şekil 9).



Şekil 9. Topraklama paletlerinin doğru yerleştirilmiş şekli (104)

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

Post-ablasyon sendromu: Ateş, halsizlik, titreme, bulantı ve ağrı ile karakterize grip benzeri semptomlarla giden, ablasyon işlemi sonrasında yaklaşık 1 hafta kadar sürebilen bir durumdur. Tipik olarak ateş işlemden 3 gün sonra, diğer semptomlar ise 5 gün sonra pik yapar ve bu semptomlar 2 hafta içinde geriler. Daha sıklıkla büyük ya da çok sayıda lezyonun ablate edildiği olgularda gözlenir (101).

Komplikasyon gelişiminin ve morbiditesinin azaltılmasında 3 basamak önemlidir:

1) Önlem:
    - Yüksek risk taşıyan olgularda işlemden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.
    - Var olan risk faktörlerini ekarte etmek için gerekli profilaksiler ve tedaviler uygulanmalıdır.
    - İşlem deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır.
    - İşlem sırasında olgu için en uygun görüntüleme yöntemi ve tedavi yaklaşımı (açık cerrahi ya da perkütan) belirlenmelidir (103).

2) Erken tanı:
    - Enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonların sıklığını azaltmasa da oluşan komplikasyonun klinik şiddetini azaltmak

açısından erken tanı önemlidir. RF ablasyon sonrasında görülebilecek çeşitli komplikasyonlar hakkında bilgili ve uyanık olunmalıdır.

- Tedavi sonrası yapılan yakın klinik takip ve laboratuvar takibi erken tanıda önemli olmakla birlikte gereklilik halinde yapılan erken radyolojik tetkikler de komplikasyonları saptamada önemlidir (103).

3) Uygun tedavi:

- Komplikasyon erkenden saptansa bile uygun bir şekilde tedavi edilmezse ölümle sonuçlanabilir. Gelişen komplikasyonlar dinamik bir süreç olduğundan uygun tedavinin en erken zamanda başlanması gereklidir (103).

2.3.3.3. Kriyoablasyon:

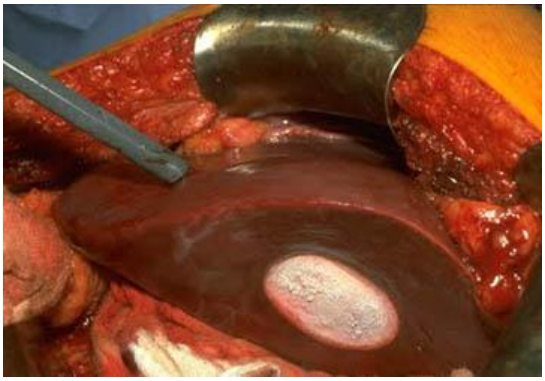
Ablasyon tedavileri arasında ilk kullanılan tedavi yöntemi kriyoablasyon olup 1800'lü yılların başında İngiliz bilim adamı James Arnott buz ve tuz bileşiminin dokuda nekroz oluşturarak hasarlanmaya yol açtığını bulmuştur. 1970-80'lerde ise sıvı nitrojen kullanan kriyoablasyon sistemleri prostat, böbrek ve karaciğer tümörlerinde kullanılmaya başlanmıştır (105).

Kriyoablasyon sistemleri, donma-erime döngülerini oluşturmak için ısı transferi ya da iş üretimi olmaksızın gazların genleşmesi sırasında ısılarının değişmesi prensibine dayanan Joule-Thomson etkisini kullanmaktadır. Normal basınç ve ısı altında, hidrojen ve helyum dışındaki bütün gazlar, genleşme sırasında gaz atomlarının çekim gücüne karşı yapılan iş nedeniyle soğurlar. Argon

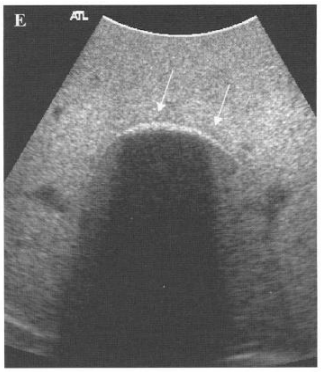
genleştiğinde soğuyan gazlardan biridir ve termal iletim ile genleşerek ısıyı -140 C°'ye kadar düşürebilir (66).

Günümüzde, argon sistemleri ile kullanılabilecek ince probların geliştirilmesi sonucu, görüntüleme kılavuzluğunda perkütan olarak gerçekleştirilebilecek kriyoablasyon uygulamalarının önü açılmıştır. Bu teknoloji sayesinde kitle içine yerleştirilen problar aracılığıyla uygulanan sıvı nitrojen ya da argon gibi soğutucu ajanlar tümörü dondurur. Geri dönüşümsüz hücre hasarı olabilmesi için ısının -20 ile -40 C°'ler arasında olması gerekir. Hasar, donma hızı ve süresi ile birlikte erime oranıyla ilişkilidir. Helyum gazı ise erimeye neden olarak destrüksiyon oluşturur (15, 105).

Ultrasonografi ile yapılan görüntülemede, posteriorunda belirgin akustik gölgelenme veren hiperekoik görünüm, "buz topu oluşumu" izlenebilir. Posterior akustik gölgelenme buz topu sınırlarının net olarak değerlendirilmesini engeller. Erime süreci başladığında yavaş yavaş buz topu görünümü gerileyerek kriyoablasyon yapılan lezyon lokalizasyonunda normal parankime göre daha hipoekoik bir alan izlenir (106). Bilgisayarlı tomografide ise düşük attenüasyonlu, vasküler etkilenme sonucu enfarkt benzeri kama şekilli ya da kısmi vasküler korunma durumunda yuvarlak/ oval şekilli alanlar olarak izlenir (61) (Şekil 10 a, b, c).



a.



b.



c.

Şekil 10. a) Açık cerrahi sırasında buz topu oluşumunun görünümü, b) Ultrasonografik görüntülemede topu oluşumu, c) Bilgisayarlı tomografide krioablasyon sonrası görünüm (107, 108).

Bu tedavinin en önemli dezavantajı "kriyoşok" olarak tanımlanan post-kriyoablasyon sendromudur. Ablasyona karşı oluşan sistemik cevap; trombositopeni, koagülopati, plevral effüzyon, ARDS benzeri sendrom, myoglobinüri, karaciğer ve böbrek yetmezliğine neden olur. Bu durum %0-18 oranında ölümle sonuçlanabileceğinden önemlidir (15). Isı temelli ablatif yöntemlerde bu sistemik cevabın görülmemesinin nedeni ablasyon zonu komşuluğundaki damarların da koagülasyonu ve trombozu sonucu bu alanın izole

edilmesi ve sistemik cevap oluşturabilecek maddelerin dolaşıma karışmamasıdır (109). Bunun dışında hemoraji, subfrenik abse, tümör ekimi, biloma ve biliyer fistül görülebilecek diğer lokal komplikasyonlardır (15, 109).

Lokal rekürrens oranları %9-44 arasında olup rekürrensler en sık majör vasküler yapılar komşuluğunda izlenir. Bunun sebebi, dolaşımdaki kanın daha sıcak olması ile donma miktarını azaltmasıdır (15).

Cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan hastalarda en sık kullanılan ablatif tedavi yöntemleri kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyondur. Seifert ve arkadaşları karaciğer rezeksiyonu ile kriyoablasyonun pek çok parametresini karşılaştırdığı çalışmasında ortalama ve 5 yıllık sağ kalım oranları arasında anlamlı fark yokken hastalıksız sağkalım oranları rezeksiyon yapılan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca lokal rekürrens, kriyoablasyon yapılan hastalarda daha fazla oranda saptanmıştır. Buna karşın morbidite oranı rezeksiyona kıyasla kriyoablasyon yapılan hastalarda daha az kaydedilmiştir (110). Kriyoablasyon ile radyofrekans ablasyonu karşılaştıran çalışmalarda ise; lokal rekürrens oranı kriyoablasyon ve RF ablasyon için sırasıyla % 5-13 ve % 2-3 oranında bulunmuştur (111, 112, 113). Adam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %71 ve %19 olarak kaydedilmiştir (114). Komplikasyon oranları karşılaştırıldığında kriyoablasyona kıyasla RF ablasyona bağlı gelişen komplikasyonlar belirgin olarak daha azdır. Sağkalım oranları arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte 1 ve 2 yıllık sağ kalım oranları kriyoablasyon için sırasıyla %77-95 ve %52-78 iken RF ablasyon için %58-93 ve %50-75'tir (113).

Perkütan kriyoablasyon tedavisi, böbrek, karaciğer, prostat, meme, kas-iskelet sistemi kanserleri ve uterin fibroidler gibi pek çok hastalığın tedavisinde

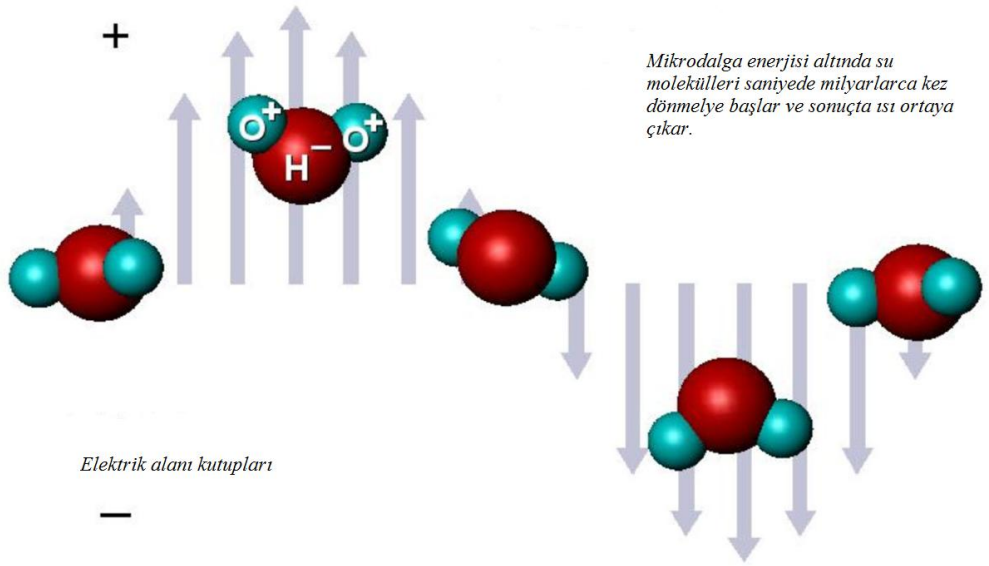
kullanılabilecek güvenli ve etkili bir yöntemdir. Günümüzde bu tedavi en sık fokal primer böbrek tümörlerinin tedavisinde ve kemik metastazlarının palyasyonunda kullanılmaktadır (66).

2.3.3.4. Mikrodalga Koagülasyon Tedavisi:

Mikrodalga radyasyon, elektromanyetik spektrumda kızılötesi radyasyon ile radyo dalgaları arasında yer alan 900-2450 MHz frekanslardaki akımlardır (68).

Bu tekniğin, dünyada yaygın olarak kullanılan RF ablasyon teknolojisiyle kıyaslandığında daha hızlı, daha yüksek intratümöral sıcaklık ve daha geniş ablasyon hacmi oluşturması, gelişmiş ısı yayımı sağlaması sonucu büyük damarlara ve hava yollarına yakın lezyonlarda daha etkili olması, kömürleşmiş dokularda bile ısı iletkenliğinin kaybolmaması, daha az ağrıya neden olması ve kistik kitlelerde de optimal ısıtma oluşturması gibi birçok avantajı vardır (115, 116).

Yüksek frekanslı mikrodalga enerjisi dokuda dielektrik ısınmaya neden olur. Dielektrik: elektriği geçirmeyen, içinde net bir elektrik akışına izin vermeden yalnızca yüklerin yer değiştirmesine olanak sağlayan maddelerdir. Dielektrik ısınma; ya doğru ya da alternatif akımın, iletken olmayan bir madde üzerinde yüklerin yüksek frekansta titreşimine neden olarak ısı meydana getirmesidir. Elektromanyetik alan su moleküllerinin osilasyonuna ve saniyede 2-5 milyar kez ileri-geri devinimine neden olur. Bu kinetik enerji sürtünmeyle ısıya dönüşerek dokunun sıcaklığını yükseltir (Şekil 11). Oluşan ısı RF ablasyonda anlatılan mekanizmaya benzer şekilde koagülasyon nekrozuna neden olur (68, 117).

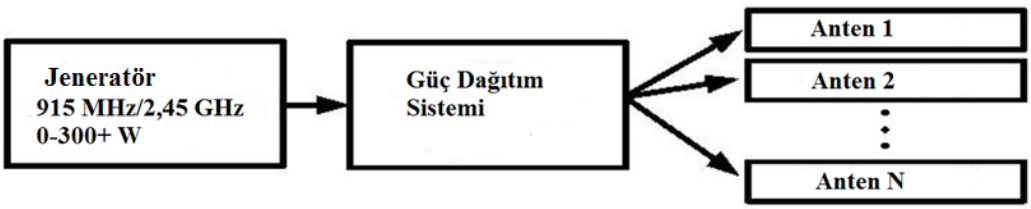


Şekil 11. Su moleküllerinin mikrodalga enerjisine bağlı devinim hareketi (116).

Mikrodalga ablasyon ile radyofrekans ablasyon arasındaki temel fark; mikrodalga ablasyonda ısınma, anten çevresinde hacimsel olarak izlenirken RF ablasyonda ısınma yüksek akım yoğunluğuyla sınırlıdır. RF elektriksel ve termal iletkenliğe gereksinim duyarken mikrodalga sıfır ya da düşük iletkenliğe sahip dokularda da yayılabilir. Mikrodalga radyasyon; dokular üzerinde yüzey başına watt birimiyle ifade edilen güç yoğunluğunun, canlı vücudunda soğurulması ve doku ısınması yoluyla hasar oluşturması temeline dayanır. Soğurulan bu güç, gelen dalganın frekansına, geliş açısına, canlı dokunun su içeriğine bağlıdır. Aynı zamanda dielektrik sabiti (bir maddenin üzerinde yük depolayabilme yeteneğini belirten katsayı) ve etkin iletkenlik (dokunun mikrodalga enerjiyi ne kadar iyi absorbe ettiği) ile ilişkilidir (118). 100 C°'nin üzerinde, akımın iletilmesi için gerekli olan su kaynamaya başladığından ve doku impedansı arttığından RF akımı dokuda iletilemez. Ancak mikrodalgalar her sıcaklıkta ve her su içeriğinde dokuda iletilebilir. Mikrodalga ısıtma radyofrekansla ısıtmaya göre daha avantajlıdır. Çünkü ısıtılan dokunun derinliği ve hacmi çok daha fazladır (119). Ablasyon alanının genişliği dalga boyu ve anten tasarımına bağlıdır. Kömürleşme ya da buharlaşma gibi elektriksel yalıtkanlar mikrodalga ablasyonunu engellemez (117).

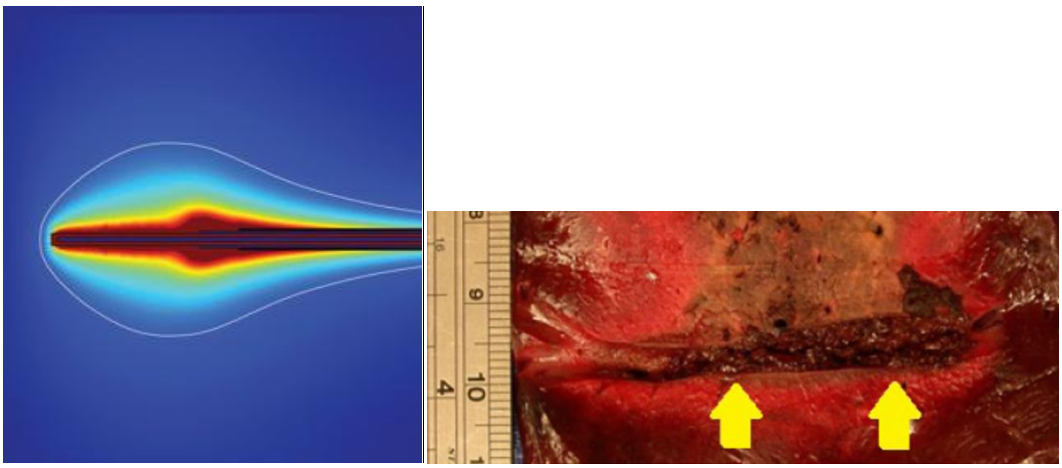
Mikrodalga ablasyonu, RF ablasyonunun tüm kazançlarını sağlamasının yanı sıra hızlı oluşu ve yüksek sıcaklıklara ulaşabilmesi nedeniyle özellikle damar komşuluklarında RF ablasyona kıyasla daha etkilidir (119).

Mikrodalga ablasyon sisteminin temel parçaları: Elektromanyetik enerji üreten jeneratör, bu enerjiyi antene taşıyan güç dağıtım sistemleri ve enerjiyi dokuya transfer eden antenden oluşmaktadır. Bu yöntemde alternatif akım oluşmaması nedeniyle, topraklama amacıyla cilde palet yerleştirilmesine gerek yoktur (68, 116) (Şekil 12).



Şekil 12. Mikrodalga ablasyon sisteminin şeması (116).

Bilinçli sedasyon oluşturarak, gerekli durumlarda lokal anestezi de yapılarak, ultrasonografi ya da bilgisayarlı tomografi eşliğinde tümör yeri belirlenerek ince (14,5G) mikrodalga anteni tümör içine yerleştirilir (Şekil 13). Her jeneratör 915MHz frekansta 60W güç oluşturabilir. Bu frekanslarda doku penetrasyonu daha fazladır (68).



a. b.

Şekil 13. a) Mikroablasyon yöntemi sırasında anten çevresinde oluşan elektriksel alan b) Mikroablasyon uygulanan karaciğer dokusu (66, 120).

Shibata ve arkadaşlarının kolorektal karaciğer metastazı bulunan 175 hastada yaptığı çalışmada hepatik rezeksiyon ve mikrodalga ablasyon tedavisi sonrası sağkalım oranlarında anlamlı fark bulunmamış olup 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %69, %23 ve %71, %14 olarak kaydedilmiştir. Sonuç olarak mikrodalga ablasyon rezeksiyon ile benzer etkinliğe sahip olmasının yanı sıra daha az invaziv olması nedeniyle cerrahiye iyi bir alternatiftir (121).

Hepatik kolorektal metastazların tedavisinde mikrodalga ablasyon tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda sağkalım ortalamaları 24-36 ay, komplikasyon oranları %6,6-29,8 ve lokal rekürrens oranları ise %2,7-51 olarak belirtilmiştir (121, 122, 123, 124, 125, 126).

Komplikasyon oranları RF ablasyon ve kriyoterapiye göre daha az olmakla birlikte karaciğer absesi, ampiyem, safra yolları hasarı, biloma, kolon perforasyonu, hemoraji, tümör ekimi ve torasentez gerektirecek plevral effüzyon

görülebilecek majör komplikasyonlardır. Minör komplikasyonlar ise ateş, ağrı, asemptomatik plevral effüzyon, arterioportal şant ve safra kesesi duvarında kalınlaşmadır (127).

Primer ve sekonder karaciğer tümörleri dışında akciğer maligniteleri, renal ve adrenal tümörler ve kemik tümörleri mikrodalga ablasyonun diğer klinik kullanım alanlarıdır. Prostat, meme, tiroid, beyin ve dalak mikrodalga ablasyonu için araştırmalar hala sürmektedir. Akciğer tümörlerinde, semptom palyasyonunda ve radyoterapi-kemoterapinin etkinliğini arttırma kullanılırken; evre 1A tümörlerde küratif olabilir. Renal ve adrenal tümörlerde kullanımı ile ilgili literatürde yeterli bilgi olmamakla birlikte adrenal metastazların kistik natürü nedeniyle mikrodalga ablasyon tercih edilebilir. Kemik metastazlarında ise ağrı palyasyonu için radyoterapiye alternatif olabilir (68).

2.3.4. Hepatik Kolorektal Metastazların Tedavisinde Diğer Yöntemler:

2.3.4.1. Hepatik Arteriyel İnfüzyon:

Hepatik arteriyel infüzyon (HAİ) tedavisi genelde rezeksiyon ya da ablasyon tedavileri öncesinde kitleyi küçültmek amacıyla uygulanmakla birlikte bazen cerrahi sonrası tekrarlayan ya da ekstrahepatik yayılımı olan olgularda palyasyon amacıyla da kullanılır. Hepatik artere kateter ya da cerrahi port yerleştirilerek yapılan kemoterapi infüzyon tedavisinin sistemik kemoterapiye kıyasla tedaviye yanıt oranları daha yüksektir. Bu tedavi seçeneğinde 5 yıllık sağkalım oranının %45 civarında olduğu belirtilmiştir (128). 10 yıllık sağkalım, HAİ tedavisi görenlerde %41 iken, görmeyenlerde %27 olarak saptanmıştır (55).

Hepatik arteriyel infüzyon tedavisi karaciğerdeki metastatik tümörün rezektabl olmadığı, ekstrahepatik metastaz bulunmadığı, primer tümörün cerrahi tedavisinin tamamlanmış olduğu durumlarda yapılır. Aynı zamanda karaciğerdeki kitlenin büyüklüğü karaciğerin %50'sinden fazla olmamalı, hastanın iş görme gücünü gösteren Karnofsky indeksi %60'ın üzerinde olmalı, karaciğer fonksiyonları kompanse durumda bulunmalıdır. Massif asit, ensefalopati, yüksek billirubin seviyesi (3 g/dl üstünde), hipoalbuminemi (3 g/dl altında), portal ven trombozu ve trombositopeni bulunmamalı, karaciğerin arter anatomisi kateter uygulamasına uygun olmalı ve hastanın yaşam beklentisi kısa olmamalıdır (12).

Kontraendikasyonları; cerrahiye uygun olma, karaciğerin %75'inden fazlasının etkilenmesi, karaciğer yetmezliği, myelodepresyon ve beyin metastazıdır. Portal ven oklüzyonu kısmi kontraendikasyon oluşturur (128).

Bu tedaviye bağlı komplikasyonlar verilen ilaca bağlı, infüzyon pompasına bağlı ya da vasküler olabilir. Yüksek doz kemoterapiye bağlı hepatit ve bilier skleroz en sık görülen komplikasyonlardır. İki haftada bir karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, özellikle alkalen fosfataz düzeylerinde artışın takip edilmesi hepatik toksisiteyi sınırlamada önemlidir. Ayrıca kimyasal kolesistit, mide ve duodenumdaki irritasyona bağlı epigastrik ağrı; pompa ile ilgili olarak infüzyon pompasının tıkanması, bağlantısında kopma, pompanın bulunduğu yerde ağrı, hematom, enfeksiyon; periferik arteriyel embolizasyon, mezenterik iskemi ve hepatik arter trombozu diğer görülebilecek komplikasyonlardır (62, 128).

2.3.4.2. Transarteriyel Kemoembolizasyon:

Kemoembolizasyon, embolizan bir ajanla birlikte kemoterapotik ilaç veya ilaçların selektif intraarteriyel yoldan tümör dokusuna uygulanması anlamına gelmektedir. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ilk olarak karaciğer tümörlerinin tedavisinde tanımlanmıştır (129).

Karaciğer hepatik arter ve portal ven aracılığı ile dual kanlanan bir organdır. Hepatik arterin karaciğer kanlanmasına katkısı %20–25 arasında olmasına rağmen karaciğerin malignitelerinin kanlanmaları %90–95 oranında hepatik arterden kaynaklanır. Bu durum normal karaciğer parankim dokusuna zarar vermeden tümör hücrelerine hepatik arter yolu ile müdahale etme imkanı sunar (130).

Seldinger tekniğiyle femoral arterden kateterizasyonunu takiben abdominal arterler anjiografi ile görüntülenir. Sonrasında selektif çölyak ve süperior mezenterik arter anjiografileri yapılır. Çölyak trunkus ve dalları, gastroduodenal arter çıkış noktası ve tümörü besleyen arter görüntülenir. Tümörü besleyen segmental, subsegmental hepatik arter dallarına uygun kateter aracılığıyla lipiodol + kemoterapötik ajan karışımı verilir. Ardından da embolizan madde verilerek kemoembolizasyon gerçekleştirilir (62, 130).

TAKE'de en sık kullanılan kemoterapötik ajanlar doksorubisin ve sisplatindir. Kolon tümörü metastazlarında 5-Florourasil, Kalsiyum Folinat, İrinotekan ve Mitomisin-C kullanılmaktadır. 5-Fluorouracil ve Kalsiyum Folinat kolorektal metastazlı hastalarda tümörü besleyen artere infüzyon şeklinde verilir. İrinotekan DC/LC Bead ampüllere yüklenerek yavaş enjeksiyonla diğer

kemoterapötik ajanlar ise lipiodol ile karışım haline getirilerek ilgili artere enjekte edilir (57, 131).

Lipiodol birkaç şekilde tümör dokusuna zarar verir; ilk olarak karıştırıldığı kemoterapotik ajanları tümöral dokuya taşır, lezyonların hipervaskülaritesine bağlı olarak lezyonlar tarafından selektif olarak tutulur ve bu lezyonlarda Kupfer hücresi bulunmadığından birkaç haftadan bir yıla kadar değişiklik gösterebilecek süreler içinde lezyonda kalır. Diğer bir özelliği ise embolik özellik göstererek anoksiye yol açar. Anoksi sonucu damar permeabilitesi artar ve kemoterapötikler tümör dokusuna daha iyi penetre olur. Ayrıca tümör dokusunda anoksik hasara yol açar (57, 130).

İşlem sonunda noniyonik kontrast madde ile embolizan madde (Polivinil alkol, gelfoamin) kombinasyonu floroskopi eşliğinde staz oluşana kadar kontrollü bir şekilde verilerek tümörün vaskülarizasyonu devre dışı bırakılır. İşlem sonrasında angiografi yapılarak tümörün devaskülarizasyonu kontrol edilir (130).

Ayrıca işlem sırasında hastanın ağrısını gidermek amacıyla intraarteriyel lidokain, intavenöz fentanil ve morfin verilebilir. İşlem sonrasında ise intravenöz antibiyotik, kortikosteroid, proton pompa inhibitörü ve antiemetikler verilir (62, 131).

TAKE çoğunlukla cerrahi rezeksiyon imkanı olmayan tümörlerin palyasyonunda; cerrahi rezeksiyon ya da transplantasyon öncesi köprüleme tedavisinde, ablatif tedaviler öncesi tümör sayı ve boyutunu azaltarak hastayı ablasyon kriterleri içine sokmak ya da ablatif tedavilerle birlikte pekiştirme amaçlı kullanılır (130).

Endikasyonları; kitlenin cerrahi olarak eksize edilememesi (tümörün büyüklüğü, yerleşimi, sayısı ve karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olması nedenleriyle inoperabl olan hastalar), tümörün kemoembolizasyona cevap veren türden olması (hepatosellüler karsinom, kolorektal, nöroendokrin, oküler melanom, gastrointestinal sarkom metastazları gibi), karaciğer dışı metastazların bulunmaması, inoperabl metastaz hastalarında hastalığın karaciğer ağırlıklı olması ve sistemik tedaviye rağmen progresyon görülmesidir. TAKE yapılabilmesi için portal venin patent olması, karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması, serum bilirubin düzeylerinin 2 mg/dl'den az olması ve anjiografi için majör kontraendikasyon olmaması gerekir (132).

Kontrendikasyonlar; düzeltilemeyen koagülopati, trombositopeni (trombosit <50,000/mm3) ya da lökopeni (beyaz küre < 1000 /lL), eşlik eden böbrek yetmezliği (serum kreatinin >2 mg/dl) veya kalp yetmezliği, hepatik ensefalopati, sarılık (serum bilurubin değeri >3mg/dl), intrahepatik safra yollarında dilatasyon, fazla miktarda asit, genel durum bozukluğu (Karnofsky <%70), beslenme bozukluğu, mental durumun yerinde olmamasıdır. Akut karaciğer yetmezliği riskinin yüksek olduğu durumlar (LDH > 425 U/L, AST >100 U/L, serum total bilirubin >2 mg/dl ve tümör hacminin karaciğer hacmine oranı>%50) da kontrendikasyon oluşturur. Portal ven oklüzyonu ise kısmi kontrendikasyondur. Ana portal vende tümör trombozu varlığında portal ven oklüzyonunun yanı sıra hepatik arter de embolize edilince karaciğer kanlanması ileri derecede azalacak ve zaten bozuk olan karaciğer fonksiyonları daha da kötü duruma gelecektir. Ancak portal venin intrahepatik segmental dallarında tümör trombozu varsa lipiodol ve kemoterapötik ajan dozu azaltılarak TAKE uygulanabilir (62, 63, 130).

TAKE sonrası en sık görülen (%80-90) komplikasyon, birkaç saat ya da gün sürerek kendini sınırlayan, sağ üst kadran ağrısı, ateş, bulantı ve kusma ile

karakterize post-embolizasyon sendromudur. Bunun dışında karaciğer yetmezliği, enfarkt, hepatik abse, tümör rüptürü, kolesistit, mide/ince barsak embolizasyonu, kardiak problemler, böbrek yetmezliği ve transfüzyon gerektiren anemi diğer görülebilecek komplikasyonlardır (57, 62).

TAKE işleminin terapötik etkinliğinin arttırılması için yeni çalışmalar devam etmektedir. Bunlardan birisi de TAKE işleminin, RFA gibi diğer tedavi yöntemleri ile beraber kullanılmasıdır. TAKE ve RFA işlemlerinin beraber uygulanmasının nekroz alanını genişlettiği ve revaskularizasyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Bloomston ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hepatosellüler karsinomu olan 7 hasta, kolon kanseri nedeniyle karaciğer metastazı bulunan 6 hastaya TAKE ile birlikte RFA tedavisi uygulanmıştır. Sadece TAKE tedavisi gören 24 hasta (15 hepatosellüler karsinom, 9 kolon kanseri karaciğer metastazı) ile karşılaştırıldığında TAKE+RFA tedavisi görenlerin bir yıllık sağ kalım oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir. TAKE ve RFA tedavisi görenlerde bu oran %100 iken sadece TAKE tedavisi alanlarda %67'dir. Multifokal rekürrensi olan hastalarda da RFA, TAKE ile tamamen tedavi edilemeyen lezyonların tedavisinde tamamlayıcı bir yöntem olabilir (133).

2.3.4.3. Radyoembolizasyon:

Radyoembolizasyon, rezeksiyonun kontrendike olduğu metastatik karaciğer tümörlerinde kullanılan diğer bir tedavi yöntemidir. Transarteriyel kemoembolizasyona benzer bir yöntem olmakla beraber kemoterapötik ajanlar yerine radyasyon yüklü parçacıklar kullanılır. Bu amaçla en sık kullanılan parçacık Yttrium-90 radyoizotopudur. İşlemin iki ayrı bileşeni vardır: Birincisi embolik parçacıkların taşıyıcı olarak enjeksiyonu ve ikincisi radyasyonun bu embolik taşıyıcılar aracılığı ile uygulanmasıdır. Radyasyon, uygulandığı dokuda

tümör tipinden bağımsız olarak nekroza sebep olur. Bu, radyoembolizasyonun transarteriyel kemoembolizasyona önemli bir üstünlüğüdür (133). Yapılan çalışmalarda metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde radyoembolizasyon ile kısa dönemde %30-60 oranında tedaviye cevap elde edilmiştir (134).

Portal ven trombozu olan ya da olmayan hepatosellüler kanserli hastalarda kullanımı FDA onaylı olan, cam bazlı TheraSphere® (MDS Nordion Inc. Ontario, Kanada) ve metastatik kolorektal kanser ile meme kanseri, pankreas kanseri ve nöroendokrin tümörler gibi özellikle karaciğere metastaz yapan diğer kanserlerde kullanımı FDA onaylı olan, reçine bazlı SIR-Spheres® (SIRTeX Medical Ltd. Sidney, Avustralya) günümüzde kullanılan radyoembolizasyon ajanlarıdır (57).

Radyoembolizasyon için hasta seçim ölçütleri genel olarak kemoembolizasyondakine benzerdir (132).

Kontraendikasyonları; akciğer dozunun 30 Gy'in üzerinde olması ve gastrointestinal sisteme düzeltilemeyen radyomikroküre kaçağı, karaciğer yetmezliği, düzeltilemeyen koagulopati, lökopeni ve konvansiyonel anjiografi için kontrendikasyon bulunmasıdır (radyoopak madde allerjisi, serum kreatinin değerinin >2.0 mg/dL olması). Düşük karaciğer rezervi, irreversibl yüksek bilirübin düzeyleri, portal ven trombozu ve ekstrahepatik tümör yükü ise kısmi kontraendikasyonları oluşturur (132, 136).

Komplikasyonları arasında en sık karşılaşılan postembolizasyon sendromudur. Radyasyona bağlı kolesistit, gastrik ülser, gastroduedonit, pankreatit, radyasyon pnömonitisi ve radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (RILD) diğer önemli komplikasyonlarıdır. RILD, hepatik radyasyondan 1-4 ay sonra, kilo alımı, hepatomegali, abdominal çap artışı, anikretik asit ve belirgin şekilde yüksek alkalen fosfataz seviyesi ile kendini gösteren klinik bir antitedir (132, 136).

Radyoembolizasyon cerrahi rezeksiyon imkanı olmayan, kemoterapi dirençli veya yaygın karaciğer metastazlı olgular da kullanılan etkin tamalayıcı bir tedavi yöntemidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Mart 2007-Mart 2013 tarihleri arasında, Genel Cerrahi ve Onkoloji birimleri tarafından; lezyonların yaygınlığı, lokalizasyonları (bilobar tutulum, vasküler-biliyer komşuluklar, rezidüel parankim yetersizliği) ve eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle rezeksiyon yapılamayan hepatik kolorektal metastazı bulunan ve bölümümüze radyofrekans ablasyonu için yönlendirilen 22'si (% 35,5) kadın ve 40'ı (% 64,5) erkek, toplam 62 olgu çalışmaya katıldı. Olgu yaşları 32-82 arasında değişmekte olup ortalama yaş 58,0 (medyan yaş 56) idi. 29 olguda (%46,8) primer kolon tümörü sol kolonda yer alırken, 19 olguda (%30,6) rektumda, 13 olguda (%21) sağ kolonda ve 1 olguda (%1,6) ise multifokal olması nedeniyle hem sağ hem sol kolonda izlenmekteydi. 11 olguda müsinöz, 14 olguda iyi, 36 olguda orta ve 1 olguda az differansiye adenokanser patolojisi bulunmaktaydı. Başta diabetes mellitus ve hipertansiyon olmak üzere 37 (%59,7) olguda eşlik eden komorbidite mevcuttu. Ayrıca 2'si prostat, 1'i over ve 1'i endometrium olmak üzere toplam 4 (% 6,5) olguda kanser öyküsü bulunmaktaydı. 1 (%1,6) olguda ise kolon kanseri nedeni ile takip edilirken mide kanseri gelişti. Aile öyküsünde 9 (%14,5) olgunun ailesinde kolorektal kanser bulunurken, bunlardan 5'inde (%8) hem kolorektal hem kolon dışı kanser vardı. Ayrıca 8'nin (%13) ailesinde ise kolon dışı kanser öyküsüne rastlanmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	**n =62(%)**
Yaş *[ortalama±ss (min-maks)]*	58,0±11,4 (32-82)
Cinsiyet	
Erkek	40 (64,5)
Kadın	22 (35,5)
Primer Tümör Lokalizasyonu	
Sağ kolon	13 (21)
Sol kolon	29 (46,8)
Multifokal	1 (1,6)
Rektum	19 (30,6)
Primer tümör patolojisi	
Müsinöz adenokanser	11 (17,8)
İyi differansiye adenokanser	14 (22,6)
Orta Derecede differansiye adenokanser	36 (58)
Az differansiye adenokanser	1 (1,6)
Komorbidite	37 (59,7)
Kanser Öyküsü	5 (8)
Ailede Kanser Öyküsü	17 (27,5)
Kolorektal	9 (14,5)
Kolon dışı	8 (13)

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

Bölümümüze yönlendirilen olguların öncelikle RF ablasyonu için uygunluğu değerlendirildi. Planlama aşamasında ultrasonografi ile lezyonların sonografik olarak yerleri, sayıları, komşulukları, ulaşılabilirlikleri ve uygun iğne giriş yeri belirlendi. BT ya da MRG ise hastalığın evrelendirilmesinin yapılmasında ve karaciğerdeki lezyonların özelliklerinin (lokalizasyon, sayı, boyut) belirlenmesinde kullanıldı. Görüntüleme çalışmaları sonucunda, işlem için

uygun olgulardan tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kanama parametreleri ve hepatit belirteçleri istendi. Trombosit sayısı 50000/mm3'ün altında ve INR 1,25'in üstünde olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların işlem sırasında uygulanacak olan anestezi açısından riski bulunup bulunmadığının belirlenmesi için tedavi öncesinde olgular Anestezi ve Reanimasyon Bölümü'ne konsülte edildi.

İşlem öncesi olgulardan ya da 1. derece yakınlarından, işlemin yapılışı ve olası riskleri hakkında bilgi verildikten sonra yazılı onam alındı.

Çalışmamıza dahil edilen 62 olguda, toplam 361 lezyonun 39'una metastazektomi, 322'sine ise 113 seans RFA yapıldı. 18 (%29) olguda intraoperatif, 25 (%40,4) olguda perkütan ve 19 (30,6) olguda intraoperatif ve perkütan yol kullanıldı. İlk geliş anında olguların 22'sinde (%35,5) tek bir lezyon, 31'inde (%50) 2-5 lezyon, 9'unda (%14,5) 5'ten fazla lezyon izlendi. İlk uygulamada toplam 177 lezyon tedavi edildi. Olguların bir defada RF ablasyonu yapılan maksimum lezyon sayıları 1-13 adet olup ortalama maksimum lezyon sayısı 3,3'dü (ortanca:3). Lezyon çapları 0,5-10 cm arasında değişmekteydi (ortalama:2,02 cm medyan 2 cm <2cm n=160; 2-3,9cm n=129, ≥ 4cm n=33). İşlemlerin 107'si (%94,7) US kılavuzluğunda 3.5MHz prob kullanılarak, 5'i (%4,4) US ve BT kılavuzluğunda, 1 tanesi (%0,9) de US+skopi eşliğinde uygulandı (Tablo 3).

Tablo 3. Lezyonların Özellikleri

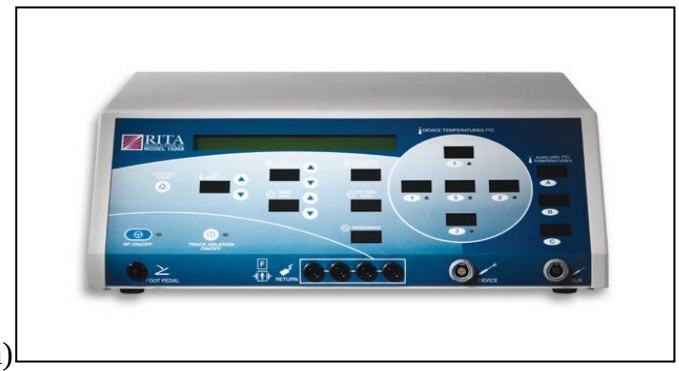
Değişkenler	**n (%)**
Toplam Lezyon Sayısı	361 (100)
RFA Yapılan	322 (89,2)
Metastazektomi	39 (10,8)
RFA Yapılan Lezyonlar	322 (100)
Primer	177 (55,0)
Rezidü- Rekürrens	145 (45,0)
RFA Seans Sayısı	113 (100)
RFA	62 (54,9)
reRFA	51 (45,1)
Uygulama Şekli (seans)	113 (100)
İntraoperatif	39 (35,5)
Perkütan	74 (65,5)
Uygulama Şekli (olgu)	62 (100)
İntraoperatif	19 (30,6)
Perkütan	25 (40,4)
Perkütan ve İntraoperatif	18 (29)
Bir Kerede RFA Yapılan Max. Lezyon Sayısı	62 (100)
1	17 (27,4)
2-5	34 (54,8)
>5	11 (17,8)
RFA Yapılan Lezyon Çapları	322 (100)
< 2 cm	160 (49,7)
2-3,9 cm	129 (40,1)
≥4 cm	33 (10,2)
Olgularda RFA Yapılan En Büyük Lezyon Çapı	62 (100)
< 2cm	10 (16,1)
2-3,9 cm	30 (38,4)
≥4 cm	22 (3,4)

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

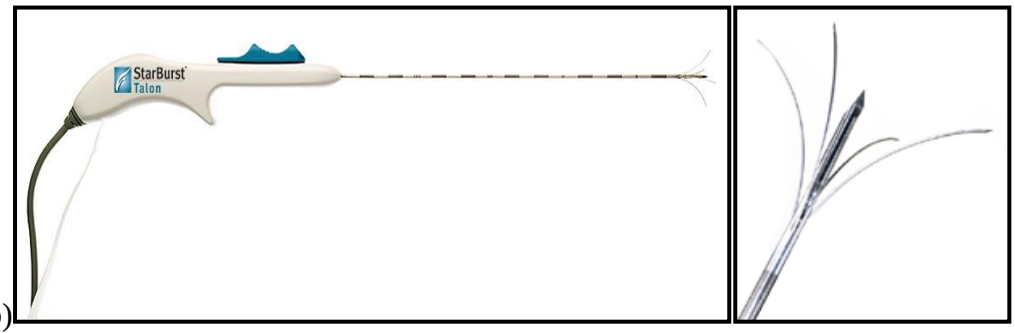
Ablasyon işlemine başlarken sedoanaljezi uygulandı. İntravenöz yolla 1-3 mg/kg propofol ve 1mg dormicum verilerek olgu, spontan solunumun olduğu derin uyku durumuna getirildi. Büyük ya da çok sayıda lezyon varlığında uzun süren işlemler sırasında propofole idame dozunda devam edildi. İşlem sırasında anestezi ekibi tarafından elektrokardiyografi, tansiyon, nabız ve oksijen monitorizasyonu yapıldı.

Ablasyon işlemi için RITA Starburst Talon (RITA Medical Systems, Angiodynamics Inc.) termal ablasyon elektrodu ve RITA model 1500X jenerator kullanıldı. RITA Starburst Talon cihazının 14 G çapında, 15 cm ve 25 cm uzunluğunda 2 probu mevcuttur. Bizim çalışmamızda bu probların 15 cm uzunluğunda olanları tercih edildi. Bu elektrotta 4 aktif iğne elektrot ve 1 aktif trokar ucu bulunmaktadır. Her iğne ucunda bulunan ısı algılayıcıları ile dokunun ulaştığı sıcaklık monitorize edilir. Trokarın üzerinde, istenilen ablasyon boyutuna göre iğnelerin açılmasını sağlayan 1cm'den 4 cm'e kadar derecelendirilmiş ayarlama düğmesi mevcuttur. İğnelerin hepsi tamamen açıldığında 'Noel ağacı' benzeri görünüm ortaya çıkar (Şekil 14).Bu sistem ısı iletimini hızlandıran infüzyon bazlı bir sistemdir. Açılan aktif iğne elektrotlarının uçlarından infüzyonu sağlanan salin, dokuda direncin azalmasını dolayısıyla daha büyük bir güçle daha fazla ablasyon sağlanmasına neden olur. Salin infüzyonu için özel bir pompa kullanılır (Intelli Flowpump, RITA Medical Systems, Angiodynamics Inc.).

a)



b)



Şekil 14. a) RITA Model 1500X RF jeneratörü, b) StarBurst Talon RFA elektrodu (137).

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

Ablasyonun etkin ve güvenli olması için, 1cm çapında peritümöral sağlam dokuda da nekroz oluşturularak güvenli tedavi sınırı sağlanması amacıyla lezyona kaç kez girişim yapılması gerektiği ve halkasal ablasyon alanlarının kesişme miktarları hesaba katılarak işleme başlandı.

Ultrasonografi kılavuzluğunda dikkatli bir şekilde ilerletilen ablasyon elektrodunun ucu lezyonun içerisine uygun pozisyonda yerleştirildikten sonra trokar içerisine yerleşmiş olan iğneler lezyon ve 1 cm çapında komşu sağlam parankimi kapsayacak şekilde açılarak işlem gerçekleştirildi. Merkezde ve etrafındaki dört farklı kadranda yer alan elektrotlar olmak üzere toplam 5 elektrodun ucunda doku sıcaklığını ölçen ısı algılayıcıları sayesinde ablasyon sırasında doku sıcaklığı monitorizasyonu sağlanarak işlemin kontrollü yapılmasına dikkat edildi.

30 olguda 37 seansta, karaciğer kubbesinde ya da subkapsüler alanda, diafragma, mide, duodenum, kolon ve böbrek komşuluğunda yerleşmiş 46 lezyonda, işleme başlamadan önce karaciğer komşuluğuna 18 G Chiba iğnesi yardımıyla yeterli miktarda %5 konsantrasyonunda dekstroz solüsyonu verilerek hidrodisseksiyon sağlandı. Böylelikle komşu organların hasarlanma riski azaltılmış oldu.

Kılavuz görüntüleme yöntemi eşliğinde iğne ucu lezyon içerisinde uygun yere yerleştirilip elektrotlar açıldıktan sonra ablasyona başlandı. Jeneratörün üzerindeki tuşlarla manuel olarak hedef ısı 105 C° olacak şekilde ayarlandı. Trokar ucu ve 4 iğne elektrodu ucundaki ısı algılayıcılarının monitorize ettiği değerlerin tamamı hedef ısıya ulaştığında, etkin ablasyon için önceden hesaplanmış olan süre geri saymaya başladı. Bu süre, RITA StarBurst Talon kullanılan olgularımızda 2 cm ablasyon alanı oluşturmak için 0 dakika (tüm elektrotlar hedef ısıya ulaşılması için gereken süre yeterlidir), 3 cm ablasyon alanı oluşturmak için 5 dakika ve 4 cm ablasyon alanı oluşturmak için 9 dakika olarak belirlendi. Dokunun ısınmasına bağlı oluşan gaz artefaktlarının görüntüyü etkilememesi için önce transdüsere daha uzak lezyonlara, daha sonra ise yüzeye yakın lezyonlara RFA uygulandı.

Ayrıca jeneratör üzerinde bulunan empedansa ait çizelge (efficiency) de işlem sırasında takip edildi. Dokunun akıma direncini gösteren bu çizelgenin değerleri 1 ile 10 arasında değişmekteydi. İstenilen değer yani direncin en az, akımın en etkili olduğu değer 10 olarak belirlendi. İşlem sırasında bu değerin altına düşüş saptandığında düşük direnç nedeniyle dokunun kömürleşmesini engellemek için manuel olarak hedef ısı azaltıldı. Etkin ve güvenli ablasyon sağlayabilmek için bu kontrol sürekli yapıldı.

İşlem sırasında artan ısı ile birlikte dokularda açığa çıkan nitrojenin, ultrasonografide hiperekojen hava kabarcıkları şeklinde görülmesi takip edilerek oluşan görünümün primer lezyon çapından daha geniş olmasına dikkat edildi. Ablasyon süresi tamamlandıktan sonra tümör ekimi riskini ortadan kaldırmak için trokar, trasesi boyunca 50W güçle hedef ısı 50 C° olacak şekilde 1 cm aralıklarla ablasyon yapılarak geri çekildi.

İşlemden hemen sonra ultrasonografi kontrolü yapılarak olası erken komplikasyon varlığı araştırıldı. Sedoanaljezi sonlandırılarak olgu, yattığı kliniğe gönderildi.

İntraoperatif olarak uygulanan tedavide ise ameliyathane koşullarında, genel anestezi altında, genel cerrahi ekibi ile birlikte aynı işlemler uygulandı.

Çalışmamıza dahil 37 olguda 39 seansta radyofrekans ablasyon işlemi intraoperatif olarak gerçekleştirildi. 13 olguda primer tümör cerrahisi, 9 olguda primer tümör cerrahisi ve metastazektomi, 6 olguda metastazektomi, 4 olguda laparatomi ve 1 olguda 3 seans laparatomi, kolesistektomi ve metastazektomi nedeniyle ayrıca 2 olguda ileostomi/kolostomi kapatılması, 1 olguda primer tümör

cerrahisi lokalizasyonunda gelişen insizyonel herninin onarımı nedeniyle ve 1 olguda nüks kolon kitlesi cerrahisi nedeniyle operasyona alınan olgularda RFA işleminin intraoperatif yapılması tercih edildi. Toplam 113 seans RFA işleminin 39 seansı intraoperatif, 74 seansı ise perkütan yaklaşımla gerçekleştirildi.

İşlemden bir gün sonra olası komplikasyonlar açısından olgulara ultrasonografi kontrolü yapıldıktan sonra ek bir problem saptanmadı ise olguların taburculuğu sağlandı.

Ablasyon sonrası 1. ay kontrolünde olgulara kontrastlı, üç fazlı dinamik karaciğer BT (Light Speed VCT, GE Medical Systems, ABD) ya da dinamik karaciğer MRG ve difüzyon MRG incelemeleri (1,5T, Signa Excite II, GE Medical Systems, ABD ve 3T, Siemens Magnetom Verio, Erlangen, Germany) yapıldı.

Bilgisayarlı tomografide lezyonda total ablasyon sağlandığını saptamak için temel olarak üç ölçüt göz önünde bulunduruldu: 1) tümor etrafında ya da içinde erken ve özellikle geç faz (portal faz ya da 5.dakika) görüntülerde kontrast tutulumu saptanmaması, 2) ablasyon alanı sınırlarının düzgün ve keskin olması, 3) ablasyon alanının daha önceki incelemede (baz inceleme) belirlenmiş tümör boyutundan daha geniş olması. Müdahale edilen lezyon alanında işlemden hemen sonra kontrast tutulumu saptanması "rezidü tümör", tam ablasyon sağlanan RFA alanında tekrar kontrast tutulumu izlenmesi "lokal progresyon" ve diğer alanlarda yeni lezyonların izlenmesi ise "rekürrens" olarak kabul edildi.

Manyetik rezonans görüntülemede ise ablate edilen lezyon lokalizasyonunda T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens sinyal özelliğinde, T1

ağırlıklı dinamik kontrastlı görüntülemede kontrast tutulumu göstermeyen, difüzyon sekansında difüzyon kısıtlamasının izlenmediği ve hücre nekrozuna bağlı yüksek ADC (Apparent Diffusion Coefficient- Görünürdeki Diffüzyon Katsayısı) değerlerinin ölçüldüğü, primer lezyondan daha geniş bir alanın saptanması tam ablasyon olarak değerlendirildi.

Olguların 1.ay kontrolünü takiben 6 ay aralıklarla BT ve MRG incelemeleri ile takibi sürdürüldü. Rezidü, lokal progresyon ya da rekürrens saptanan olgularda yeniden RF ablasyonu yapıldı ve/veya ek tedavi yöntemleri uygulandı.

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

Kategorik değişkenlere göre rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım, hızlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin sağkalım hızları ve ortalama yaşam süresi ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda rezidü rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p<0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu

değişkenli modele dahil edildi. Ayrıca, her bir değişkene ilişkin rölatif risk ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

$p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Çalışmamıza dahil edilen 62 olgunun Mart 2013 tarihine kadar yapılan takip sonuçları göz önünde bulunduruldu. Takip süresi 5 ile 61 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 30,3 aydı (ortanca: 30 ay).

Takip sırasında toplam 24 olguda; 17 adet RF ablasyonu lokalizasyonunda rezidü alan, 38 adet lokal progresyon gösteren lezyon ve 90 adet rekürrens gösteren lezyon olmak üzere toplam 145 lezyona yeniden RF ablasyonu (reRFA) uygulandı. 7 olguya 1 kere, 10 olguya 2 kere, 4 olguya 3 kere ve 3 olguya 4 kere tekrar RF ablasyonu yapıldı. Böylelikle 62 seans ilk kez RFA işlemi ve 51 seans reRFA olmak üzere toplam 113 seans RFA gerçekleştirildi.

RFA işlemi sonrasında ablasyon kontrolü için takipte yapılan ilk görüntüleme, 1. ayda dinamik kontrastlı BT ve/veya dinamik kontrastlı karaciğer ve difüzyon MRG incelemeleri oldu. 56/62 (% 90,3) olguda ilk RF ablasyonu sonrası takip incelemesinde tam ablasyon izlendi (Tablo 4). RF ablasyonu yapılan 322 lezyonun 38'inde (%12) rezidü ve 65'inde (%20) lokal progresyon saptandı (Tablo 5). Yetersiz ablasyon görülen lezyonların medyan boyutları 2,5 cm olup 1-10 cm arasında, lokal progresyon gösteren lezyon medyan boyutları 2 cm olup 0,5-7 cm arasında değişmekte idi. 6 aylık aralarla yapılan BT ve MRG takiplerinde çalışma süresi boyunca intrahepatik lokal progresyon ya da rekürrens görülme zamanı 1 ile 38 ay arasında değişmekte olup medyan rezidü-rekürrens zamanı 9 ay, ortalama rezidü-rekürrens zamanı ise 14,1 ay olarak hesaplandı. 43 (%69,3) olguda intrahepatik rezidü- rekürrens gelişmiş olup 28 (%45) olguda RFA sonrası ilk 6 ay içerisinde, 15 olguda (%24) ise 6 aydan sonra rezidü-rekürrens izlendi (Tablo 6). Rezidü-rekürrens saptanan 24/62 (% 38,7) olguya 51 seans tekrar RFA uygulandı. Takiplerde 24 (% 38,7) olgunun 19'unda (%30,7)

intrahepatik rekürrens gözlendi. 9'u (%14,5) dissemine hastalık, 2'si (%3,2) sepsis ve 1'i (%1,6) ise metastazektomi sırasında vena kava inferior yaralanması nedeni ile exitus olurken (toplamda 12 olgu [%19,4]), intrahepatik rekürrens saptanan 3 (%4,8) olguya tekrar RF ablasyonu planlandı. 4 (%6,5) olguda ise yaygın hepatik metastaz nedeniyle takip kararı alındı. İntrahepatik rezidü-rekürrens saptanmayan 5 (%8,1) olgunun ise 1'inde (%1,6) ekstrahepatik metastaz nedeni ile exitus gelişirken 4 (%6,5) olguda rekürrens ya da ekstrahepatik metastazının olmadığı izlendi (Tablo 4-5).

62 hastaya işlem sonrasında sistemik kemoterapi tedavisi başlandı. Takipleri sırasında yaygın intrahepatik metastaz nedeniyle 3 (%4,8) olguda radyoembolizasyon, 11 (%18) olguda (transarteriyel kemoembolizasyon (7 olgu 1 seans, 1 olgu 2 seans, 2 olgu 3 seans, 1 olguda 5 seans) tedaviye eklendi.

Çalışmamızda toplam 35 (%56,5) olguda karaciğer dışı metastazlar ortaya çıktı. Ekstrahepatik metastazın en sık görüldüğü yer akciğer olup adrenal, kemik, periton, over, beyin, plevra, intraabdominal ve mediastinal lenf nodları, retroperiton ve dalak metastaz görülen diğer organlar ve yerlerdi. 26 (%42) olguda akciğer metastazı izlendi.

27 (%43,5) olgu dissemine hastalık, 1 (%1,6) olgu metastazektomi sırasında vena kava inferior yaralanması ve 2 (%3,2) olgu kemoterapiye sekonder nötropenik ateş ve sepsis nedeniyle olmak üzere toplamda 30 (%48,4) olguda exitus gelişti.

Tablo 4. Takip Sonuçları

Değişkenler	**n**
İlk RFA Sonrası Tam Ablasyon*[n(%)]*	56 (90,3)
Rezidü Rekürrens*[n(%)]*	43 (69)
İlk 6 ay İçerisinde[n(%)]	28 (45)
6 Aydan Sonra[n(%)]	15 (24)
Ekstrahepatik Metastaz	35 (56,5)
Exitus *[n(%)]*	30 (48,4)
Takip Süresi ay*[ortanca (min-maks)]*	30 (5-61)

min: minimum, maks: maksimum.

Tablo 5. Lokal Rekürrens Sonuçları

Değişkenler	**n=322**
Lokal rekürrens*[n(%)]*	93 (%32)
Yetersiz ablasyon[n(%)]	38 (%12)
Lokal progresyon[n(%)]	65 (%20)

Tablo 6. Rezidü-rekürrens Zamanı ile Lezyon Çapı Arasındaki İlişki

Lezyon boyutu	***Rezidü-rekürrens zamanı***	
	İlk 6 ay İçerisinde[28(%)]	*6 Aydan Sonra[15(%)]*
<2cm	1 (3)	0 (0)
2-3,9cm	12 (43)	9 (60)
≥4cm	15 (54)	6 (40)

İşlem sonrasında 1/62 (% 1,6) olguda trakt ablasyonuna bağlı cilt yanığı, 5/62 (%8) olguda RFA alanında apse ve plevral effüzyon, 3/62 (%4,8) olguda

plevral effüzyon, 5/62 (%8) olguda RFA alanında apse, 1/62 (% 1,6) olguda safra yolu hasarı, plevral effüzyon ve RFA alanında apse, 1/62 (% 1,6) olguda RFA alanında apse ve hepatikojejunal fistül, 1/62 (%1,6) olguda RFA alanında apse ve hematom saptandı. Toplam 4 olguda görülen cilt yanığı ya da plevral effüzyon gibi minör komplikasyonlar konservatif yaklaşımla takip edildi ve takip sonunda bulgular geriledi. RFA alanında saptanan abse formasyonları, perkütan drenaj ve iv. antibiyotik ile tedavi edildi. Apse ve hepatikojejunal fistül gelişen olguya perkütan drenaj uygulanıp antibiyogram altında, drenaj kataterı yerinden gelen takibi yapıldı. Takip sonunda görüntüleme yöntemlerinde fistül izlenmedi. Safra yolu hasarı olan olguda ise anjiografi birimimizde perkütan transhepatik kolanjiografi ile değerlendirildikten sonra biliyer drenaj kateteri ile safra yollarının eksternal drenajı sağlandı.

Rekürrenssiz ortalama sağkalım süresi 21 ay olmakla birlikte medyan yaşam süresi 10 ay olup % 95 güven aralığı 14,54-25,80 arasındaydı. 6 aylık, 1 yıllık ve 3 yıllık rekürrenssiz sağkalım oranları sırasıyla %55, %45 ve %28,5 idi. Yapılan tek değişkenli analiz sonucu rekürrenssiz sağkalım üzerinde; olgu cinsiyeti (p=0,446) ve primer tümör patolojisi (p=0,074) gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı. Lezyon sayısı (p=0,0635) da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte lezyon sayısı arttıkça rekürrensiz sağkalım süresi azalmaktaydı. Tek lezyonu olanlarda ortalama sağkalım süresi 29,4 ay iken, bu süre lezyon sayısı 2-5 olanlarda 16,9 ay, 5'ten fazla lezyonu olanlarda ise 8,4 aydı. Rekürrenssiz sağ kalım hızını etkileyen faktörler lezyon çapı (p<0,001), ekstrahepatik metastaz varlığı (p<0,001), tekrar RFA uygulanması (reRFA) (p<0,001), uygulama şekli (p=0,002) ve olgu yaşı idi. Ortalama rekürrenssiz yaşam süresi lezyon çapı 2 cm'den küçük olanlarda 44,9 ay, 2-4 cm olanlarda 20,8 ay, 4 cm ve 4 cm'den büyük lezyonu olanlarda ise 6,5 aydı (p=0,028). RFA sonrası ekstrahepatik metastaz gelişenlerde rekürrensiz ortalama yaşam süresi 12,5 ay iken ekstrahepatik metastazı olmayanlarda ise bu süre 31,1 ay olarak bulundu. Ayrıca tekrar RFA olanların rekürrensiz yaşam süreleri ise

olmayanlara oranla anlamlı olarak daha kısa bulundu (6,9 aya karşılık 29,5 ay). Olgu yaşı 60 yaş altında rekürrensiz sağkalım süresi ortalama 15,4 ay iken 60 yaş ve üstünde 22 ay olarak hesaplandı. Uygulama şekli intraoperatif olanlarda ortalama yaşam süresi 24,6, perkütan olanlarda 25,5 ay iken hem intraoperatif hem perkütan olanların yaşam süresi 7,3 ay olarak bulundu (Tablo 7, 8)

Genel sağkalım oranları ise 1 ve 3 ve 4 yıl için sırasıyla %90, %55 ve %33 olarak hesaplandı. Ortalama yaşam beklentisi 40 ay olarak bulundu (%95 güven aralığı=34,9-45,3). Yapılan tek değişkenli sağkalım analizi sonucu genel sağ kalım üzerinde, olgu yaşı (p=0,796), cinsiyeti (p=0,172), lezyon sayısı (p=0,652), lezyon çapı (p=0,244) uygulama şekli (p=0,330), reRFA (p=0,253), ekstrahepatik hastalık (p=0,103) ve primer tümör patolojisi gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı. Olgu yaşı, lezyon çapı, uygulama şekli, reRFA, ekstrahepatik metastaz gelişimi rekürrenssiz sağkalımı etkilerken bu faktörlerin genel sağkalım oranları üzerinde etkisi anlamlı bulunmadı. Genel sağkalım üzerinde tek anlamlı etkenin 6 aydan önce rezidü- rekürrens gelişimi olduğu sonucuna varıldı (Tablo 9, 10).

Tablo 7. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Rezidü Rekürrenssiz Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (Ay) (%95 Güven Aralığı)	Log-Rank	p-değeri
	6 Aylık	1 Yıllık	3 Yıllık			
Yaş					4,83	**0,028**
<60 yıl	54,0	32,2	19,3	15,4 (8,7-22,0)		
≥60 yıl	80,0	63,3	40,8	22,0 (16,0-27,9)		
Cinsiyet					0,58	0,447
Erkek	52,5	44,9	22,6	18,8 (12,0-25,8)		
Kadın	59,1	44,6	29,3	23,3 (13,4-33,2)		
Lezyon Sayısı					5,51	0,063
Tek	70,6	58,2	43,1	29,3 (17,9-40,8)		
2-5	55,9	46,7	25,7	16,9 (11,0-22,7)		
>5	27,3	18,2	HY	8,4 (2,2-14,5)		
Lezyon Çapı					23,44	**<0,001**
<2 cm	90,0	80,0	80,0	44,9 (32,4-57,4)[a,b]		
2-3.9 cm	60,0	56,5	32,3	20,8 (12,9-28,7)[a,c]		
≥4 cm	31,8	12,1	-	6,5 (3,3-9,7)[b,c]		
Uygulama Şekli					12,70	**0,002**
İntraopetatif	66,7	55,6	46,3	24,6 (14,7-34,5)[d]		
Perkütan	60,0	55,7	41,2	25,5 (16,2-34,8)[e]		
İntraoperatif ve perkütan	36,8	21,0	-	7,3 (4,3-10,3)[d,e]		
ReRF					19,11	**<0,001**
Yok	68,4	60,3	49,1	29,5 (21,6-37,5)		
Var	33,3	20,8	-	6,9 (4,4-9,4)		
Ekstra Hepatik					10,11	**<0,001**
Hastalık Yok	70,4	66,2	47,3	31,1 (21,9-40,4)		
Hastalık Var	42,9	27,9	13,9	12,5 (6,8-18,3)		
Patoloji					3,19	0,074
Müsinöz	72,7	63,6	53,0	27,5 (15,4-39,5)		
Adeno Ca	51,0	40,6	22,3	17,0 (11,3-22,7)		
GENEL	54,8	44,8	28,4	20,2 (14,5-25,8)	-	-

HY: Hesaplama Yapılamadı, a: Lezyon boyutu <2cm grubu ile lezyon boyutu 2-3.9 cm grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,017), b: Lezyon boyutu <2cm grubu ile lezyon boyutu ≥4 cm grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: Lezyon boyutu 2-3.9 cm grubu ile lezyon boyutu ≥4 cm grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), d: Uygulama şekli intra-op olan grup ile her ikisi olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,004), e: Uygulama şekli perkütan olan grup ile her ikisi olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo 8. Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizine Göre Rezidü Rekürrenssiz Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Rölatif Risk	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
<60 Yaş	2,550	1,205	5,394	5,993	**0,014**
Lezyon Sayısı 2-5	2,498	0,940	6,640	3,371	0,066
Lezyon Sayısı >5	2,929	0,852	10,073	2,908	0,088
Lezyon Çapı 2.0-3.9 cm	2,926	0,537	15,934	1,542	0,214
Lezyon Çapı ≥4 cm	10,814	1,788	65,413	6,722	**0,010**
İntraoparatif	3,962	0,733	21,429	2,556	0,110
Perkütan	3,140	0,924	10,664	3,363	0,067
ReRF	5,117	1,303	20,094	5,473	**0,019**
Ekstra Heptatik Hastalık	3,702	1,656	8,276	10,164	**<0,001**
Adeno Ca	1,689	0,510	5,588	0,737	0,391

Diğer faktörlere göre düzeltmesi yapılarak elde edilen çoklu değişkenli analiz sonucunda 60 yaştan küçük olmak, lezyon boyutunun 4 cm'den büyük olması ve reRFA tedavisi varlığı rekürrens görülme hızını artırmaktaydı.

Tablo 9. Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Genel Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

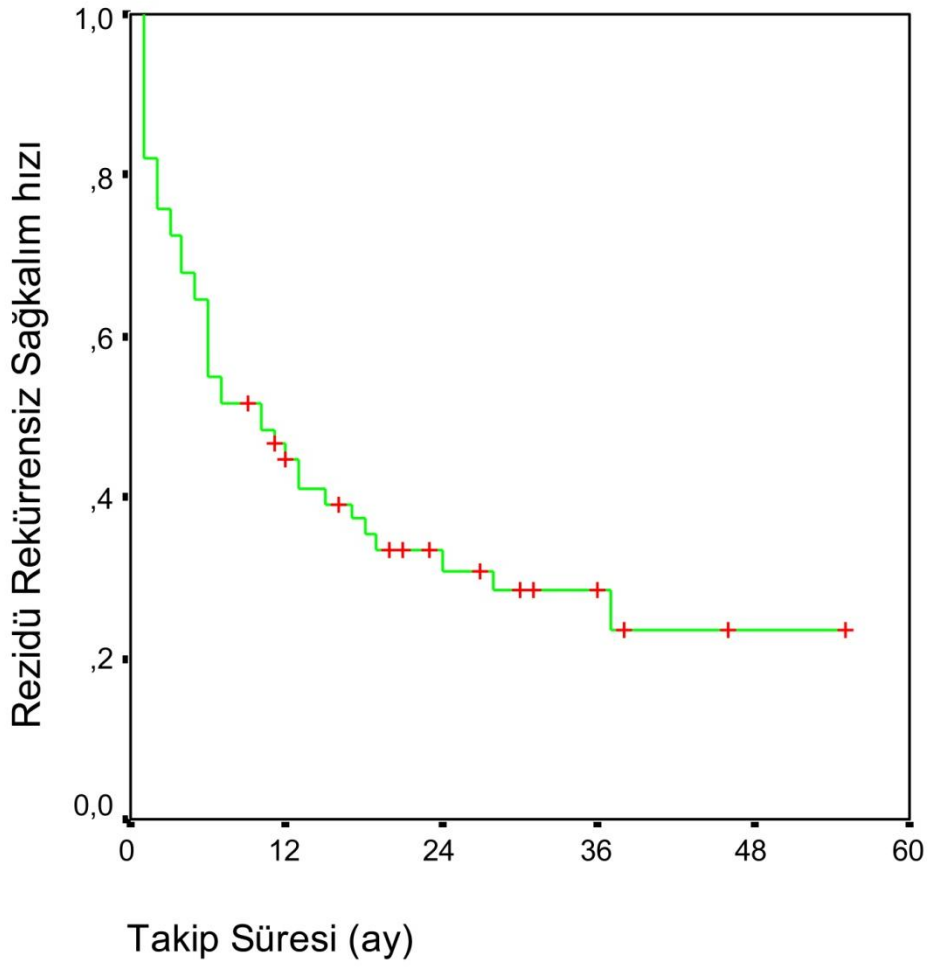
Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (Ay) (%95 Güven Aralığı)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	4 Yıllık			
Yaş					0,07	0,796
<60 yıl	89,1	51,0	34,7	39,5 (32,8-46,2)		
≥60 yıl	92,0	62,6	26,1	40,5 (31,7-49,4)		
Cinsiyet					1,87	0,172
Erkek	92,4	51,0	11,5	36,0 (31,4-40,6)		
Kadın	86,4	62,3	62,3	44,9 (34,9-54,9)		
Lezyon Sayısı					0,86	0,652
Tek	94,1	59,7	59,7	44,9 (33,9-55,9)		
2-5	88,2	62,0	21,7	38,9 (32,3-45,5)		
>5	90,9	28,9	28,9	33,5 (25,6-41,3)		
Lezyon Çapı					2,82	0,244
<2 cm	90,0	78,7	78,7	46,1 (35,1-57,1)		
2-3.9 cm	90,0	55,6	39,7	41,7 (34,2-49,2)		
≥4 cm	90,9	47,8	0,0	33,6 (27,8-39,4)		
Uygulama Şekli					2,22	0,330
İntraoperatif	82,5	37,8	HY	30,7 (23,4-38,0)		
Perkütan	88,0	59,8	44,8	41,0 (31,7-50,2)		
İntraoperatif ve Perkütan	100,0	64,5	30,1	44,3 (37,5-51,1)		
ReRF					1,31	0,253
Yok	84,0	49,4	49,4	39,4 (31,8-47,0)		
Var	100,0	64,2	27,0	43,6 (37,5-49,7)		
Ekstra Hepatik					2,66	0,103
Hastalık Yok	100,0	78,7	31,5	41,9 (35,5-48,2)		
Hastalık Var	82,9	42,8	30,6	36,4 (29,6-43,3)		
Patoloji					0,56	0,453
Müsinöz	100,0	60,6	HY	38,4 (31,4-45,5)		
Adeno Ca	88,1	54,1	31,4	39,2 (33,5-44,8)		
Rezidü-Rekürrens					14,39	**<0,001**
Yok	88,8	88,8	88,8	50,0 (43,5-56,5)[a]		
6 Aydan önce	85,7	31,9	12,1	29,8 (24,7-34,8)[a,b]		
6 Aydan sonra	100,0	68,9	45,9	47,1 (37,5-56,7)[b]		
GENEL	90,3	55,1	33,3	40,1 (34,9-45,3)	-	-

HY: Hesaplama Yapılamadı, a: Rezidü rekürrens yok grubu ile 6 aydan önce grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), b: 6 aydan önce grubu ile 6 aydan sonra grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,011).

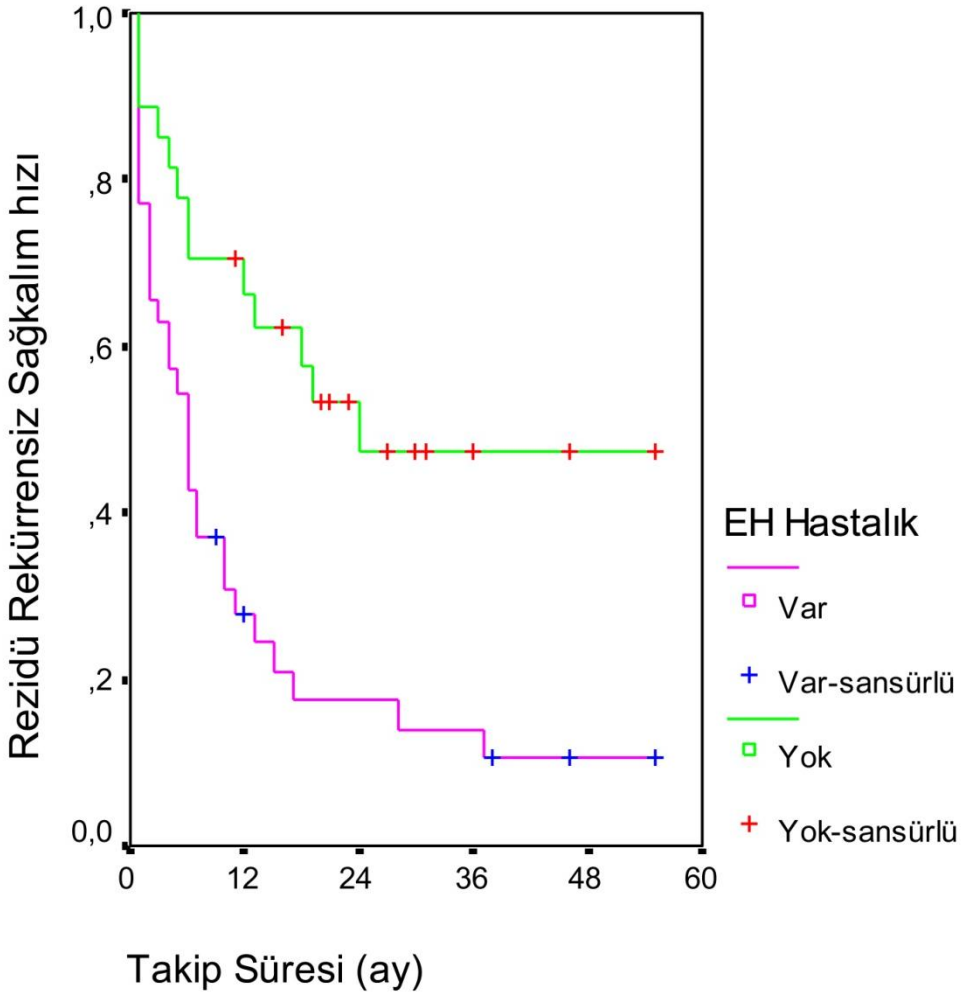
Tablo 10. Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizine Göre Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Olası Tüm Risk Faktörlerinin Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	**Rölatif Risk**	**%95 Güven Aralığı**		**Wald**	**p-değeri**
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Kadın Faktör	0,486	0,171	1,383	1,829	0,176
Lezyon Boyutu 2.0-3.9 cm	0,703	0,098	5,035	0,123	0,726
Lezyon Boyutu ≥4 cm	0,446	0,059	3,400	0,607	0,436
Ekstra Heptatik Hastalık	1,653	0,637	4,286	1,067	0,302
6 Aydan önce Rezidü Rekürrens	41,384	4,936	346,951	11,776	**<0,001**
6 Aydan sonra Rezidü Rekürrens	5,178	0,605	44,277	2,255	0,133
ReRF Yapılmayan	8,009	2,884	22,236	15,944	**<0,001**

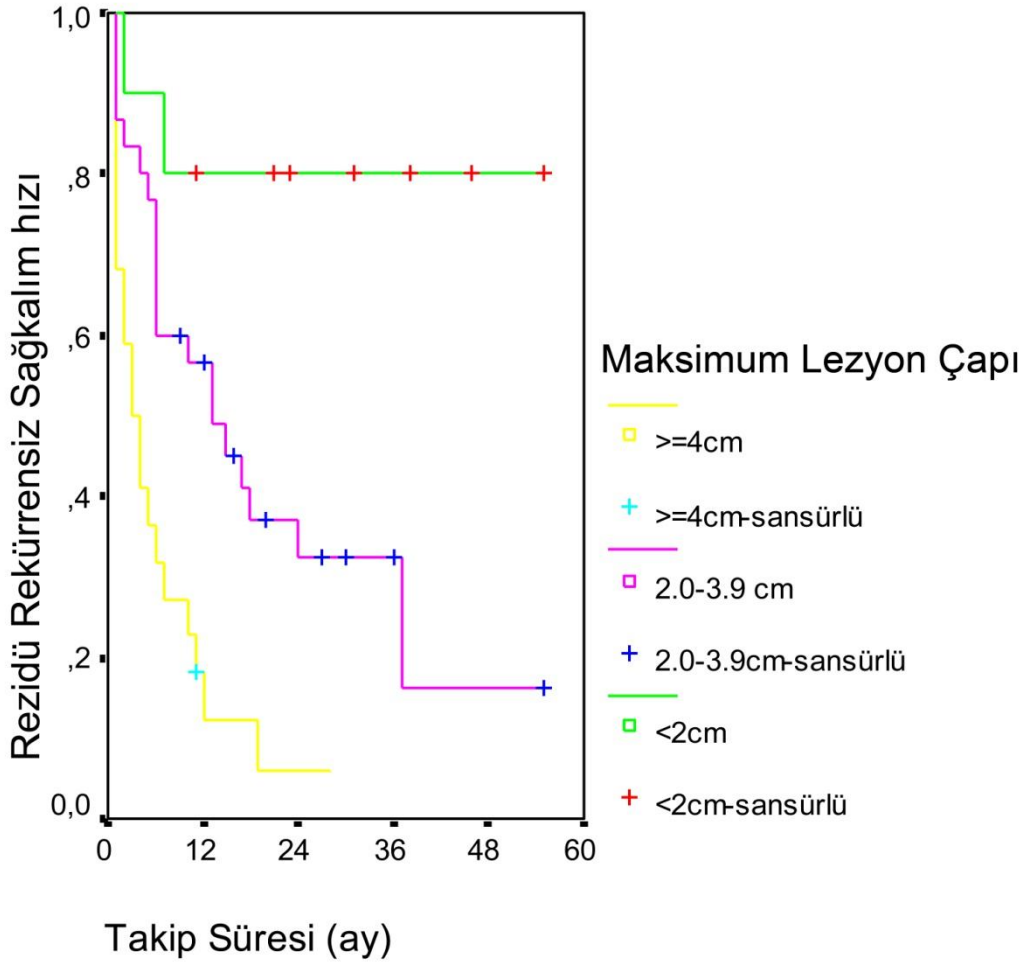
Diğer faktörlere göre düzeltmesi yapılarak elde edilen çoklu değişkenli analiz sonucunda 6 aydan önce rezidü rekürrens gelişimi ve reRFA olmamak genel sağkalım hızını azaltmaktaydı.



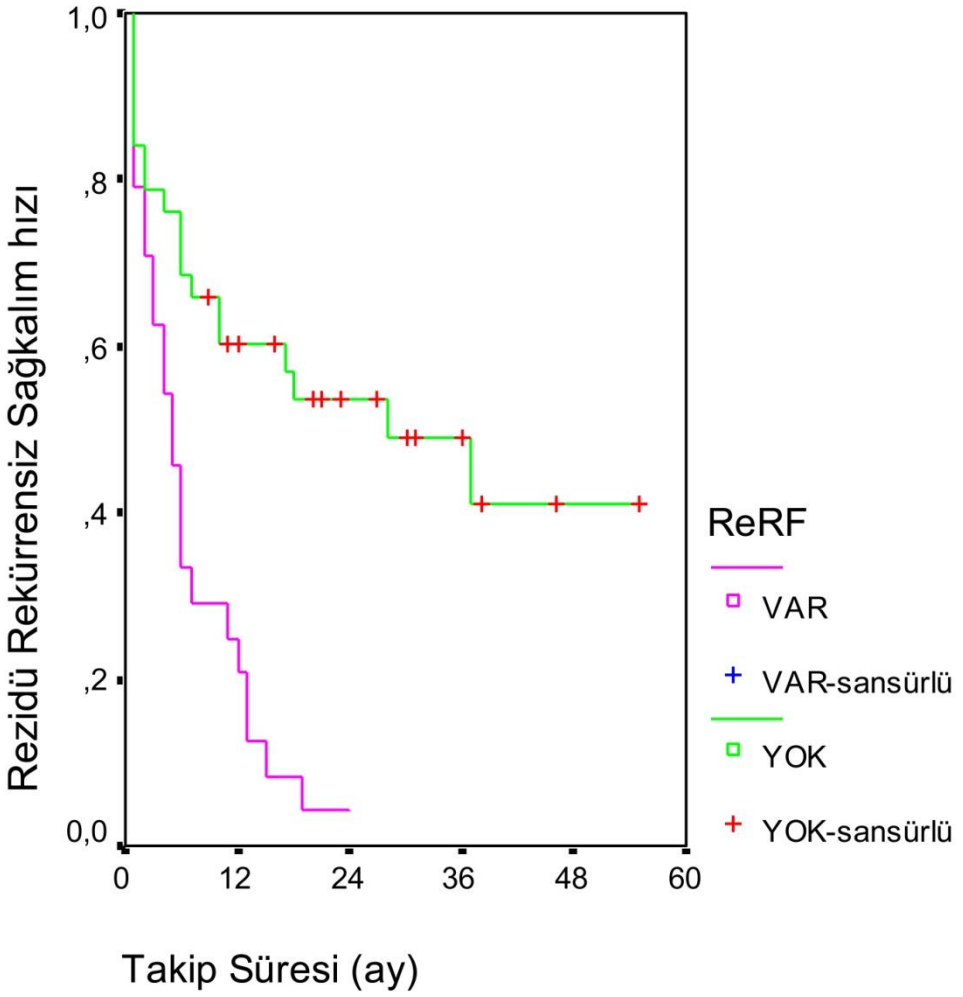
Grafik 1. Tüm Olgular İçerisinde Rezidü Rekürrenssiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi



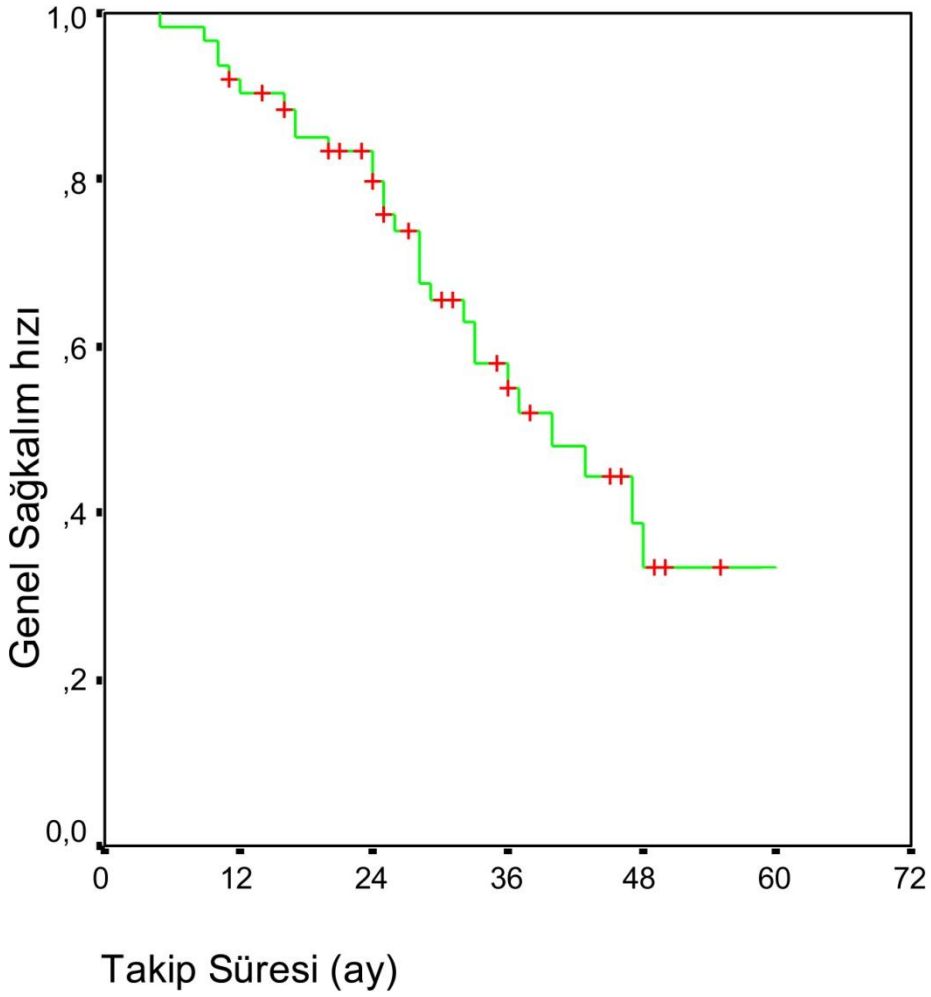
Grafik 2. Ekstrahepatik Hastalığı Olan ve Olmayan Gruplara Göre Rezidü Rekürrenssiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri



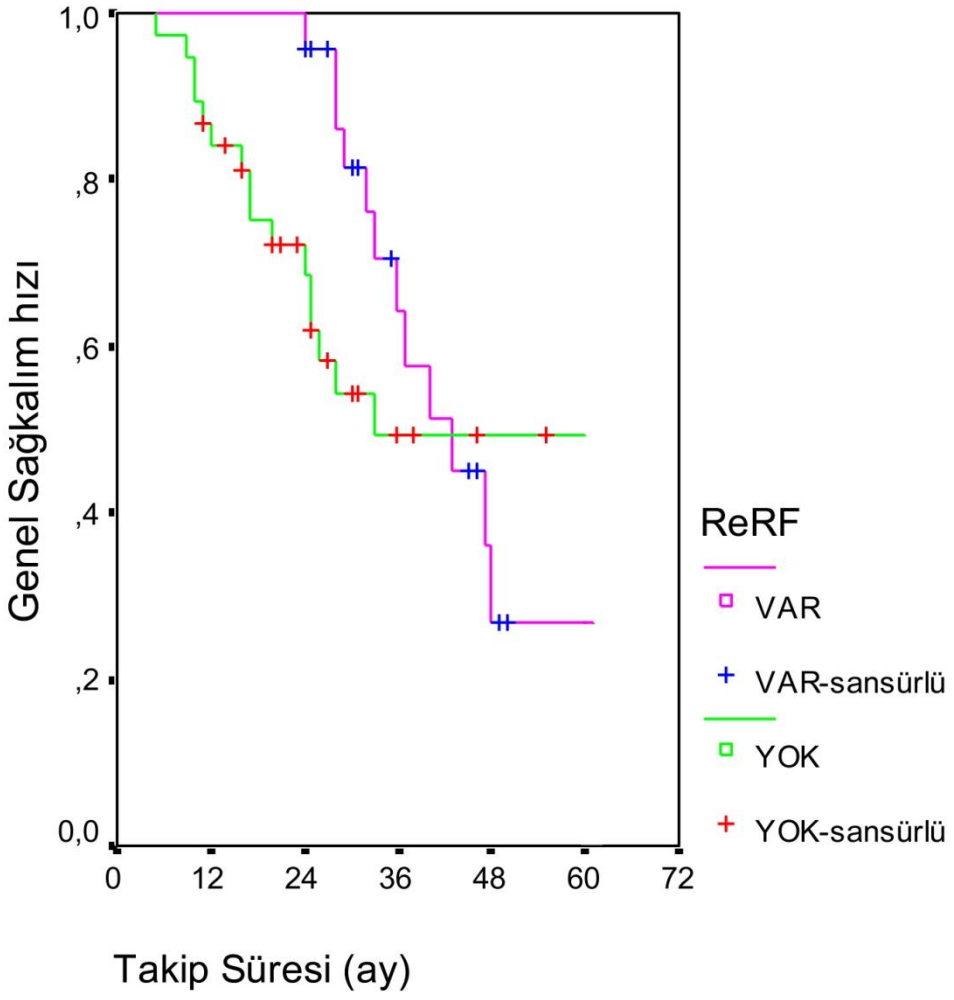
Grafik 3. Maksimum Lezyon Boyutuna Göre Rezidü Rekürrenssiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri



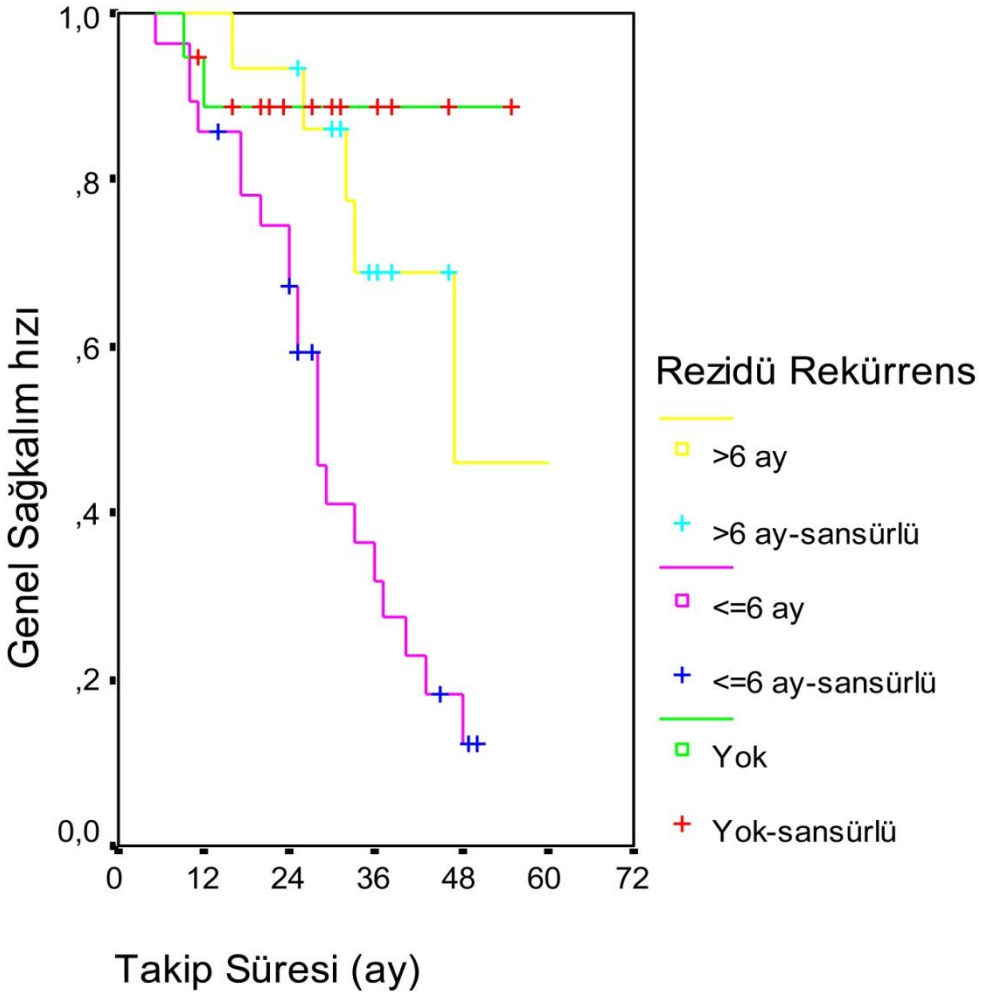
Grafik 4. ReRF Yapılan ve Yapılmayan Gruplara Göre Rezidü Rekürrenssiz Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri



Grafik 5. Tüm Olgular İçerisinde Genel Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrisi



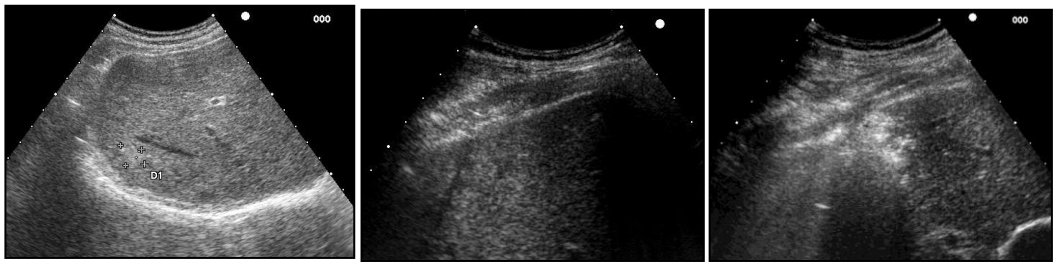
Grafik 6. ReRF Yapılan ve Yapılmayan Gruplara Göre Genel Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri



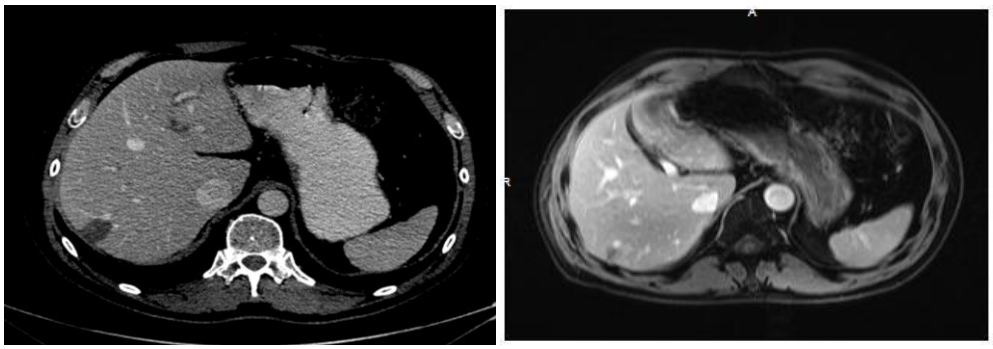
Grafik 7. Rezidü Rekürrens Durumuna Göre Genel Sağkalım Hızını Gösteren Kaplan Meier Eğrileri

OLGU ÖRNEKLERİ:

OLGU 1:



a. b. c.



d. e.

54 yaşında erkek olgu, Mayıs 2007'de kolon kanseri tanısı konarak opere olan olgunun, takiplerinde Ağustos 2008'de karaciğer metastazı olması nedeniyle perkütan RF ablasyon tedavisi uygulandı.

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

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

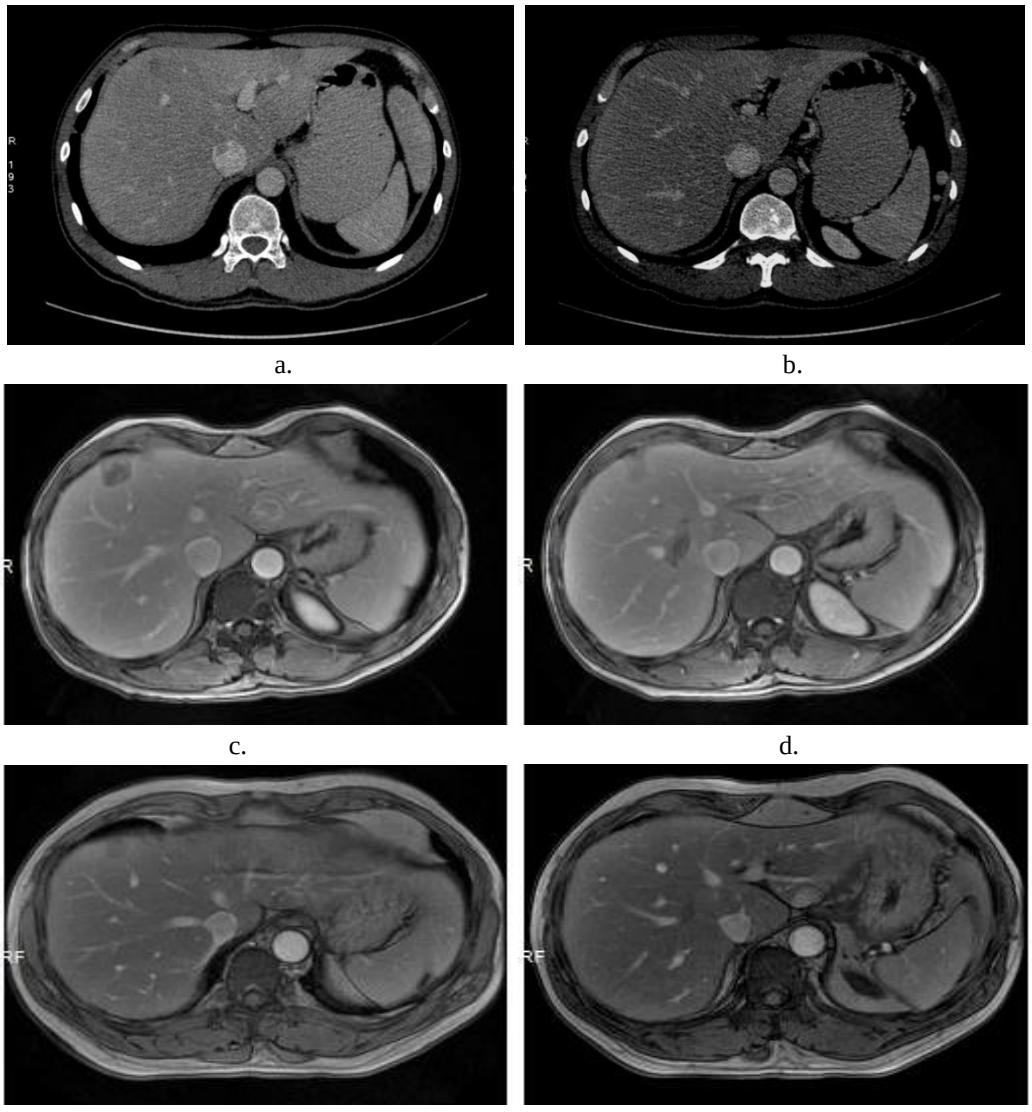
c) US kılavuzluğunda RFA elektrodu lezyon içerisine yerleştirilerek, güvenli ablasyon sınırı oluşturmak amacıyla 3 cm açıldı ve 5 dakika ablasyon yapıldı.

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

d) 1. yıl kontrol kontrastlı BT incelemesinde kontrast tutulumu göstermeyen, hipodens RF ablasyon alanı izlendi.

e) 5. yıl kontrol MRI incelemesinde, 1. yıl incelemesine göre küçülmüş, hipointens, kontrast tutulumu göstermeyen RF ablasyon alanı izlendi.

OLGU 2:



a. b.

c. d.

e. f.

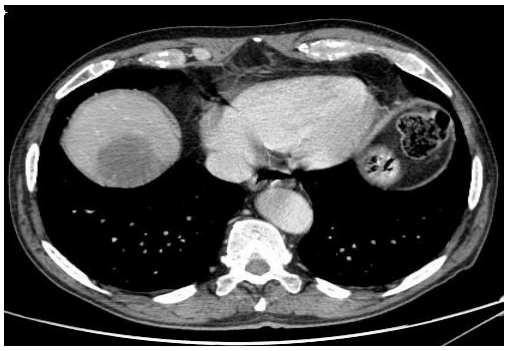
45 yaşında erkek olgu, Mayıs 2009'da kolon kanseri ve eş zamanlı karaciğer metastazları nedeni ile primer kolon tümörü rezeksiyonu ve intraoperatif olarak RF ablasyon işlemi uygulandı.

a-b) Preoperatif kontrastlı BT görüntülemesinde karaciğer segment 5-8 bileşkesinde subkapsüler yerleşimli 2 cm ve segment 8 yerleşimli 1 cm çaplı, hipodens lezyonlar saptandı ve intraoperatif RF ablasyon tedavisi yapıldı.

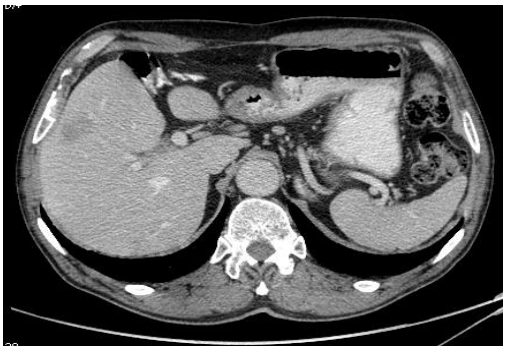
c-d) 1.ay kontrol kontrastlı dinamik MRI incelemesinde T1 ağırlıklı sekanslarda kontrast tutulumu göstermeyen, lezyon boyutlarından daha büyük, RF ablasyon odaklarına ait düzgün sınırlı, hipointens alanlar izlendi.

e-f) 4. yıl kontrol dinamik MRG incelemelerinde, T1 ağırlıklı postkontrast görüntülerde, segment 5-8 bileşkesi ve segment 8 yerleşimli, kontrast tutulumunun izlenmediği, düzgün sınırlı, 1 ay MRG incelemesi ile karşılaştırıldığında küçülmüş, RF ablasyon odakları izlendi.

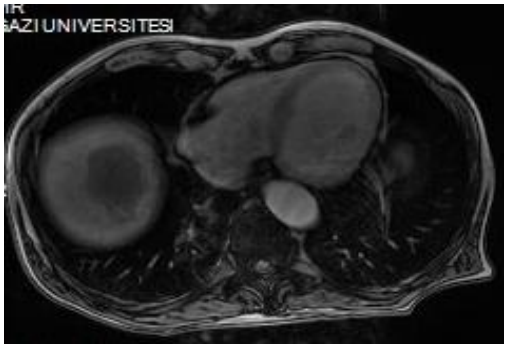
OLGU 3:



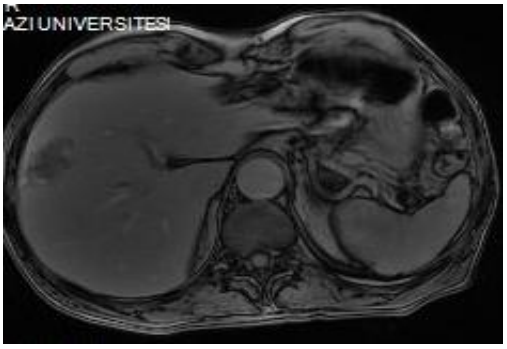
a.



b.



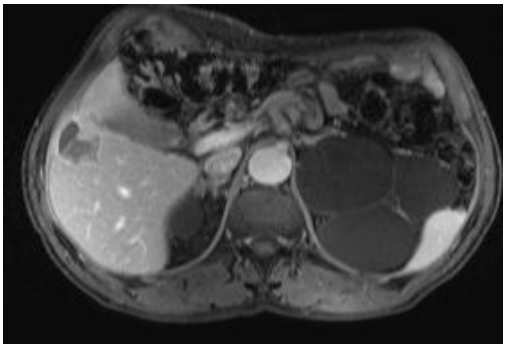
c.



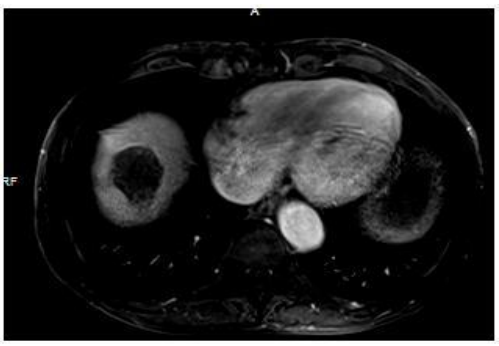
d.



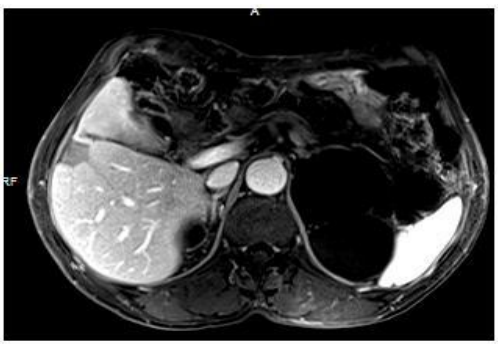
e.



f.



g.



h.

63 yaşında erkek olgu, Ağustos 2009'da kolon kanseri tanısı konarak opere olan olgunun takiplerinde karaciğer kubbe ve segment 8 de metastaz olması nedeniyle Nisan 2010'da, perkütan RF ablasyon tedavisi uygulandı.

a-b) Kontrastlı BT incelemesinde karaciğer kubbe yerleşimli 5 cm ve segment 8 yerleşimli 3 cm çaplı, hipodens lezyonlar izlendi.

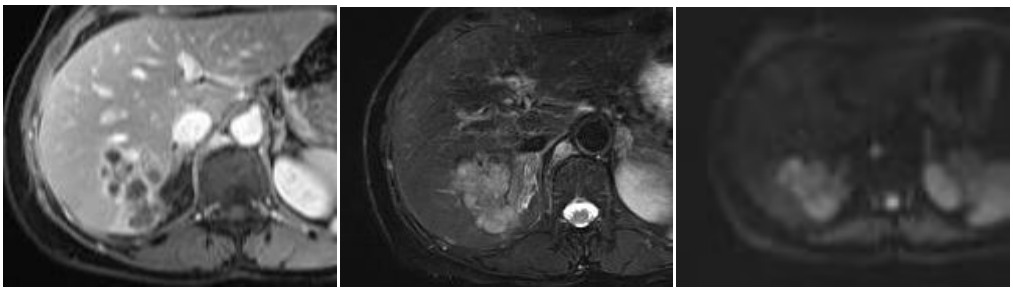
c-d) 1.ay kontrol kontrastlı dinamik MRI incelemesinde T1 ağırlıklı sekanslarda kontrast tutulumu göstermeyen RF ablasyon odağına ait, düzgün sınırlı hipointens alanlar izlendi.

e) 19. ay kontrol dinamik MRI incelemesinde safra kesesi komşuluğunda, segment 8'deki RF ablasyon alanı komşuluğunda, lokal progresyona ait kontrast tutulumu dikkati çekti ve bu alana Ekim 2011 de reRFA yapıldı.

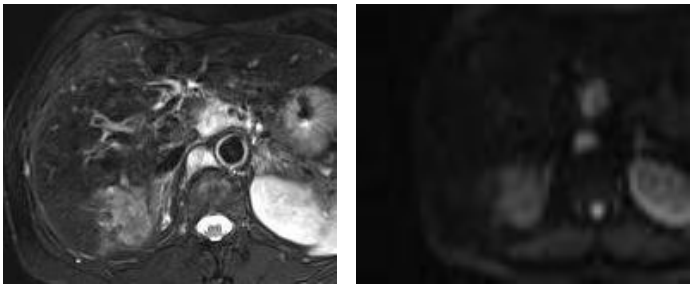
f) ReRFA tedavisi sonrası 1.ay kontrollerinde lezyon boyutundan daha büyük boyutta, kontrast tutulumunun izlenmediği RF ablasyon alanı izlendi.

g-h) 3. yıl kontrol dinamik MRG incelemelerinde, T1 ağırlıklı postkontrast görüntülerde kontrast tutulumunun izlenmediği, düzgün sınırlı, 1 ay MRG incelemesi ile karşılaştırıldığında küçülmüş, RF ablasyon odakları dikkati çekti.

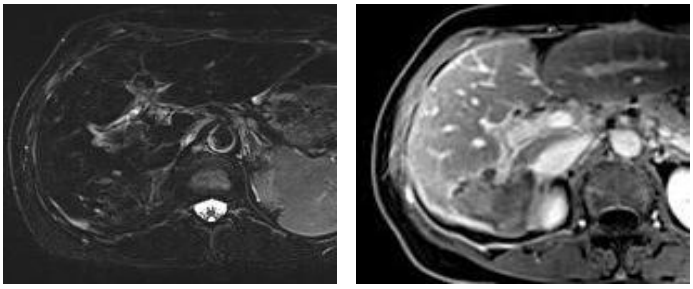
OLGU 4:



a. b. c.



d. e.



f. g.

58 yaşında kadın olgu; Ekim 2010'da kolon kanseri tanısı konarak opere olan olgunun, takiplerinde Şubat 2011'de karaciğer metastazı olması nedeniyle perkütan RF ablasyon tedavisi uygulandı.

a) İşlem öncesi yapılan MRG incelemesinde segment 6-7 bileşkesinde postkontrast T1 ağırlıklı sekanslarda kontrast tutulumu gösteren 6 cm çaplı lezyon saptandı. Bu lezyona RFA tedavisi uygulandı.

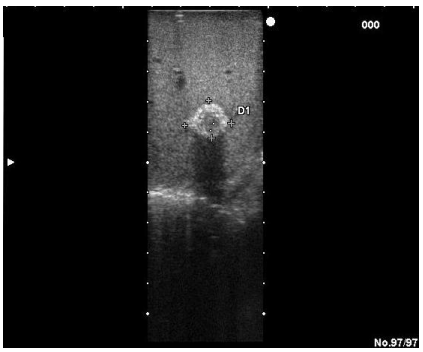
b-c) 1. ay kontrol MRG incelemesinde segment 6-7 bileşkesindeki RFA odağında, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens ve difüzyon ağırlıklı görüntülemede difüzyon

kısıtlaması gösteren ve yüksek hücresel içeriği düşündürür düşük ADC değerleri ölçülen rezidü kitleye ait görünüm saptandı ve tekrar RFA tedavisi yapıldı.

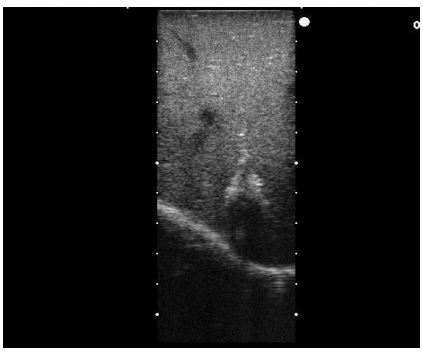
d-e) ReRFA tedavisi sonrası 5. ay MRG kontrolünde, eski RFA odağında, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens ve difüzyon ağırlıklı sekanslarda difüzyon kısıtlamasının izlendiği lokal progresyon gösteren kitleye ait görünüm saptandı ve yeniden RFA tedavisi yapıldı.

f-g) 2. reRFA tedavisi sonrası 1. yıl MRG kontrolünde T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens, postkontrast T1 ağırlıklı sekanslarda kontrast tutulumunun saptanmadığı, önceki incelemelere göre küçülmüş RFA odağı izlendi.

OLGU: 5



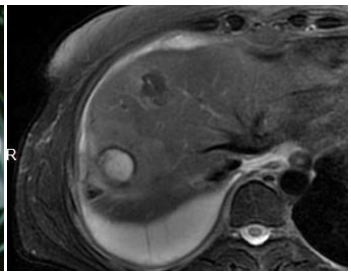
a.



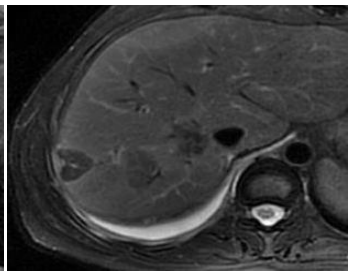
b.



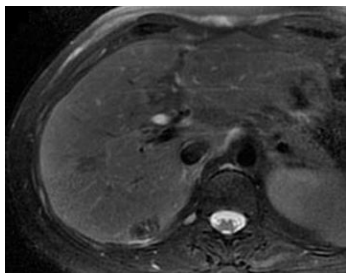
c.



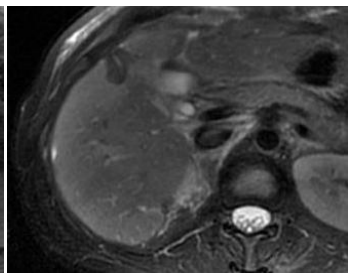
d.



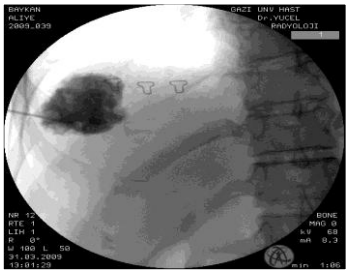
e.



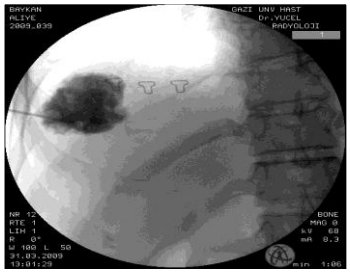
f.



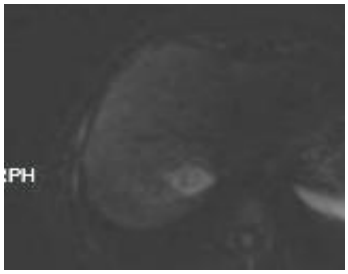
g.



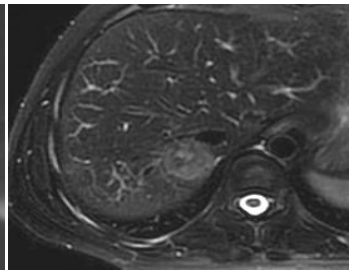
h.



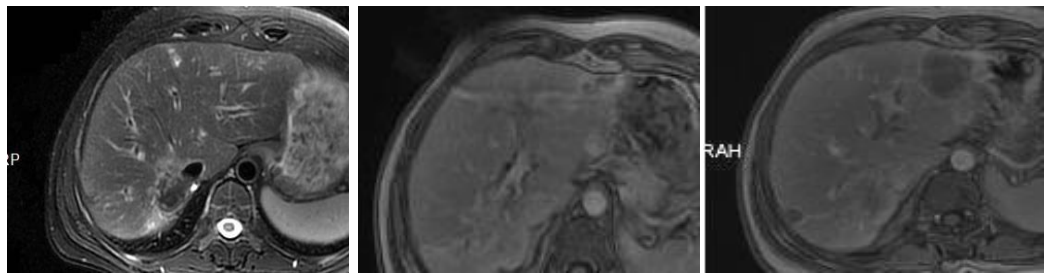
i.



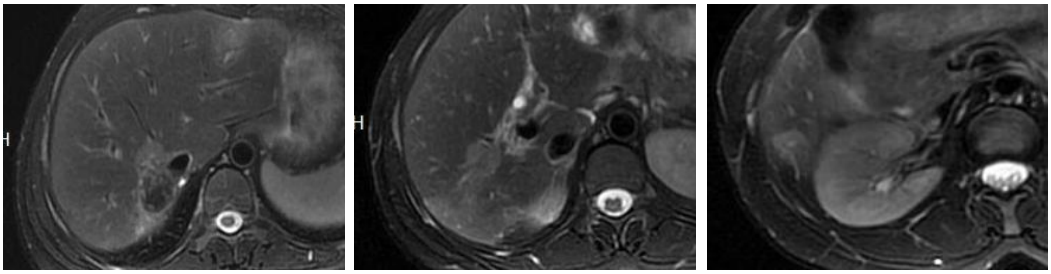
k.



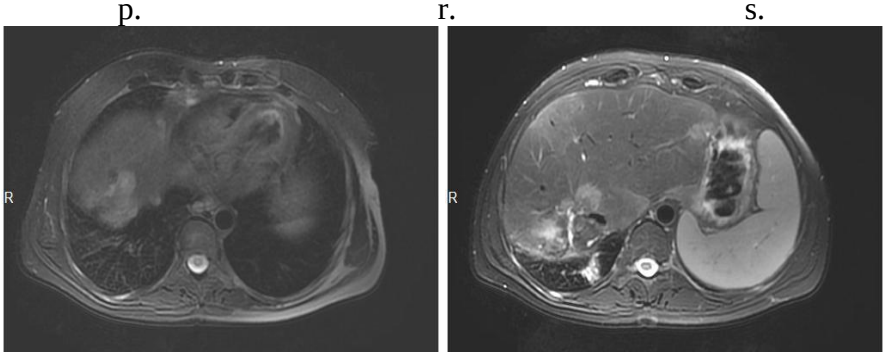
l.



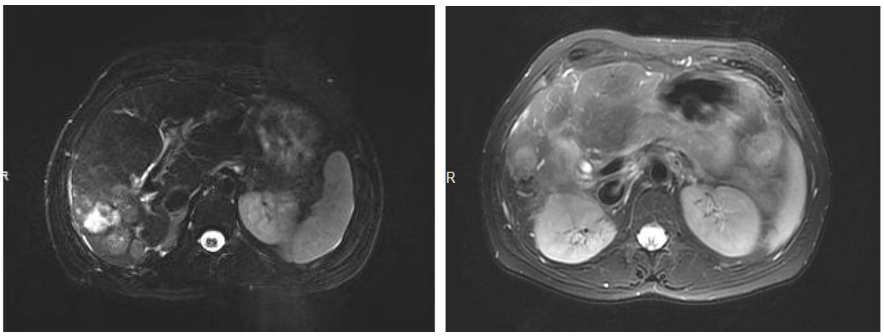
m. n. o.



p. r. s.



t. u.



v. y.

43 yaşında kadın olgu, Şubat 2009'da kolon kanseri ve eş zamanlı karaciğer metastazları nedeni ile primer kolon tümörü rezeksiyonu ve intraoperatif olarak RF ablasyon işlemi uygulandı.

a) İntraoperatif US incelemesinde, en büyüğü 1,5 cm çaplı olmak üzere 7 lezyon tespit edildi.

b) US kılavuzluğunda intraoperatif olarak uygulanan RFA tedavisi sırasında lezyon boyutlarından daha geniş bir alanda hava kabarcıklarına ait hiperekojen görünüm izlendi.

c,d) 1. ay kontrol kontrastlı BT ve MRG incelemelerinde, karaciğer kubbe yerleşimli RFA alanında hipodens ve T2 ağırlıklı serilerde hiperintens özellikte apse ile uyumlu görünüme rastlandı. Ayrıca MRG incelemesinde T2 ağırlıklı sekanslarda sol hemitoraksta plevral effüzyon saptandı.

e-g) Yine 1. ay kontrol MRG incelemesinde T2 ağırlıklı sekanslarda diğer RFA odaklarına ait hipointens alanlar izlendi.

h,i) Olgumuzun karaciğer kubbe yerleşimli apsesi floroskopi ve US kılavuzluğunda, perkütan yolla drene edildi ve antibiyogram altında tedavisi yapıldı. Plevral effüzyonu ise US kılavuzluğunda perkütan yolla drene edildi.

k,l) RFA sonrası 1. yıl kontrol MRG incelemesinde, vena kava inferior posterolateralinde, segment 7'deki RFA odağı posterosuperior komşuluğunda diffüzyon ağırlıklı sekanslarda yüksek hücresel içeriğe ait düşük ADC değerlerinin ölçüldüğü, diffüzyon kısıtlaması izlenen ve T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens sinyal özelliğinde, lokal progresyon gösteren kitle izlendi. Nisan 2010'da bu alana tekrar RFA tedavisi yapıldı ve ardından olası 'heat-sink' etkisine bağlı rezidü gelişimini önlemek amacı ile 4 seans TAKE tedavisi uygulandı.

m,n) ReRFA sonrası 8. ay kontrol MRG incelemelerinde bu alanda rezidü kitleye rastlanmadı. Ancak karaciğer segment 2'de, subkapsüler yerleşimli postkontrast T1 ağırlıklı sekanslarda kontrast tutulumu izlenen rekürren lezyon saptandı. Bu alana yönelik Aralık 2010'da tekrar RFA tedavisi uygulandı.

o-s) Kontrol MRG incelemelerinde segment 2'deki RFA odağında kontrast tutulumuna rastlanmazken, segment 7 yerleşimli eski RFA odağı komşuluğunda

ve segement 6-7 bileşkesinde ve segment 6'da rekürrens gösteren kitlelere rastlandı. Mart 2011'de bu kitlelere tekrar RFA tedavisi yapıldı.

t-y) ReRFA tedavisi sonrası yapılan kontrol incelemelerde karaciğerin birçok segmentinde rezidü-rekürrens gösteren kitlelere rastlandı ve hasta diffüz karaciğer metastazları nedeni ile takibe alındı.

5. TARTIŞMA:

Kardiovasküler nedenlerden sonra en sık ikinci ölüm nedeni kanser olup her dört kişiden biri buna bağlı olarak kaybedilmektedir (1). Kolorektal kanserler en sık rastlanılan 3. kanser tipidir. Tüm kanser olguları içerisinde %9'luk bir orana sahip olup kanserden ölümlerin 4. en sık nedenidir (1, 2). Yaşam boyunca kolorektal kanser gelişme riski yaklaşık %5-6 iken, bu nedenle ölüm riskinin yaklaşık %3 olduğu belirtilmiştir (22, 23, 24).

Kolorektal kanserlerin son yıllarda görülme oranı azalma eğiliminde olup bu durum gelişmiş tarama yöntemleri ile saptanan prekanseröz lezyonların erken dönemde tedavi edilmesine bağlanmaktadır (2, 3). İnsidans ve mortalite oranları yaşla birlikte artmaktadır (1, 2, 3). Olgularının %90'ı 50 yaş ve üzerinde olup kolorektal kansere bağlı ölümlerin %94' ü de 50 yaş ve üzerinde gerçekleşmektedir (3).

Genel olarak kolorektal kanserler, erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmekle birlikte kadınlarda kolon, erkeklerde ise rektum kanserine daha çok rastlanmaktadır (37). Günümüzde olguların %52-61'i rektum ve sigmoid kolonda bulunurken, %19-24'ü ise çekum ve çıkan kolonda izlenmektedir (24).

Kolorektal kanser risk faktörleri arasında; doymuş yağdan zengin, fiberden fakir diyetler, fazla miktarda kırmızı et, az sebze meyve tüketimi, hareketsizlik, obezite, tütün ve alkol kullanımı, kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü ya da aile öyküsü, kronik inflamatuar barsak hastalığı öyküsü sayılabilir. Tüm kolorektal kanser olgularının %5'ini oluşturan otozomal dominant geçen bazı genetik hastalıklar da yüksek risk grubundadır (3, 25, 29).

Kolorektal kanserlerin %90'ı mukoza epitelyum hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır. Öncü lezyonları adenomlar (adenomatöz polip) ve displaziler olup Batı ülkelerinde erişkinlerin hayatları boyu %50'sinde adenomatöz polip gelişirken bu poliplerin 1/10'u 10-15 yıl içerisinde kanserleşmektedir (13, 44, 45).

Kolorektal kanser erken evrede genellikle semptom vermez (3). Abdominal ağrı (%44), bağırsak alışkanlıklarında değişiklik (%43), hematokezya ve melena (%40), halsizlik (%20), anemi (%11), kilo kaybı (%6) ilerlemiş hastalığı düşündürür belli başlı semptomlardır (5).

Beş yıllık sağkalımı belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Tümörün en önemli prognostik faktörleri arasında invazyon derinliği (T), lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı (N), uzak organ metastazı (M), vasküler ya da lenfatik invazyon, karsinoembriyolojik antijen yüksekliği ve cerrahi sınır pozitifliği sayılabilir (41, 42).

Kolorektal kanserlerde en sık uzak metastaz karaciğere olmaktadır (7). Kolorektal kanserli hastaların tanı anında %25'inde, hastalık süresi boyunca ise %50'sinde karaciğer metastazı gelişir (7, 8). Karaciğer metastazları diğer metastazlara oranla daha hızlı progresyon gösterir ve sağkalım sürelerini belirgin etkilemektedir (9). Tedavi edilmeyen hepatik kolorektal kanser metastazlı olgularda ortalama sağkalım 3-20 aydır (49). Yalnız kemoterapi uygulanan olgularda ise yaşam süresi 16-24 aya kadar uzamaktadır (138, 139).

Hepatik kolorektal metastazlarda standart tedavi cerrahidir. Karaciğer metastazı rezeke edilebilen hastalarda 5 yıllık sağkalım %35-55, hastalıksız 5

yıllık sağkalım %25, ortalama sağkalım ise 20-60 ay civarındadır (49). Ancak genel durum bozukluğu, eşlik eden hastalıkların genel anestezi ve cerrahi prosedüre engel olması, karaciğer rezervinin azlığı, lezyonların yaygınlığı ve lokalizasyonları (bilobar tutulum, vasküler biliyer komşuluklar) gibi nedenlerle karaciğerle sınırlı metastaz olgularında rezeksiyon oranı %10-25 arasında kalmaktadır (10).

Bu durum cerrahiyi tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu amaçla çok sayıda minimal invaziv lokal tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde günümüzde daha yoğunlukla radyofrekans ablasyonu (RFA) ve son zamanlarda mikrodalga ablasyonu (MWA) geniş kullanım alanı bulmaktadır (19).

Radyofrekans (RF) dalgaları, elektromanyetik spektrumun frekansları 10kHz-900MHz arasında değişen, düşük frekanslı ve uzun dalga boylu elektromanyetik radyasyonlarıdır (71). Kapalı bir devre sistemi içerisinde, yalıtılmış elektrot uçlarından düşük voltajlı (50-200W), yüksek frekanslı (300-500kHz) alternatif akımın hedef dokuya iletilmesi sonucu dokuda alternatif elektrik alanı yaratılır. Dokudaki iyonlar, oluşturulan alternatif akımın yönü boyunca dizilmeye çalışırlar. Ancak doku direnci, elektrot direncine oranla daha fazla olduğundan iyonlar sadece uyarılır, iyon ajitasyonu oluşur, hareket etmeye başlarlar (11, 12, 13, 14, 15, 16). Bunun sonucu olarak sürtünme oluşur ve sürtünme sonucu da ısı ortaya çıkar. Açığa çıkan ısı sonucu hücre içi su buharlaşarak koagülasyon nekrozu oluşur ve böylece RF ablasyonu gerçekleşir (17, 18, 78).

İlk kez 1891'de Jaques- Arsene d'Arsonval, canlı dokulardan geçen yüksek frekanslı radyofrekans dalgalarının dokuda sıcaklık artışına neden

olduğunu saptamıştır. Tümör tedavisinde ise ilk kez 1910 yılında Beer ve Clark; kullanmış (11, 13, 73) ve 1920'lerde ise Cushing ve Bovie; "Bovie bıçağı" adı verilen ve beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılan tekniği bulmuşlardır (74). Karaciğer tümörlerinde ise ilk kez Rossi ve McGahan tarafından 1993 yılında kullanılmış olup 1997 yılında, bugünün teknolojisini kullanan FDA onaylı RF ablasyon yöntemi geliştirilmiştir (75, 76, 77). Günümüzde hepatosellüler kanser, hepatik ve serebral metastazlar, renal ve retroperitoneal tümörler, adrenal bez, prostat, akciğer, meme, dalak, tiroid tümörleri ve osteoid osteoma gibi kemik lezyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (14).

Günümüzde, kolorektal kanserlerin rezeke edilemeyen hepatik metastazlarında RFA uygulaması geniş kullanım alanı bulmaktadır. Cerrahiye alternatif, minimal invaziv, lokal tedavi yöntemi olan RF ablasyonunun etkinliğini, morbidite ve mortalitesini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Mulier ve arkadaşlarının birçok çalışmayı içeren derleme yazısında hepatik kolorektal kanser metastazlarında, hepatik rezeksiyon (HR) ile RFA karşılaştırılmıştır. Buna göre unrezektabl karaciğer metastazlarına RFA uygulanan olgular ile HR yapılanların 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %37-53 ve %53-78 arasında değişmekte iken 5 yıllık sağkalım oranları ise %14-55 ve %34-71 olarak bildirilmiştir. Lokal rekürrrens oranları RFA'da %34-40, HR yapılanlarda ise %3,8-10,4 olarak bulunmuştur. Buna göre cerrahi yaklaşımın RFA'dan daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Bunun nedeni olarak cerrahi sırasında daha iyi evreleme yapılarak operasyon öncesi görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen yeni karaciğer metastazlarının intraoperatif US ile tespit edilerek rezeke edilmesi, operasyon sırasında 5 yıllık sağkalım oranını belirgin düşüren peritoneal ve hiler lenf nodu metastazlarının saptanması nedeni ile karaciğer rezeksiyonundan kaçınılması ve RFA sırasında tümör ekimi (%0-1,4) olarak ileri sürülmüştür. RF ablasyon ile hepatik rezeksiyon karşılaştırıldığında mortalite

oranları sırasıyla % 0-0,5 ve % 0-6,6 olup RFA sonrası mortalite daha düşük olarak bulunmuştur (140,141) .

Ancak unutulmamalıdır ki RFA yöntemi sadece unrezektabl hepatik metastazlarda uygulanmaktadır. Bu durum sağkalım oranlarının cerrahiden yana olan farklılığını büyük ölçüde açıklamaktadır. Cerrahi yaklaşımım mortalite ve morbidite oranları RFA'a kıyasla bütün literatürlerde daha yüksektir.

Weng ve arkadaşlarının yaptığı RFA ve HR'nin sağkalım, hastalıksız sağkalım, morbidite ve mortalite oranlarının karşılaltırıldığı 12 retrospektif, 1 prospektif çalışmadan oluşan derleme yayınında; RFA ve HR için 3 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %32-84'e %51-82, 5 yıllık genel sağkalım oranları ise %17-49 ve %23-66 olarak bildirilmiştir. 3 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları RFA'da %0-76 ve %0-69; HR'de ise %32-90 ve % 12-89 olarak verilmiş ve hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım oranlarında cerrahinin RFA'a üstün olduğu savunulmuştur. RFA değerlerindeki geniş aralığın nedeni olarak da bazı yazarların soliter ve maksimum 3 cm çaplı tümörlere RFA uygulamalarına ve uygulama yolunun perkütan ya da intraopreratif olmasına göre değerlerin değiştiğini ileri sürmüşlerdir. Buna göre intraoperatif uygulamalarda 3 ve 5 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları perkütan yaklaşımlara göre yüksek bulunmuştur. RFA ve cerrahinin morbidite oranları sırası ile %10 ve %24,1 olarak bildirilirken cerrahi geçirenlerde hastanede kalış süresi hem perkütan hem de intaoperatif RFA uygulananlardan daha uzundur (141).

Lee ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu kolorektal kanser soliter karaciğer metastazlarında RFA ve HR uygulanan olgularda 5 yıllık sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal rekürrens oranlarının karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada ise lokal rekürrens oranları RFA' da ve HR'de sırası ile %29,7 ve %6,9

olarak bildirilmiştir. 5 yıllık sağkalım oranları ise RFA'da % 48,5, HR'de %65,7; 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırası ile RFA'da %30,1 HR'de %34,5' dir. 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ise RFA'da %25,7, HR'de %32,2 olarak belirtilmiştir. Buna göre hastalıksız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. RFA uygulanan ve rekürrens gelişen olgularda HR geçirenlere oranla genel sağkalım süresi belirgin azalırken, lokal rekürrens gelişmeyen hastalardaki sağkalımda ise anlamlı fark gözlenmemektedir (142).

Günümüze kadar olan değişik serilerde RFA yapılan olgularda takip süresince sırası ile 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları % 79-96, % 20-68 ve % 17-55 arasında verilmektedir (138). Bizim serimizde takip süremiz 1-61 ay olup olguların tümünde 5 yıllık takip elde olunamadığından 1, 3 ve 4 yıllık sağkalım oranları değerlendirildi. Buna göre genel sağ kalım oranları sırasıyla %90, %55,1 ve %33 olarak bulundu.

RFA uygulanan olguların prognozunu belirleyen en önemli faktör rekürrens gelişmesidir. Rekürrens, hepatik kolorektal metastazlı hastalarda kür olma şansını önemli ölçüde tehlikeye düşürmektedir (143). Buna göre literatürde pek çok araştırmacı rekürrensi etkileyen faktörlerin neler olduğu üzerinde çalışmışlardır.

Mulier ve arkadaşlarının RF ablasyon ile tedavi edilen 763 hasta ile yaptığı metaanalizde hepatik kolorektal metastazlarda lokal rekürrens oranı % 14,7 olarak bildirilmiştir. Lokal rekürrens oranları 6 aylık takibe kıyasla 12, 24, 36 ayda sırası ile 3, 5, 7 kat artmaktadır. RFA yapılan lezyon komşuluğunda, takiplerde BT' de izlenmeyen, mikroskopik olarak canlı tümör hücrelerinin varlığını ortaya koyan

çalışmalar mevcuttur. Buna bağlı olarak zamanla progrese olan malign hücreler, görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilir boyuta ulaşmaktadır (143).

Mulier ve arkadaşları lokal rekürrens oranlarını etkileyen birçok faktör olduğunu ileri sürmüşler, en çok öneme sahip olanları ise tümör çapı ve tümör sayısı olarak belirlemişlerdir. Buna göre tümör çapı arttıkça lokal rekürrens oranı artmaktadır. Bir seferde RFA elektrodunun elde ettiği koagülasyon nekrozu belli bir hacimde olduğundan tümör çapı arttıkça tam ablasyon elde edilebilmek için aynı seansta birden fazla RFA uygulaması yapılmalıdır. Ablasyon sırasında ortaya çıkan hiperekoik mikrobaloncuklar, US kılavuzluğunda tekrarlayan işlemlerde görüntülenme kalitesini düşürerek ilk işlemden sonra tümörün görüntülenmesini güçleştirmektedir. Buna bağlı olarak geride canlı tümör dokusunun kalma olasılığı artmakta ve lokal rekürrens oranı yükselmektedir. Ayrıca büyük tümörler genellikle düzensiz kenar özeliklerine sahiptir ve yakınlarında küçük uydu lezyonlar barındırır. Bu da lokal rekürrens olasılığını arttırmaktadır. Diğer bir faktör tümör sayısıdır. Tümör sayısı arttıkça lokal rekürrens olabilecek tümör sayısı da artmıştır. Dolayısıyla 1 tümörlü hastalara oranla çok tümörlü hastalarda da lokal rekürrens olasılığı artmış sayılır (143).

Literatürde RFA yapılan olgularda sağkalımı etkileyen pek çok risk faktörü araştırılmış olup bunlar içinde en önemli prognostik faktörün tedavi edilen lezyonun çapı olduğu belirtilmiştir. Çoğu araştırmacı RFA yapılacak lezyon çapının en fazla 5 cm olması gerektiğini savunmuştur. Solbiati ve arkadaşlarının RFA uygulamasının erken dönemlerinde yaptığı çalışmada, lokal tümör kontrolü ≤2,5 cm lezyonlarda %78 oranında sağlanabilmişken, ≥ 4cm lezyonlarda ise bu oranın %32'ye düşmüştür (144). Son zamanlarda yapılan tümör çapı ile ilgili çalışmalarda ise ablasyon başarı oranları 2,5-3,5 cm çapındaki lezyonlar için %70-90; 3,5-5 cm çapındakiler için %50-70 ve 5 cm'den büyük lezyonlar içinse <%50 olarak gösterilmiştir (145). Abitabile ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada genel

lokal rekürrens oranı %8,8 iken >3 cm olan lezyonlarda ise bu oran %1,6 olarak bildirilmiştir (146). Gilliam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lezyon sayı ve çapının sağkalım üzerinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre 5 yıllık sağkalım oranı; 5 cm'den küçük ve 5'den az lezyonu bulunan hastalarda % 34 iken 3,5 cm'den küçük ve 3'ten az lezyonu olanlarda ise bu oran % 40'a çıkmaktadır (147). Günümüz teknolojisi ile artık lezyon sayısı ve çapı ile ilgili bir sınır konulmamakla birlikte büyük ve çok sayıda lezyonu olan olgularda lokal rekürrens oranlarının daha fazla olacağı belirtilmektedir (148).

Çalışmamızda lezyon çapı rekürrenssiz sağkalımı etkileyen en önemli faktör olup bunun genel sağkalım oranları üzerindeki etkisi ise anlamlı bulunmadı. 6 aylık rekürrenssiz sağkalım oranları <2cm, 2-3,9 cm ve ≥4cm grupları için sırasıyla %80, %60 ve %32 olarak bulundu. Buna göre, lezyon çapı arttıkça rekürrrenssiz sağkalım azalmaktaydı. 4 yıllık genel sağ kalım oranları ise 2 cm' den küçük lezyonlarda % 78,7 iken, 2-3,9 cm arası lezyonlarda %39 ve 4 cm'den büyük lezyonlarda ise %0 olarak bulundu. Literatürdeki serilerle benzer şekilde lezyon çapı arttıkça sağkalım süreleri azalmakta idi.

Duijnhoven ve arkadaşlarının lokal rekürrens oranlarını etkileyen etmenleri inceledikleri çalışmalarında belirttikleri prognostik etmenler yaş, cinsiyet, tedavi yaklaşımı, lezyon çapı ve lokalizasyonu olup yaş ve cinsiyetin lokal tümör kontrol oranını etkilemediği belirtilmiş, laparoskopik ve perkütan yaklaşımlar arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada lezyonların çapı 0,5-11 cm arasında olup en önemli prognostik faktörün lezyon çapı olduğu gösterilmiştir. Lokal rekürrens oranı %47 olarak bulunmuştur (149). Benzer bir çalışmada Machi ve arkadaşları yaş, cinsiyet, sinkron-metakron metastaz ve sayı parametrelerini değerlendirmiş ve bu etmenlerin genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır. Bu çalışmada lezyon çapı <10 cm, ekstrahepatik metastazı

olmayan ve intraoperatif olarak tedavi edilen olgularda sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (150).

Stang ve arkadaşlarının 2009 yılında 13 geniş klinik seri ve 8 karşılaştırma çalışmasını inceleyerek derlediği yayınında lokal rekürrens oranını %5-42 arasında bulmuş olup rekürrenslerin çoğu ilk 6 ayda (aralık: 1,5-39 ay) RFA alanını çevreleyen alanda saptanmıştır (139). RFA yapılan olguların çoğunda ilerleyen zamanlarda, 9-13 ay içerisinde hepatik ya da ekstrahepatik metastaz gelişmiştir. Solbiati ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada RFA uygulanan 179 lezyonun 70'inde (%39,1) lokal rekürrens saptanmış. Bunlardan 54'ü (%77) ilk 6 ay içerisinde izlenirken 14'ü (%33) 6 aydan sonra ortaya çıkmıştır. Lokal rekürrens gelişme zamanının ve sayısının tümör çapı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (p=0,001). Ayrıca lokal rekürrens gelişen 34 hastaya 50 seans tekrar RFA (reRFA) uygulanmış ve reRFA uygulanan hastalarla uygulanmayanların genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (151). Bleichner ve arkadaşlarının yayınladığı 447 unrezektabl hepatik tümörlü hastalarda lokal rekürrens oranları hepatik kolorektal kanserli hastalarda yüksek bulunmuş (%18,3) ve reRFA tedavisi yapılan hastalarda ise lokal rekürrens oranının arttığını ileri sürmüşlerdir (152). Mulier ve arkadaşlarının birçok çalışmayı içeren metanalitik yayınında ise lokal rekürrens gelişen tümörlerin tekrar tedavisi ile ilgili olarak reRFA'yı genellikle yüksek riskli bulmuşlar ve hepatik yetmezlik riskini arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bir yayında 64 rekürrens gelişen tümörden sadece 35'i (%55) tekrar tedavi edilmiş ve bunların sadece 23'ünde (%36) tam ablasyon sağlandığını belirtmişlerdir. Tam ablasyon oranının düşük olmasını tümör geometrisindeki düzensizliğe ve diffüz metastaz varlığına bağlamışlardır (143). Mulier ve arkadaşlarının bir diğer yayınında ise reRFA yapılan olguların lokal rekürrens riskinin ilk kez RFA yapılan olgulara göre 2 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır (140). Solbiati ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları çalışmada ise hepatik kolorektal kanser metastazlı 99 hastanın, 0,8-4cm arasında değişen 202 lezyonuna RFA uygulaması sonucu tam

ablasyon oranı %93,1; lokal progresyon oranı %11,9 olarak bulunmuş, 24 hastada lokal progresyon saptanmış ve bunların 13'üne yeniden RFA yapılmıştır. ReRFA yapılanların genel sağkalım oranları, lokal rekürrens gelişen ve RFA yapılmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=<0,001) (153).

Serimizde bu literatürle benzer şekilde olgulardaki rekürrensler çoğunlukla ilk 6 ay içinde ortaya çıkmıştır. Buna göre 6 aydan önce rekürrens gelişen hastaların genel sağkalım süreleri 6 aydan sonra rekürrens gelişen ve rekürrns gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı daha az bulundu (p<0,001). 6 aydan önce rekürrens gelişenlerde 1, 3 ve 4 yıllık genel sağkalım oranları %86, %32, %12 iken 6 aydan sonra rekürrens gelişenlerin ise %100, %69, %45 olarak belirlendi. Tüm hastalar için rekürrenssiz ortalama sağkalım süresi 14,2 ay olarak hesaplandı. 6 aydan önce rezidü-rekürrens görülen olguların RFA uygulanan lezyonlarının %54'ünün çapları ≥ 4 cm iken sadece % 3'ünde <2 cm idi. Literatür ile benzer şekilde lezyon çapı arttıkça rezidü rekürrens zamanın kısaldığı görülmüştür.

Çalışmamızda rekürrens gelişen 24 olgunun 145 lezyonuna 51 seans tekrar RFA yapıldı. ReRFA tedavisi, rekürrens gelişen hastalara yapılmakta olup literatüre göre bu hastaların kür olma şansları diğer hastalara göre daha azdır (143). Rekürrens gelişimi primer tümör patolojisinin agresif ve infiltran olduğunu gösterir ve böyle hastalar tekrarlayan rekürrens geliştirme eğilimdedirler (143, 154). Buna göre hastalıksız sağkalım süreleri düşüktür. Ancak genel sağkalım sürelerine bakacak olursak literatürde son yayınlarda reRFA yapılan hastaların genel sağkalım sürelerinin uzadığına dikkat çekilmektedir (143). Bizim serimizde reRFA uygulanan hastaların genel sağkalım süreleri 43,6 ay iken uygulanmayanlarda bu süre 39,4 ay olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemesine rağmen reRFA sonucu rekürrens gelişen hastaların

tümör yükünün, tekrarlayan RFA tedavileri ile azaltılması nedeniyle hastaların sağkalım sürelerine katkı sağlanmış oldu (153, 155, 156)

Literatürdeki ilk serilerde, tam ablasyon olguların ancak %60-70'inde sağlanabilirken sonraki serilerde uygun olgu seçimi ve teknik gelişmeler sayesinde bu oran %91-97'ye ulaşmıştır. McKay ve arkadaşlarının yayınladığı derleme yazısında komplet tümör nekrozu sağlanma oranı %50 ile %98 arasında belirtilmiştir. Bu aralığın genişliği ise tercih edilen görüntüleme yönteminin farklılığına ve öznelliğine, derlemeye alınan çalışmaların heterojenitesine bağlanmıştır (148, 157, 158). Bizim çalışmamızda da olduğu gibi yeni ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde ablasyon alanı daha iyi değerlendirilebilmekte, rezidü tümör varlığı daha net ortaya konabilmekte ve bunlara daha erken müdahale edilebilmektedir. 62 olgu içeren serimizde ilk ay MR/BT kontrolünde 56 olguda (% 90,3) tam ablasyon izlenmiştir.

RFA temel olarak açık cerrahi, laparoskopik ve perkütan olmak üzere 3 yaklaşımla yapılır. Lokal rekürrens oranları %6-40 arasında değişmekte olup açık cerrahi (intraoperatif) yolla yapılan RF ablasyonunda işlemin invaziv ve genel anestezi altında olması nedeniyle morbidite oranları daha fazladır. Çoğunlukla boyutça büyük, sayıca fazla, lokalizasyon açısından riskli lezyonlarda ve aynı seansta primer tümör cerrahisi de yapılacaksa tercih edilir. Laparoskopik yaklaşım minimal invaziv olmakla birlikte genel anestezi gerektirir. Bu yaklaşımla, işlem sırasında hepatik ya da ekstrahepatik ek metastaz varlığının saptanması ve müdahale edilmesi mümkündür. Genellikle primer kolon tümör cerrahisinin laparoskopik olarak yapıldığı durumlarda uygulanır. Perkütan yaklaşımda ise genel anestezi sonucu ortaya çıkabilecek sorunlar olmayacağından, morbidite oranı ile hastanede kalış süresi ve gelişen teknolojiyle birlikte işlem sırasındaki riskler daha az olduğundan bu yaklaşımın diğerlerine göre daha avantajlı olduğu

düşünülmektedir (138, 159). Ancak bazı literatürlerde lokal rekürrens oranı diğer yaklaşımlara göre daha yüksektir.

Mulier ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde lokal progresyon oranı %14,7 olarak belirtilmiş, lokal rekürrens riskini arttıran faktörler ise lezyonun yerleşimi (vasküler yapılara yakınlık), lezyon boyutu, lezyon sayısı ve tedavi yaklaşımı (perkütan/açık cerrahi/ laparoskopik) olarak belirlenmiştir. Lokal progresyon oranı açık cerrahi yaklaşım sonrası %3,5 iken perkütan yaklaşım sonrası ise %26,4 olarak bulunmuştur (140, 143). Bleicher ve arkadaşları ise açık cerrahi, laparoskopik ve perkütan yaklaşımlar için bu oranı sırasıyla %6,7; % 9 ve %15,1 olarak göstermişlerdir (152). Baere ve arkadaşlarının çalışmalarında RFA işlemini 10-42 mm çapında, 88 metastazlı 47 olguya perkütan; 5-20 mm çapında, 33 metastazlı 21 hastaya ise intraoperatif olarak uygulamışlar ve tedaviden sonra 2-3 aylık aralıklarla BT ve MRG ile takip etmişlerdir. Toplam takip süresi 4-23 ay olup ablasyon başarısı açısından perkütan (%90) ve intraoperatif (%94) yöntemler arasında anlamlı fark saptamamışlardır (145).

Bizim serimizde, intraoperatif yaklaşıma kıyasla perkütan yaklaşımda rekürrensiz sağkalım süreleri ortalama 24,6 aya karşılık 25,5 ay olup aralarında istatistiksel bir fark yoktu ancak ortalama genel sağkalım süresi intraoperatif yaklaşımda 30,7 ay iken perkütan yaklaşımda 41 ay olarak hesaplandı. Literatürün tersine perkütan yaklaşımda ortalama genel sağkalım süresinin daha uzun olmasını, serimizde çok sayıda, büyük boyutta ya da işlem açısından sıkıntılı yerleşim gösteren lezyonlarda intraoperatif yaklaşımın tercih edilmiş olmasına bağlamaktayız. İntraoperatif ya da perkütan yaklaşımla tedavi edilen olgu sayılarının ve takip sürelerinin aynı olmamasının bu sonuçta etken olduğu düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda genel olarak sinkron metastazı bulunan olgulara intraoperatif, metakron metastazı bulunan olgulara ise perkütan yaklaşımla RFA uygulandı. Lokal rekürrens oranının sinkron metastazı olan olgularda %15,4 ve

metakron metastazı olan olgularda %9,5 olduğunu belirten yayın ile perkütan yaklaşımın avantajları birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda ortaya çıkan sonucun rastlantısal olmayabileceği düşünüldü (160). Ayrıca hem perkütan hem de intraoperatif RFA ile tedavi edilen hastalarda rekürrensiz sağkalım diğerlerine göre daha kısa iken genel sağkalım oranları daha uzun bulundu. Bu durumu ise reRFA olmalarına bağlayabiliriz.

Bazı araştırmacılara göre tanı anında hepatik metastazlarla birlikte ekstrahepatik metastaz varlığında RFA kontrendikedir. Ancak Siperstein ve Berber ekstrahepatik hastalık varlığını kontrendikasyon olarak görmeyerek yayınladıkları 2 prospektif çalışmada ekstrahepatik hastalık varlığında RFA'nın etkisini değerlendirmişlerdir (sırası ile 234 hastanın 54'ünde ve 135 hastanın 40'ında ekstrahepatik hastalık mevcut iken RFA uygulaması yapılmıştır). Siperstein, ekstrahepatik metastazı olan olguların, olmayanlara göre genel sağkalım oranlarında anlamlı bir fark saptamamış olup (20 aya karşılık 25 ay) Berber ise çok değişkenli analizinde ekstrahepatik metastaz varlığının sağkalımda anlamlı bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Yazarlara göre kolorektal kanserli olguların %70'inden fazlasının ölüm nedeni karaciğer metastazı olduğundan karaciğerdeki tümör yükünü azaltarak yaşam süreleri arttırılabilmektedir (155, 156). Öte yandan Gilliams ve arkadaşlarının 309 hastalık çalışmasında medyan genel sağkalımı, tanı anında karaciğer dışı metastazı olan olgularda 14 ay, olmayanlarda ise 28 ay olarak tespit etmiştir. Buna göre 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise ekstrahepatik metastazı olan olgularda, olmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı daha az bulunmuştur ($p= <0,0001$) (161). Bizim çalışmamıza dahil olgularda RFA tedavi kararı alınırken ekstrahepatik metastaz bulunmamaktaydı. Ancak takipleri sırasında 35 olguda en sık akciğerde olmak üzere ekstrahepatik metastazlar saptandı İntrahepatik rekürrensiz sağkalım ekstrahepatik metastaz gelişenlerde anlamlı olarak daha düşük bulunurken (12,5 aya karşılık 31,1 ay) genel sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Bu farklılığın nedenini intrahepatik

rekürrens gelişen hastalara tekrar RFA uygulaması yapmamıza ve ekstrahepatik metastaz gelişenlere daha yoğun kemoterapi protokolleri uygulanmasına bağlayabiliriz. Bu sayede palyatif olarak tümör yükü azaltılmış ve sağkalım süreleri daha da uzamış olur.

Lezyon sayısıyla ilgili yapılan çalışmalarda; Navarra ve arkadaşları 7'den fazla lezyonu olan hastalarda genel sağkalımı 20 aydan az bulmuşlardır. Gilliam ve arkadaşları 5'den çok sayıda ve/veya 5 cm'den büyük çapta lezyonu olanlarda medyan sağkalımı 25 ay olarak bildirirken; 5 ve 5'den az sayıda, 5 cm'den küçük çapta lezyonu olanlarda ise 39 ay olarak kaydetmişler, genel sağkalım oranları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (147, 162). Solbiati ve arkadaşları ise tümör sayısı ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlamamakla birlikte 1 lezyonu olanlarda medyan sağkalım zamanı 34,5 ay iken 4'den fazla lezyonu olanlarda 20,1 ay olarak bildirmişlerdir (151). Çalışmamızda tek lezyonu, 2-5 lezyonu ve 5'ten fazla lezyonu olan olgularda genel sağkalım süreleri sırasıyla yaklaşık 44,9; 38,9; 33,5 ay olarak hesaplanmış olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 1 yıllık rekürrensiz sağkalım oranı tek lezyonu olanlarda %52 iken 2-5 lezyonu olanlarda %47 ve 5'ten fazla lezyonu olanlarda ise %18 olup buna göre literatürle benzer şekilde lezyon sayısı arttıkça rekürrens görülme hızı da artmaktadır.

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

Literatürde pek çok çalışmada olgu yaşı rekürrensiz ve genel sağkalım üzerinde etkisiz bulunmuştur. Ancak bizim serimizde yaptığımız tek değişkenli analizde rekürrensiz sağkalımda olgu yaşı anlamlı bulunurken genel sağkalımda

etkisizdi. 60 yaş ve üstü hastalarda ortalama rekürrensiz sağkalım süresi 22 ay iken 60 yaş altında bu süre 15,4 olarak hesaplandı. Genel sağkalım süreleri ise 60 yaş altında 39,5 ay iken, 60 yaş ve üstünde 40,5 ay olarak bulundu. Literatürdeki bazı yayınlarda kolorektal kanser prognozunun genç hastalarda daha kötü olduğu savunulmaktadır. Bunun nedeni olarak genetik defekt sonucu oluşan kanserlere genç yaşlarda daha sık rastlanılmasını, gençlerin ileri evre hastalıkta ve geç tanı almasını ve gençlerde tümör patolojisinin daha agresif olmasını ileri sürmektedirler (163, 164, 165) Genetik defektler nedeniyle kolorektal kanser gelişen hastalarda bazı gen mutasyonlarının karaciğer metastazlarında kötü prognostik etkiye sahip olduğu ve rekürrens riskini arttırdığı ile ilgili yayınlar mevcuttur (154). Bizim olgularımızın genetik tetkikleri elde olunamamakla birlikte 60 yaş altı 37 hastanın 13'ünün aile öyküsünde kanser vardı. Yine literatürle benzer şekilde genel sağkalım üzerine yaşın etkisi anlamsızdı. Bunu da reRFA yapılan 24 hastanın 17'sinin 60 yaş altında olmasına rağmen sadece 7'sinin 60 yaş ve üstünde olmasına bağlayabiliriz.

Livraghi ve arkadaşlarının 2320 olgunundahil olduğu merkezli çalışmasında major komplikasyon oranlarını %1,7-6,0 mortalite oranını ise %0,3 olarak bildirmiştir. Minör komplikasyon oranını ise %4,7 olarak belirtmiştir (166). HR olan hastalarda komplikasyon oranı %15-30 arasında değişmekle birlikte mortalite oranı %3-5 olarak verilmektedir. (167, 168, 169)

Curley ve arkadaşları RFA yapılan malign karaciğer tümörlü 608 hastada, erken ve geç dönemde gelişen komplikasyonları, tedavi yaklaşımlarını karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Buna göre erken komplikasyon oranı açık cerrahi sırasında yapılan RFA'da %8,6 iken perkütan yaklaşımda bu oran %4,4 olarak bulunmuştur. Geç komplikasyonlar ise tedavi yaklaşımından bağımsız olup % 2,4 hastada izlenmiştir (56). Bizim çalışmamızda komplikasyon oranı % 27 olup % 4,5 oranında cilt yanığı ve plevral effüzyon gibi minör komplikasyonlar,

% 22,5 oranında hepatik abse, safra yolu hasarı ve hepatikojejunal fistül gibi majör komplikasyonlar görüldü. Literatürdeki bazı yayınlara göre komplikasyon oranımızın bir miktar yüksek olmasının, bu olguların çoğunda diabetes mellitus gibi immün durumu etkileyen ek hastalıkların bulunması ya da olguların çok sayıda lezyonuna müdahale edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Oluşan minör komplikasyonlar konservatif olarak tedavi edilirken majör komplikasyonlara yönelik gerekli girişimsel işlemler yapılıp antibiyotik tedavisi ile birlikte başarı ile tedavi edildi. Literatürde en sık görülen intraabdominal kanama ise bizim olgularımızda izlenmedi.

Olgularımızın hepsine kemoterapi altında RFA yapılmış olup rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım açısından elde edilen sonuçlarımız literatürdeki pek çok yayında olduğu gibi sadece RFA sonuçlarını yansıtmamaktadır. Çünkü hem cerrahi hem de ablatif tedavi gören olgulara neoadjuvan ve/veya adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır (159). Literatürde RFA gibi termal ablatif tedavilerin sistemik ya da intravasküler kemoterapi ile birlikte kullanılmasının nekroze tümör hacmini ve tümör içi ilaç birikimini arttırdığı belirtilmiştir. Özellikle liposomal taşıyıcılarla yapılan kemoterapi yöntemlerinde ısı- kaynaklı ablasyon ile sağlanan hipertermi, sitotoksik etkinin yanısıra hücresel apopitoz mekanizmalarını da tetikler. Böylece tümör harabiyeti arttırılmış olur (66). RFA ile birlikte kemoterapi uygulanan olgularla, yalnızca kemoterapi uygulanan olgular karşılaştırıldığında sağkalım süresinde anlamlı uzama saptanmıştır. Sgouros ve arkadaşlarının kemoterapi altında RFA yapılan olgularda ortalama hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri sırası ile 11 ve 29 ay iken sadece kemoterapi alanlarda ortalama ve genel sağkalım süreleri 3 ve 7 ay olarak bulunmuştur(170). Stang ve arkadaşlarının 2009 yılında 13 geniş klinik seri ve 8 karşılaştırma çalışmasını inceleyerek derlediği yayınlarında sadece RFA yapılan olgularda medyan lokal progresyon süresi 3,5-9 ay, hastalıksız sağkalım süresi 6-13 ay ve genel sağkalım süresi ise 24-59 ay arasında değişmektedir (139). Ruers ve arkadaşları 119 hasta ile yaptıkları faz II çalışmasında, 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranını sadece

RFA yapılan olgularda % 39, RFA+kemoterapi kombinasyonunda ise %60 bulurken medyan hastalıksız sağkalım süreleri RFA yapılan olgularda 9,9 RFA+kemoterapi yapılanlarda ise 16,8 ay olarak bulmuşlardır (171). Ayrıca Siperstein ve arkadaşlarının çalışmasında RFA ve kemoterapi uygulanan olgularda ortalama sağkalım süresi 28 ay iken sadece kemoterapi veya RFA uygulanan olgularda bu süre 18 aya düşmektedir (172).

Lezyonun yerleşimi ve komşulukları ablasyon başarısını etkileyen ve komplikasyon oranını arttıran önemli bir faktördür. Santral yerleşimli lezyonlarda, hilusa yakın ve 1 cm'den geniş vasküler yapılar komşuluğunda "ısı-kaybı etkisi" ile hedef hacimde istenilen tam ablasyona ulaşmak güçleşir. Lu ve arkadaşlarının retrospektif yayınında çapı 3 mm'den büyük damar komşuluğundaki lezyonlarda rekürrens %48 iken nonperivasküler lezyonlarda %7 olarak belirtilmiş ve damar komşuluğunun, tümör çapı ve sayısından bağımsız olarak rekürrrens riskini arttırdığı savunulmuştur (173) Literatürde ısı kaybını önlemek amacıyla intraoperatif olarak Pringle manevrası, anjiografik balon oklüzyonu ya da embolizasyon gibi yöntemler denenmiştir (79). Bizim serimizde vena kava inferior komşuluğunda lezyonu bulunan 1 olgumuzda "ısı-kaybı etkisi" nedeniyle tam ablasyon sağlanamadı ve bu lezyonuna yönelik 3 kez RFA tedavisi yapıldı. Aynı olgunun 4. tedavisinde, bu etkinin daha az görüldüğü mikrodalga ablasyonu uygulandı ve tam ablasyon sağlandı. Günümüzde "ısı-kaybı etkisini" azaltacak ablasyon alternatifleri için araştırmalar sürmektedir.

Subkapsüler yerleşimli lezyonlarda işlem sonrası ağrı ve diğer organlara yakın komşuluk nedeniyle komplikasyon riski fazladır. Ayrıca kapsül altında güvenli ablasyon sınırı oluşturmak da güçtür (79, 174). İlk kez Gilliams ve Lees RFA sırasında intraperitoneal %5 konsantrasyonunda dekstroz kullanımının karın duvarını koruduğu tanımlanmış olup Laeseke ve arkadaşları da diafragmanın korunmasında %5'lik dekstroz kullanımının etkili olduğunu belirtmişler, (174,

175). Hinshaw ve arkadaşları ise işlem sonrası oluşan sağ üst kadran ve sağ kol ağrısında belirgin azalma olduğundan ve buna bağlı olarak analjezik gereksiniminin azaldığından bahsetmişlerdir. Ayrıca barsak perforasyon riskinin de bu sayede azaldığını ileri sürmüşlerdir (174). Bizim çalışmamızda 30 olguda 37 seansta, karaciğer kubbesinde ya da subkapsüler alanda yerleşim gösteren 46 lezyonun komşuluğuna ablasyon işlemi öncesinde %5 dekstroz solüsyonu verildi (hidrodiseksiyon) ve böylelikle bu olgularda majör komplikasyon riski ortadan kaldırıldı. Hidrodiseksiyon yapılan 6 olguda muhtemel konjenital diafragmatik defekt nedeniyle solüsyon transdiafragmatik geçmiş ve asemptomatik plevral effüzyon izlenmiştir. Takiplerde bu bulgu ortadan kaybolmuştur.

Primer tümör patolojisi alttiplerinin lokal rekürrens oranına etkisi literatürde tam olarak açık değildir. Bizim çalışmamızda primer tümör patolojisi alttipi rekürrensiz ve genel sağkalım sürelerini istatistiksel olarak anlamlı etkilememektedir. Ancak bizim çalışmamızda ağırlıklı olarak orta derecede differansiye adenokarsinoma rastlanmakta olup istatistiksel olarak sağlıklı bir sonuca ulaşılamamıştır. Literatürde kolorektal kanser karaciğer metastazı alttip patolojilerini karşılaştıran bir çalışma henüz yoktur. Ancak diğer kanser karaciğer metastazlarını kolorekal kanser metastazı ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Bleichner ve arkadaşlarının unrezektabl karaciğer tümörlü 447 hasta ile yaptıkları çalışmada; RFA sonrası, kolorektal kanser metastazı olan hastaların diğer hastalara oranla lokal rekürrens geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (p=0,009). Kolorektal kanser karaciğer metastazlarında tümör çaplarının diğer tümör çaplarına oranla belirgin bir farkının olmamasına rağmen lokal rekürrens riskinin yüksek olmasını tümör hücrelerinin agresifliğine, tümör dokusunun vaskülarizasyonuna, yoğunluğuna, çevre dokuya yayılıp yayılmamasına ve peritümöral uydu lezyon olup olmamasına bağlamışlardır (152). Mulier ve arkadaşlarının birçok çalışmayı içeren derleme yayında nöroendokrin kanser karaciğer metastazlarının RFA ile tedavisinde lokal tümör kontrolü diğer kanser tiplerine kıyasla daha iyi bulunmuş ve değişik patolojik

tiplerdeki primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin lokal rekürrens oranlarının farklı olduğu ileri sürülmüştür. Yavaş büyüyen tümörlerin hızlı büyüyenlere oranla daha sonra lokal rekürrens geliştirdikleri beliritilmiştir (143).

RFA başarısnı etkileyen diğer bir faktör tanı, tedavi ve takip aşamalarında kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Tanı aşamasında hastalığın yaygınlığını, lezyonların özelliklerini, olgunun ablasyon için uygunluğunu ve başarılı bir ablasyon sağlayabilmek için gerekli koşulları belirlemek amacı ile özellikle kontrast madde kullanılarak yapılan BT ve/veya MRG incelemeleri ile PET-BT kullanılmaktadır (14, 54, 65, 159). Ayrıca işlemden en fazla 1-2 hafta önce yapılan inceleme takipte ablasyona bağlı değişikliklerin karşılaştırılabilmesi ve ablasyon için baz görüntü sağlar (79).

RFA tedavisi US, BT, MRG kılavuzluğunda yapılmaktadır. Kullanım kolaylığı ve ulaşılabilirlik gibi pek çok nedenden dolayı günümüze kadar literatürde yer alan çalışmaların çok büyük bir kısmı ultrasonografi kılavuzluğunda yapılmıştır. RFA tedavisinde lokal rekürrens oranlarının fazla olmasında, tedavi sırasında kullanılan kılavuz yöntemin ultrasonografi olmasının da etkili olabileceği düşünülmüştür. İşlem sırasında ortaya çıkan hiperekoik baloncuklar kitleyi gizlemekte ve kısmen gerçek ablasyon genişliğinin görüntülenmesine engel oluşturabilmektedir. Bu engeli aşmak amacıyla, ablasyon işlemi önce derin sonra yüzeysel lezyonlara yapılmaktadır. Ancak son zamanlarda teknolojik gelişmeler ve deneyimler sayesinde BT ve MRG kılavuzluğunda yapılan ablatif tedavilerle bu durum aşılmaya çalışılmaktadır (14, 65, 66). Bizim serimizde de literatürle uyumlu olarak yaptığımız perkütan işlemlerin 107'si US, 5'i'ü US+BT ve 1'i US+ skopi kılavuzluğunda uygulandı.

Takip aşamasında ilk kontrolün ne zaman yapılacağı konusu net olmamakla birlikte Uluslararası Görüntüleme Rehberliğinde Tümör Ablasyonu Çalışma Grubu RFA sonrası ilk görüntülemenin 4 hafta içerisinde yapılmasını önermektedir. Buna göre ilk kontrolü takip eden incelemelerin ise 3-4 ay aralıklarla yapılmasını, takiplerde kontrastlı BT/MRG'dan birinin kullanılmasını ve karşılaştırma kolaylığı açısından aynı modaliteye devam edilmesini önermektedir (159). Çalışmamızda olguların ilk kontrolleri 1.ayda yapılmış olup olgunun yakın takibini gerektirecek bir durumu yoksa bir sonraki kontrolü 3 ay sonra yapılmıştır. Bundan sonraki takipleri de olguların klinik ve radyolojik bulgularına göre 3 ya da 6 aylık aralıklarla yapılmıştır.

Serimizdeki RF ablasyonu uygulanan olguların takibinde dinamik kontrastlı BT/MRG ve/veya difüzyon MRG incelemelerinden yararlanıldı. Kolorektal karaciğer metastazlarının tanısında pek çok görüntüleme yöntemi kullanılmakla beraber yapılan son çalışmalarda T2 ağırlıklı ve postkontrast T1 ağırlıklı görüntülere kıyasla difüzyon ağırlıklı görüntülemenin lezyonları saptamada daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (175). RFA sonrası takipte difüzyon MRG kullanımı ile ilgili yayınlar ise son birkaç yıldır literatürde yer almakta olup bu inceleme günümüzde kemoterapi, radyoterapi ve ablatif tedavilerin yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Tam ablasyon sağlanmışsa RFA alanında, oluşan sinüzoidlerdeki genişleme, interstisyel ödem, hemoraji, kömürleşme, nekroz ve fibrosis gibi değişikliklere bağlı su moleküllerinin serbest hareket etmesi nedeni ile yüksek ADC değerleri ölçülmekte iken rezidü, lokal progresyon ya da rekürrens varlığında yüksek hücresel içeriği ve hücre zarına sekonder su molekülleri serbest hareket edemez ve düşük ADC değerleri ölçülür (176, 177). Çalışmamızda difüzyon MRG uygulamasının ilk tanı ve takip aşamasında lezyonların varlığının ve sayısının belirlenmesinde ve dolayısı ile genel sağkalım oranlarının artmasında önemli katkı sağladığı düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ:

Kolorektal kanserler, tüm kanser olguları içerisinde %9'luk bir orana sahip olup kanserden ölümlerin 4. en sık nedenidir. Kolorektal kanserli olguların çoğu karaciğer metastazı nedeni ile kaybedilmektedir. Tedavi edilmeyen hepatik kolorektal kanser metastazlı olgularda ortalama sağkalım 3-20 aydır. Cerrahi, kolorektal kanserin karaciğer metastazlarının tedavisinde altın standart tedavi yöntemi olup cerrahiye uygun olmayan olgularda çok sayıda minimal invaziv lokal tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Günümüzde daha yoğunlukla uygulanan RF ablasyonu, rezeksiyona uygun olmayan karaciğer metastazlarının tedavisinde güvenli, etkin ve göreceli olarak basit, alternatif bir lokal ablatif tedavi yöntemidir. Birçok literatürde morbiditesi ve mortalitesi düşük, yüksek sağkalım oranlarına sahip başarılı bir yöntem olarak belirtilmektedir.

Yapılan çalışmalarda RFA tedavisinin başarısını etkileyen birçok faktör üzerinde durulmuş ve bunlardan en fazla öneme sahip olanın lezyon çapı olduğu sonucuna varılmıştır. Lezyon çapı arttıkça rezidü-rekürrens gelişme riski artmakta ve rezidü-rekürrensin ortaya çıkış süresi kısalmaktadır. 6 aydan önce rezidü-rekürrens gelişimi genel sağkalım sürelerini belirgin düşürerek prognozu kötü yönde etkilemektedir. Ancak RFA tedavisi sonrası rezidü-rekürrens gelişen olgulara tekarlayan RFA uygulamaları ile olguların tümör yükü azaltılarak yaşam kalitesi ve süreleri arttırılabilmektedir. Bu nedenle 4-5 cm'den daha küçük lezyonları bulunan olguların RFA tedavisi için en uygun olduğu kabul edilse de; teknolojideki son gelişmeler ve artan klinik deneyimler sayesinde büyük çaptaki lezyonlarda uygulamalar gün geçtikçe artmaktadır.

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

Ekstrahepatik tutulum varlığı da artık kontrendikasyon oluşturmamakta, RFA tedavileri sayesinde hastaların karaciğerdeki tümör yükü azaltılarak, sağkalım süreleri arttırılmaktadır.

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

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında hepatik kolorektal metastazlı olguların tedavisinde RF ablasyonunun güvenli, etkin ve sağkalımı uzatmada yardımcı bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varmaktayız. Literatürdeki pek çok çalışma bu sonucu desteklemektedir. Ayrıca bu tedaviye ek olarak diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilmesi hastaların sağkalım oranlarında anlamlı artışlar sağlamaktadır.

7. KAYNAKLAR:

1. Siegel R, Jemal A, Cancer statistics, 2012. CA CANCER J CLIN 2012;62:10–29

2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013©2013, 250 Williams Street, NW, Atlanta

3. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2011-2013. 250 Williams Street, NW, Atlanta

4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012.

5. Porte R.J Epidemiology, Etiology and Natural History of Colorectal Liver Metastases. Malignant liver tumors 64-68

6. Flanders VL, Gervais DA. Ablation of liver metastases: current status. J Vasc Interv Radiol 2010; 21: 214-222.

7. Picardo A, Karpoff H, Ng B, et al. Partial hepatectomy accelerates local tumor growth: potential roles of local cytokine activation. Surgery. 1998;124: 57–64.

8. Ito K,Govindarajan A, Ito H, Fong Y Surgical Treatment of Hepatic Colorectal Metastasis Evolving Role in the Setting of Improving Systemic Therapies and Ablative Treatments in the 21st Century. The Cancer Journal 2010:16:2 103-110.

9. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J et al .Haematogenus metastasis patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. J Pathol 1986; 150:195–203

10. Poston GJ,AdamR, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:7125–34.

11. Arıbaş BK. Karaciğer malign tümörlerinde peruktan radyofrekans ablasyon Güncel gastroenteroloji dergisi 2009; 81-88

12. Dirican A, Yılmaz S. Kolorektal hepatik metastazların tedavisinde sitotoksik regional infüzyonun yeri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009, 16(1): 57-61

13. Sackenheim MM. Radio Frequency Ablation The Key to Cancer Treatment. JDMS (2003)19:88-92

14. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. AJR 2000 Feb;174(2):323-31.

15. N. Bhardwaj, AD.Strickland, F. Ahmad, AR. Dennison, DM. Lloyd Liver Ablation Techniques: A review Surg Endosc (2010) 24:254-265

16. Goldberg SN. Radiofrequency Tumor Ablation: Principles and techniques. European Journal of Ultrasound 13(2001):129-147

17. Huntoon RD. Tissue Heating Accompanying Electrosurgery : An Experimental Investigation. Ann Surg 1937;105:270-290.

18. Delis S, Bramis I, Traintopulou C, et al. The Imprint of Radiofrequency in the Management of Hepatocellular Carcinoma. HPB, 2006; 8: 255-263.

19. S. Geyik, O. Akhan, O. Abbasoğlu, D. Akıncı, O. Ş. Özkan, E. Hamaloğlu, M. Özmen Radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors Diagn Interv Radiol 2006;12:195-200

20. Kaplan Arıncı, Alaittin Elhan, Anatomi, Cilt 1 sayfa 265-273.

21. Robin Smithuis, Anatomy of the liver segments Radiology, Department of the Rijnland Hospital, Leiderdorp, the Netherlands http://www.radiologyassistant.nl/ en/p4375bb8dc241d

22. İnger DB; Colorectal Cancer Screening; Primary Care; 1999; 26 (1); 179-187

23. Borum ML; Colorectal Canser Screening; Primary Care: Clinics İn Office Practice; 2001;28 (3); 661-674.

24. Donald JJ, Burhenne HJ; Colorectal Cancer: Can We Lower The Death Rate in The 1990s?; Canadian Family Physicion; 1993; 39; 107-114

25. G. Scott Gazelle, Pamela M. McMahon, and Francis J. Scholz Screening for Colorectal Cancer Radiology May 2000 215:2 327-335

26. Wolmark, N., et al., The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinicaltrials. Ann Surg, 1983. 198(6): p. 743-52.

27. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. Eur J Cancer. Jan 2006;42(2):216-227.

28. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol. Oct 2001;96(10):2992-3003.

29. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med. Mar 6 2003;348(10):919-932.

30. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology. Jun 2010;138(6):2044-2058.

31. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology. Apr 1996;110(4):1020-1027.

32. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. Apr 2001;48(4):526-535.

33. Platz, E.A., et al., Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and adenomatous polyps of the distal colorectum. Cancer Epidemiol 2000. 9(10): p. 1059-65.

34. Speights, V.O., et al., Colorectal cancer: current trends in initial clinicalmanifestations. South Med J, 1991. 84(5): p. 575-8.

35. Steinberg, S.M., et al., Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Cancer, 1986. 57(9): p. 1866-70.

36. Ward E, Jemal A, Cokkinides V, et al. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. CA Cancer J Clin. Mar-Apr 2004;54(2):78-93. anta: American Cancer Society, 2011.

37. Age Gwen Murphy1, Susan S. Devesa2, Amanda J. Cross3, Peter D. Inskip4, Katherine A. McGlynn5, and Michael B. Sex Disparities in Colorectal Cancer Incidence by AnatomicSubsite, Race and Cook5 Int J Cancer. 2011 April 1; 128(7): 1668–1675. doi:10.1002/ijc.25481.

38. Kelvin FM, Maglinte DDT, Stephens BA.Colorectal carcinoma detected initiallywith barium enema examination: sitedistribution and implications. Radiology 1988; 169:1380–1382.

39. Giovannucci E, Colditz GA, StampferMJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. Gastroenterology1993; 105:130–141.

40. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.

41. Leonard L. Gunderson, John Milburn Jessup, Daniel J. Sargent, Frederick L. Greene, and Andrew K. Stewart Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data J.Clin.Oncology 2010 28:2 264-271

42. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999 Arch Pathol Lab Med. 2000 Jul;124(7):979-94

43. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma ofthe colon and rectum. In: WHO Classification of Tumoursof the Digestive System. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. Lyon: IARC Press, 2010:134-46.)

44. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditarycolorectal cancer. Cell 1996;87:159-70.

45. Kelloff GJ, Schilsky RL, Alberts DS, et al. Colorectal adenomas: a prototype for the use of surrogate end points in the development of cancer prevention drugs. Clin Cancer Res. Jun 1 2004;10(11):3908-3918.

46. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL.J Colorectal carcinoma: Pathologic aspects Gastrointest Oncol. 2012 Sep;3(3):153-73. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030.

47. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, et al.Histopathology reporting in large bowel cancer. J ClinPathol 1981;34:509-13.

48. Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? Dig Dis 1999;17:67-79.

49. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study ofpatterns of recurrence. Surgery 1986;100:278–84.

50. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2006;13:1261–8.

51. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol 2001;8:347–53.

52. Adam R, Pascal G, Azoulay D, et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. Ann Surg 2003;238:871–83.

53. Brunicardi FC, Andersen DK, et al. (Eds.) Schwartz's Principles of Surgery. 9th Ed.,The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2010

54. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases. Technique, indications, results and new promises. Invest Radiol 2004; 39: 689-697

55. Fahy BN, Jarnagin WR. Evolving Techniques in the Treatment of Liver Colorectal Metastases: Role of Laparoscopy, Radiofrequency Ablation, Microwave Coagulation, Hepatic Arterial Chemotherapy, Indications and Contraindications for Resection, Role of Transplantation and Timing of Chemotherapy Surg Clin N Am 86 (2006): 1005-1022

56. Curley SA, Marra P, Beaty K, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. Ann Surg 2004; 239: 450–458

57. Yamane B. Weber S. Liver-directed treatment modalities for primary and secondary hepatic tumors Surg Clin N Am 89 (2009); 97-113

58. Fong Y, Fortner J, Sun R, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230(3):309–18.

59. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, Cho CH, Ko HK, Lee JT, Kim NK. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases Am J Surg. 2009; 197: 728-736

60. Bismuth, H., Adam, R., Levi, F., Farabos, C., Waechter, F., Castaing, D., Majno, P., Engerran, L. (1996) Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg, 224(4): 509-20;

61. Phuong L. Doan, Jean - Nicolas Vauthey, Martin Palavecino and Michael A. Morse. Malignant Liver Tumors: Current and Emerging Therapies, Colorectal Liver Metastases, 2010; 342-346

62. Fraker DL, Soulen M. Regional therapy of hepatic metastases. Hematol Oncol Clin N Am (2002)16: 947-967

63. Albert M, Kiefer MV, Sun W, Haller D, Fraker DL, Tuite CM, et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. Cancer. 2011 Jan 15;117(2):343-52.

64. Berlin J. Role of adjuvant chemotherapy in colorectal hepatic metastases treatment. Adv Stud Med.2006;6(5A):S382-387

65. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. J Vasc Interv Radiol. 2005 Jun;16(6):765-78.

66. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Goldberg SN. Principles of and Advances in Percutaneous Ablation. Radiology 2011, 258(2):351-369

67. Paganini AM, Rotundo A, Barchetti L, Lezoche E. Cryosurgical ablation of hepatic colorectal metastases. Surg Oncol. 2007;16(Suppl. 1): S137-140

68. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. Radiographics. 2005 Oct;25 Suppl 1:S69-83.

69. Revie David F. Saldanha, M.D., Vishal L. Khiatani, M.D., Tami C. Carrillo, M.D.,Felix Y. Yap, B.S.E., James T. Bui, M.D., M. Grace Knuttinen, M.D., Ph.D., Charles A. Owens, M.D., and Ron C. Gaba, M.D. Current Tumor Ablation Technologies: BasicScience and Device

70. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Hepatic Infarciton Following Percutaneous Ethanol Injection Therapy for Hepatocellular Carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10: 915-918.

71. Aral BS, 900MHz ve 1800MHz radyofrekans radyasyonun kan beyin bariyerine etkisi. Doktora tezi. 2008

72. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği.

73. Ruers. JJT. Local Radiofrequency Ablation Techniques for Liver Metastases of Colorectal Cancer. Critical Reviews in Oncology/ Hematology 62(2007):153-163

74. Pereira PL. Actual role of radiofrequency ablation of liver metastases. Eur Radiol 2007;17: 2062-2070

75. Rossi C, Fornari F, Buscarini E. Percutaneous Ultrasoundguided Radio-Frequency Electrocautery For the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma. J Interv Radiol 1993;8:97-103.

76. Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. Tumori 1990; 76: 54-57.

77. McGahan JP, Browning PD, Brock JM. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. Invest Radiol 1990; 25: 267-270

78. http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3168793_kjr-12-525-g001&req=4

79. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD 3rd, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, Cho OK. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. Radiographics. 2001 Oct;21 Spec No:S17-35

80. Itoh, Orba Y, Takei H et al (2002) Immunohistochemical detection of hepatocellularcarcinoma in the setting of ongoing necrosis after radiofrequency

81. Crocetti L, Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumors. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33: 11-17

82. D'lppolito G, Goldberg SN. Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors. Tech Vasc Interv Radiol. 2002;5(3):141-155.

83. www.openradiology.org Interventional radiology site; Bone metastasis radiofrequency ablation technique

84. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Manceñido Marcos N, Martín Chavarri S, Carrión Alonso G, Olveira Martín A, Segura Cabral JM, González Barón M. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and liver metastases: experience in Hospital La Paz. Clin Transl Oncol. 2006 Sep;8(9):688-91.

85. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Bartolozzi C, "Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art", Liver Transpl. (2004);10: pp. S91-S97.

86. Pua BB, Thornton RH, Solomon SB. Ablation of pulmonary malignancy: current status. J Vasc Interv Radiol. 2010 Aug;21(8 Suppl):S223-32.

87. Stone MJ, Venkatesan AM, Locklin J, Pinto P, Linehan M, Wood BJ. Radiofrequency ablation of renal tumors. Tech Vasc Interv Radiol. 2007 Jun; 10(2):132-9.

88. Lábrová R, Spinar J, Honzíková N. Radiofrequency ablation in treatment of atrial fibrillation. Physiol Res. 2010;59 Suppl 1:S43-9.

89. Kurup AN, Callstrom MR. Ablation of skeletal metastases: current status. J Vasc Interv Radiol. 2010 Aug;21(8 Suppl):S242-50.

90. Volkmer D, Sichlau M, Rapp TB. The use of radiofrequency ablation in the treatment of musculoskeletal tumors. J Am Acad Orthop Surg. 2009 Dec;17(12):737-43.

91. Panossian AM, Raimondo M, Wolfsen HC. State of the art in the endoscopic imaging and ablation of Barrett's esophagus. Dig Liver Dis. 2011 May;43(5):365-73. Epub 2011 Feb 16.

92. Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. Thyroid. 2009 Dec;19(12):1363-72.

93. Farrar J, Ryan J, Oliver E, Gillespie MB. Radiofrequency ablation for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Laryngoscope. 2008 Oct;118(10):1878-83.

94. Garza Leal JG, Hernandez Leon I, Castillo Saenz L, Lee BB. Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency volumetric thermal ablation of symptomatic uterine leiomyomas: feasibility study using the halt 2000 ablation system. J Minim Invasive Gynecol. 2011 May-Jun;18(3):364-71.

95. Penninx JP, Mol BW, Engels R, van Rumste MM, Kleijn C, Koks CA, Kruitwagen RF, Bongers MY. Bipolar radiofrequency endometrial ablation

compared with hydrothermablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010 Oct;116(4):819-26.

96. Soukup B, Bismohun S, Reefy S, Mokbel K. The evolving role of radiofrequency ablation therapy of breast lesions. Anticancer Res. 2010 Sep;30(9):3693-7.

97. Perrin M. Endovenous radiofrequency ablation of saphenous vein reflux. The VNUS Closure procedure with Closurefast. An updated review. Int Angiol. 2010 Aug;29(4):303-7.

98. Gohel MS, Davies AH. Radiofrequency ablation for uncomplicated varicose veins. Phlebology. 2009;24 Suppl 1:42-9.

99. Jindal G, Friedman M, Locklin J, Wood BJ. Palliative radiofrequency ablation for recurrent prostate cancer. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006 May-Jun;29(3):482-5.

100. Blute ML, Larson T. Minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia. Urology. 2001 Dec;58(6 Suppl 1):33-40; discussion 40-1.

101. Lala MM, Brook OR, Midkiff BD, Brennan DD, Thornton E, Faintuch S, Sheiman RG, Goldberg SN. Quality Initiatives: Strategies for Anticipating and Reducing Complications and Treatment Failures in Hepatic Radiofrequency Ablation Radiographics (2010)30: 1107-1122

102. Rhim H, Dodd GD 3rd, Chintapalli KN, Wood BJ, Dupuy DE, Hvizda JL, Sewell PE, Goldberg SN. Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: lessons learned from complications. Radiographics. 2004 Jan-Feb;24(1):41-52.

103. Rhim H, Yoon KH, Lee JM et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: a spectrum of imaging findings. Radiographics 2003; 23: 123-34.

104. http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=2684952_12178_2008_9042 Fig1_HTML&req=4

105. Weber S.M, Lee F.T. Cryoablation: History, Mechanism of Action and Guidance Modalities. Tumor Ablation: Principles and Practice (2005) 250-265

106. Weber M.S, Lee F.T, Warner T.F, Chosy S.G, Mahvi D.M, Hepatic Cryoablation: US Monitoring of Extent of Necrosis in Normal Pig Liver. Radiology. 1998 Apr;207(1):73-7.

107. Mala T, Edwin B, Mathisen Ø, Tillung T, Fosse E, Bergan A, Sreide O, Gladhaug I. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumour control. Scand J Gastroenterol. 2004 Jun;39(6):571-8.

108. Xu KC, Niu LZ, He WB, Hu YZ, Zuo JS. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. World J Gastroenterol. 2008 Mar 7;14(9):1430-6.

109. Hinshaw JL, Lee FT. Cryoablation for Liver Cancer. Tech Vasc Interv Radiol. 2007 Mar;10(1):47-57.

110. Seifert JK, Springer A, Baier P, Junginger T. Liver resection or cryotherapy for colorectal liver metastases: a prospective case control study. Int J Colorectal Dis. 2005 Nov;20(6):507-20.

111. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulias GJ, Chung M, Rose DM, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: A proposed algorithm. Arch Surg 2000;135:657–62.

112. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. Am J Surg 1999;178:592–9.

113. Joosten J, Jager G, Oyen W et al. Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2005; 31(10):1152-1159.

114. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, Krissat J, Savier E, Azoulay D, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. Arch Surg 2002;137:1332–9.

115. Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Microwave hepatic ablation: initial experience of safety and efficacy. Journal of Surgical Oncology 2007; 96 (6): 481–486.

116. Christopher L. Brace, PhD Microwave ablation technology: What every use should know. Diagn Radiol. 2009 Mar–Apr; 38(2): 61–67.

117. Sindram D, Lau KN, Martinie JB, Iannitti DA. Hepatic Tumor Ablation. Surg Clin N Am 90(2010): 863-876

118. Şeker S, Çerezci O. Elektromanyetik alanların biyolojik etkileri güvenlik standartları ve korunma yöntemleri. Boğaziçi Üniv. Yayınları, 1991

119. Brace CL. Radiofrequency and Microwave Ablation of the Liver, Lung, Kidney and Bone: What are the differences.Curr Probl Diagn Radiol. 2009;38(3):135-143

120. Meghan G. Lubner, MD1, Christopher L Brace, PhD1,2,3, J. Louis Hinshaw, MD1, and Fred T. Lee Jr., MD Microwave Tumor Ablation: Mechanism of Action, Clinical Results and Devices. J Vasc Interv Radiol. 2010 August; 21(8 Suppl): S192–S203.

121. Shibata T, Niinobo T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. Cancer 2000;89: 276–284

122. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM: Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: A prospective review of a 5-year experience. Ann Surg Oncol 2010;17: 171–178.

123. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al.: Percutaneous microwave coagulation therapy for solitary metastatic liver tumors from colorectal cancer: A pilot clinical study. Am J Gastroenterol 1999;94: 322–327.

124. Liang P, Dong B, Yu X, et al.: Prognostic factors for percutaneous microwave coagulation therapy of hepatic metastases. AJR Am J Roentgenol 2003;181:1319–1325.

125. Iannitti DA, Martin RC, Simon CJ, et al.: Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: The US Phase II Trial. HPB (Oxford) 2007;9: 120–124.

126. Jagad RB, Koshariya M, Kawamoto J, et al.: Laparoscopic microwave ablation of liver tumors: Our experience. Hepatogastroenterology 2008;55: 27–32.

127. P. Liang, Y. Wang, X. Yu, and B. Dong Malignant Liver Tumors: Treatment with Percutaneous Microwave Ablation--Complications among Cohort of 1136 Patients**.** Radiology, June 1, 2009; 251(3): 933 - 940.

128. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. Eur Radiol. 2007 Apr;17(4):1025-34

129. Doyon D, Mouzon A, Jourde AM et al: Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver. Tumours (author's transl). Ann Radiol (Paris) 1974;17: 593-603

130. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO et al. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. Radiology 2009; 250(1):281-9.

131. Robert C. G.Martin, Jonathan Joshi, Ken Robbins, Dana Tomalty, Ryan O'Hara, and Cliff Tatum Clinical Study Transarterial Chemoembolization of Metastatic Colorectal Carcinoma with Drug-Eluting Beads,Irinotecan (DEBIRI):Multi-Institutional Registry. World J Surg Oncol. 2009; 7: 80

132. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. RadioGraphics 1999; 19: 399–414.

133. Bloomston M, Binitie O, Fraiji E, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization With or Without Radiofrequency Ablation in the Management of Patients With Advanced Hepatic Malignancy. Am Surg 2002; 68: 827-831

134. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin (90)Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74: 1494–1500.

135. Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, Nemcek AA Jr, Barakat O, Benson A 3rd, Mandal R, Talamonti M, Wong CY, Miller FH, Newman SB, Shaw JM, Thurston KG, Omary RA, Salem R. Unresectable Chemorefractory Liver Metastases: Radioembolization with 90Y Microspheres—Safety, Efficacy, and Survival. Radiology. 2008 May;247(2):507-15

136. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, et al. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31:1237–1248.

137. www.angiodynamics.com

138. Guenette JP, Dupuy DE. Radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases. J Surg Oncol. 2010 Dec 15;102(8):978-87.

139. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. Eur J Cancer. 2009 Jul;45(10):1748-56. Epub 2009 Apr 6.

140. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? Ann Surg Oncol 2008; 15: 144 –157.

141. Weng M, Zhang Y, Zhou D, Yang Y, Tang Z, et al. (2012) Radiofrequency Ablation versus Resection for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Meta-Analysis. PLoS ONE 7(9): e45493. doi:10.1371/journal.pone.0045493

142. Lee, WS; Yun, SH; Chun, HK et al. Clinical Outcomes of Hepatic Resection and Radiofrequency Ablation in Patients With Solitary Colorectal Liver Metastasis.Journal of Clinical Gastroenterology: September 2008 - Volume 42 - Issue 8 - pp 945-949 doi: 10.1097/MCG.0b013e318064e752

143. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. Ann Surg 2005; 242:158 –171.

144. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Osti V, Cova L. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. Eur J Ultrasound 2001; 13: 149-158

145. DeBaere T, Elias D, Dromain C, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. AJR Am J Roentgenol. 2000;175:1619 –1625.

146. Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. Eur J Surg Oncol 2007; 33: 67-71

147. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. Eur Radiol 2009; 19: 1206-1213.

148. McKay A, Dixon E, Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. Br J Surg. 2006 Oct;93(10):1192-201.

149. Fredericke H. van Duijnhoven, Maarten C. Jansen, Jan M. C. Junggeburt, Richard van Hillegersberg, Arjen M. Rijken, Frits van Coevorden, et al. Factors Influencing the Local Failure Rate of Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases Annals of Surgical Oncology Volume 13, Number 5, 651-658

150. Junji Machi, Andrew J. Oishi, Kenneth Sumida, Kazuhiro Sakamoto, Nancy L. Furumoto, Robert H. Oishi, Jelle W. Kylstra. Long-Term Outcome of RFA Treatment for Unresectable Liver Metastases from CRC The Cancer Journal 2006;12: 318-326

151. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. Radiology 2001; 221: 159 –166.

152. Bleicher R, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik LJ. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumours: lessons learned. Ann Surg Oncol 2003; 10: 52–58.

153. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, Ierace T, Brioschi M,.Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. Goldberg SNRadiology. 2012 Dec;265(3):958-68. doi: 10.1148/radiol.12111851. Epub 2012 Oct 22

154. Isrid Sturm, Claus-Henning Köhne Gerhard Wolff, Analysis of the p53/BAX Pathway in Colorectal Cancer: Low BAX Is a Negative Prognostic Factor in Patients With Resected Liver Metastases. J Clin Oncol. 1999 May;17(5):1364-74.

155. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT, Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience Ann Surg. 2007 Oct;246(4):559-65; discussion 565-7.

156. Berber E, Rogers S, Siperstein A, "Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study", J. Clin. Oncol. (2005);23: 1358–1364.

157. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. Radiology. 1997;205:367–373.

158. Lencioni R, Goletti O, Armillotta N, et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. Eur Radiol. 1998;8:1205–1211.

159. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD 3rd, Dorfman GS, Eng C, Fong Y et al. American Society of Clinical Oncology 2009 Clinical Evidence Review on Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer Journal of Clinical Oncology 2010, 28(3); 493-508

160. DeBaere T, Elias D, Dromain C, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. AJR Am J Roentgenol. 2000;175:1619 –1625.

161. Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. Eur Radiol 2004;14(12):2261–7.

162. Navarra G, Ayav A, Weber JC, et al. Short- and-long term results of intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases. Int J Colorectal Dis 2005;20(6):521–8.

163. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY: DoYoung Colon Cancer Patients Have Worse Outcome? World Journal of Surgery 2004, 28:558-562.

164. Adloff M, Arnaud JP, Schloegel M, Thibaud D, Bergarmaschi R: Colorectal Cancer in Patients Under 40 Years of Age. Diseases of the Colon & Rectum1986, 29:322-325.

165. Smith C, Butler JA: Colorectal Cancer in Patients Younger Than 40 Yearsof Age. Diseases of the Colon & Rectum 1989, 32:843-846.

166. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenterstudy.Radiology2003;226: 441–451.

167. Fong Y, Blumgart LH, Cohen AM. Surgical treatment of colorectal metastases to the liver. CA Cancer J Clin 1995;45:50–62.

168. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal metastases. Lancet 1994;343:1405–10.

169. Steele G, Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: gastrointestinal tumor study group protocol 6584. J Clin Oncol 1991;9:1105–12

170. Sgouros J, Cast J Chemotherapy plus percutaneus radiofrequency ablation in patients withinoperable colorectal liver metastases. World J Gastrointest Oncol. 2011 April 15; 3(4): 60–66.

171. Ruers T, van Coevorden F, Pierie JPJ, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): interim results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). J Clin Oncol 2008, ASCO annual meeting proceedings 2008;26: 4012

172. Siperstein A, Garland A, Engle K, et al: Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. Ann Surg Oncol 7: 106-113, 2000

173. Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al İnfluence of peritümöral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tümörs. J Vasc. İnterv Radiol. 2003;14:1267-74

174. Hinshaw JL, Laeseke PF, Winter TC, Kliewer MA, Fine JP, Lee FT. Radiofrequency ablation of peripheral liver tumors: intraperitoneal 5% dextrose in water decreases postprocedural pain. AJR Am J Roentgenol 2006; 186(suppl 5): S306–S310.

175. Hersh Chandarana, MDa, Bachir Taouli, MDb Diffusion-Weighted MRI and Liver Metastases Magn Reson Imaging Clin N Am 18 (2010) 451–464

176. Anwar R. Padhani, Dow-Mu Koh, Diffusion MR Imaging for Monitoring of Treatment Response Magn Reson Imaging Clin N Am 19 (2011) 181–209

177. Bachir Taouli, Dow-Mu Koh, Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver Radiology, 2010, 254(1);47-66

8.ÖZET

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

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

Bu çalışmaya, metastatik karaciğer tümörü bulunan kolorektal kanser tanısı almış, yaş aralığı: 32-84 (ortalama:58) olan toplam 62 olgu (40 erkek, 22 kadın) dahil edildi. Toplam 361 lezyonun 322'sine RFA,39'una ise metastazektomi yapıldı. RFA uygulanan lezyonların sayıları 1-13 (ortalama 3,3), çapları ise 1-10 cm.(ortalama 2,02 cm) arasındaydı. 113 seans RFA uygulaması (39 intraoperatif, 74 perkütan) yapıldı. Perkütan işlemlerin 107'si yalnız US, 5'i US+BT,1 tanesi US+skopi eşliğinde gerçekleştirildi. Tüm işlemlerde RITA Starbust Talon elektrodu kullanıldı. 30 olguda 37 seansta periferal-subkapsüler yerleşimli 46 lezyonda işlem öncesinde lezyon komşuluğuna % 5'lik konsantrasyonda dekstroz solüsyonu enjeksiyonu uygulandı. RFA sonrasında olgular birinci, 3. ve 6. ayda ve sonrasında 6 aylık periyodlarla BT ve MR ile takip edildi.

İşlem sonrasında 1/62 (% 1,6) olguda trakt ablasyonuna bağlı cilt yanığı, 5/62 (%8) olguda RFA alanında apse ve plevral effüzyon, 3/62 (%4,8) olguda plevral effüzyon, 5/62 (%8) olguda apse, 1/62 (% 1,6) olguda safra yolu hasarı,

plevral effüzyon ve apse, 1/62 (% 1,6) olguda apse ve hepatikojejunal fistül, 1/62 (%1,6) olguda apse ve hematom saptandı. Olgular 1-61 ay (ortalama 30 ay) takip edildi. 56/62 (%90,3) olguda ilk takip incelemesinde tam ablasyon izlendi. Rekürrens saptanan 24/62 (%38,7) olguda 51 seans reRFA uygulandı. Takipte 35/62 (% 56,5) olguda ise ekstrahepatik hastalık izlendi. Olgulardan 27/62'si (% 43,5) dissemine hastalık, 2/62 (%3,2) sepsis, 1'i cerrahi sırasında vena cava inferior yaralanması sonucunda kaybedildi.

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

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

9.SUMMARY

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

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

62 patients (40 men, 22 women; mean age 58 years, age range 32-82) with 361 hepatic colorectal metastases were involved in this study. 322 of the lesions were treated with RFA and 39 lesions were resected. All patients also received chemotherapy. The number of ablated lesions were between 1 to 13 (mean=3,3) and the largest diameter of lesions were between 1 to 10 cm.(mean=2,02 cm.). A total of 113 sessions of RFA were performed (39 intraoperative, 74 percutaneous). During percutaneous ablations, ultrasound (US) guidance was used in 107 sessions, a combination of US and CT guidance was preferred in 5 sessions and a combination of US and fluoroscopy was preferred in 1 session. “RITA Starbust Talon” electrode was used in all RFA procedures. Before the treatment of peripherally located lesions (46 lesions in 30 cases), 5 % dextrose solution was injected into the peritoneal cavity with 18 gauge Chiba needle to isolate the liver. After RFA, patients were followed-up with CT and MRI at the first, third, sixth months and then with intervals of six months.

In one of the patients, skin burn was developed after tract ablation. In five patients pleural effusion and abscesses in the ablation area, in three patients pleural effusion, in five patients abscesses in the ablation area, in one patient

abscesses and hematoma in the ablation area and in one patient bilier duct damage and cholecystitis were developed. In one patient abscess in ablation area and then jejunal fistula was occured. Follow-up periods were between 1 to 61 months (mean follow-up=30 months). In the first follow-up examination, complete ablation was observed in 56/62 (90,3 %) of the cases. 51 sessions of repeat RFA was performed in 24/62 (38,7 %) cases with recurrences. During the follow-up period, in 35/62 (56,5 %)) extrahepatic disease was developed. 27/62 (43,5 %) of the cases were lost due to disseminated disease, 2/62 (3,2 %) of cases were lost due to sepsis, 1/62 (1,6 %) of cases were lost due to vena cava inferior injury because of hepatic resection.

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

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

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : PINAR

Soyadı : İLHAN DEMİR

Doğum Yeri ve Tarihi : KIRŞEHİR/01.01.1979

Eğitimi :

2007- … Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı / Ankara

2006-2007 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Ankara

1999-2005 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ankara

1997-1999 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi / İstanbul

1990-1997 Atatürk Anadolu Lisesi / Ankara

1990-1990 Çağlar İlköğretim Okulu /Ankara

1985-1990 Malya Tarım İşletmesi İlkokulu / Kırşehir

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Oldugu Bilimsel Kuruluşlar :

Türk Radyoloji Derneği,

Tıbbi Ultrasonografi Derneği,

Bilimsel Etkinlikleri :

1. İntestinal Hemanjiomatozis Olgusunda Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Anjiografi Ve Baryumlu İnce Barsak Pasaj Grafisi Bulguları. Pınar İlhan Demir, Fatih Öncü, Leyla Acu, Öznur Boyunağa, Poster Sunumu, 32. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2011.
2. Servikal Ektopik Gebelikli Olguda Uterin Arter Embolizasyon Tedavisi. Pınar İlhan Demir, Bilgen Coşkun, Erhan T. Ilgıt, Baran Önal, Koray Akkan, Poster Olgu Sunumu, 32. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2011.
3. Submandibuler Siyalolitiazisli Olguda, US, MR- ve DS-Siyalografi Bulguları, Serhat Tekerek, Pınar İlhan Demir, Bilgen Coşkun, Baran Önal, Erhan T. Ilgıt, Poster Sunumu, 32. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2011.
4. Hepatik Kolorektal Metastazlarda Radyofrekans Ablasyon Tedavisi: Orta Dönem Takip Sonuçları. Pınar ilhan Demir, CemYücel, Aylin Billur Erdoğan, Suna Özhan Oktar, Ali Yusuf Öner, Mustafa Şare, Süleyman Büyükberber, Bülent Aytaç, Sözlü Bildiri. 17. Ulusal Cerrahi Kongresi, İzmir, 2012.

5. Hepatik Kolorektal Metastazlarda Radyofrekans Ablasyon Tedavisi: Orta Dönem Takip Sonuçları. Pınar ilhan Demir, CemYücel, Aylin Billur Erdoğan, Suna Özhan Oktar, Ali Yusuf Öner, Mustafa Şare, Süleyman Büyükberber, Bülent Aytaç, Sözlü Bildiri. 33. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2012.

6. Postkolesistektomi Sendromunun Nadir Bir Nedeni: 2 Olguda Remnant Safra Kesesi. Pınar İlhan Demir, Murat Uçar, Emrah Yılmaz, Erkan Bilgin, Nil Tokgöz, Poster Sunumu 33. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2012.

7. Segmenter Arteriel Mediolizis Radyolojik BulgularıJale Bayram, Pınar İlhan Demir, Koray Kılıç, Gonca Erbaş, Mehmet Araç, Poster Sunumu, 33. Ulusal Radyoloji Kongresi, Antalya, 2012.