

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER METASTAZLARININ TEDAVİSİNDE RADYOFREKANS
ABLASYON:UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLARI

Dr. Seray AKÇALAR YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER METASTAZLARININ TEDAVİSİNDE RADYOFREKANS
ABLASYON:UZUN DÖNEM KLİNİK SONUÇLARI

Dr. Seray AKÇALAR YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Okan AKHAN

ANKARA
2013

İÇİNDEKİLER

ONAY

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR LİSTESİ

ŞEKİLLER LİSTESİ

RESİMLER LİSTESİ

KISALTMALAR LİSTESİ

ÖZET

ABSTRACT

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOLOJİSİ

2.1.1 Risk Faktörleri

2.1.2 Semptomları

2.1.3 Evreleme

2.1.4 Prognoz

2.1.5 Evrelere Göre Tedavi Seçenekleri

2.2. KOLOREKTAL KANSERLERDE KARACİĞER METASTAZI

2.2.1. Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında biyolojik süreç

2.2.2. Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında radyolojik tanı

2.3. KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZLARINDA TEDAVİ

2.3.1 Cerrahi

2.3.2 Sistemik Tedaviler

2.3.3. Hepatik Arter Tedavileri (transarteriyel yaklaşım)

2.3.4. Radyoterapi

2.3.5. Termoablatif yöntemler

2.3.5. 1. Kriyoterapi

2.3.5. 2. Mikrodalga ablasyon

2.3.5. 3. Radyofrekans ablasyon

3.MATERYAL VE METOD

4. BULGULAR

5.TARTIŞMA

6.SONUÇ

KAYNAKLAR

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. TNM 'ye göre kolorektal kanserlerin evrelemesi

Tablo 2.2. Kolon ve rektum kanserinde evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Tablo 4. 2. Lezyon özellikleri

Tablo 4. 3. Lezyon çapına göre rezidü oranları

Tablo 4. 4. Komplikasyonların dağılımı

Tablo 4. 5. Genel sağkalım oranları

Tablo 4. 6. Hastalısız sağkalım oranları

Tablo 4. 7. Hasta listesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. TNM sınıflaması

Şekil 2. 2. Karaciğer segmentlerinin Couinaud'a göre fonksiyonel sınıflandırması

Şekil 2. 3. Elektrod çeşitleri

Şekil 3.1. RITA Starburst XL probu

Şekil 3. 2. RITA Starburst XL probunun tüm iğneleri açıldığında "şemsiye görünümü"

Şekil 3. 3. RITA Starburst Talon probu

Şekil 4. 1. Genel sağkalım eğrisi

Şekil 4. 2. Hastaliksız sağkalım eğrisi

KISALTMALAR LİSTESİ

- RFA:** Radyofrekans Ablasyon
- KRK:** Kolorektal kanser
- TAKE:** Transarteriyel kemoembolizasyon
- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- HNPCC:** Herediter non-polipozis kolorektal kanser
- FAP:** Familyal adenomatöz polipozis
- TNM:** Tümör-nod-metastaz
- US:** Ultrason
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- MR:** Manyetik Rezonans
- FNH:** Fokal noduler hiperplazi
- IOUS:** İntraoperatif Ultrason
- SPIO:** Superparamanyetik iron oksit
- NET:** Nöroendokrin tümör
- MDBT:** Multi Dedektör Bilgisayarlı Tomografi
- 5-FU:** Florourasil
- FOLFOX:** Folinik asit, 5-FU, oksaliplatin
- FOLFIRI:** Folinik asit, 5-FU, irinotekan
- CEA:** Karsinoembriyonik embriyonik antijen
- PVE:** Portal ven embolizasyonu
- KCFT:** Karaciğer fonksiyon testleri
- HAI:** Hepatik artere kateter yerleştirilerek infüzyon tedavisi,
- TAE:** Embolizasyon
- TAKE:** Embolizasyon + kemoterapötik ajan enjeksiyonu
- RE:** Radyoembolizasyon
- DEB:** Drug Eluding Beads
- SBRT:** Stereotactic Body Radiation Therapy

TEŞEKKÜR

Asistanlığım ve baŐasistanlıđım sÜresince uyum içinde ve keyifle çalıŐtıđım, her konudaēđitimime katkılarından dolayı Radyoloji Anabilim Dalı BaŐkanı sayın Prof. Dr. Macit ARIYÜREK'e,

Tüm tez ve radyoloji eğitimim boyunca her aşamada; ayırdığı zaman, paylaŐtıđı deneyim, katkısı ve emekleri için tez danıŐmanım sayın Prof. Dr. Okan AKHAN'a; Prof. Dr. Devrim AKINCI ve Yrd. Doç.Dr. T¸rkmen ifti baŐta olmak üzere tüm Non Vask¸ler girişimsel Radyoloji personeline çok teŐekk¸r ederim.

Tez s¸recinde değerli zamanını ve bilgisini benimle paylaŐan, kısa s¸rede birçok Őey oğrenme fırsatı bulduğum Bioistatistik Anabilim Dalının değerli oğretim üyesi Prof. Dr. Ergun KARAAĞAOğLU'na çok teŐekk¸r ederim.

Beş yıl boyunca; tek başına uzun yıllarda elde edilebilecek bilgiyi, deneyimi, tec¸ubeyi ve değerli zamanlarını benden esirgemedi paylaŐan baŐta Prof. Dr. MuŐturay KARÇAALTINCABA' ya ve Doç. Dr. Erhan AKPINAR olmak üzere Hacettepe ¸niversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalının tüm değerli oğretim üyelerine çok teŐekk¸r ederim.

Özellikle asistanlığımın son yılında her t¸rl¸ zorlukta yanımda olan, yol g¸steren, bana g¸venen ve destekleyen, birlikte çalıŐmıŐ olmaktan mutluluk ve gurur duyduğum değerli hocalarım Doç. Dr. Kıvılcım YAVUZ ve Doç. Dr. Serdar GEYİK'e ayrıca teŐekk¸rlerimi sunarım.

Berber keyifle çalıŐtıđım tüm asistan arkadaŐlarıma teŐekk¸r ederim.

Aileme ve eŐime her zaman yanımda oldukları ve desteklerini esirgemedikleri için çok teŐekk¸r ederim.

ÖZET

Akçalar S. Kolorektal Kanser Metastazlarının Tedavisinde Radyofrekans Ablasyon: Uzun Dönem Klinik Sonuçları. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Ankara. 2013

Termal ablasyon yöntemleri arasında bulunan radyofrekans ablasyon(RFA), kolorektal kanserin karaciğer metastazlarının tedavisinde, cerrahiye alternatif tedaviler içinde, ümit veren bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı RFA tedavisinin lokal terapötik etkinliğini belirlemek, uzun dönem klinik sonuçları değerlendirmek ve risk faktörlerini belirlemektir. Ekim 2001-Şubat 2012 tarihleri arasında kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazı olan 18'i (%30.5) kadın ve 41'i (%69.5) erkek, toplam 59 hastaya RFA uygulandı. Hastaların 30 tanesinde tek bir lezyon, 29 tanesinde birden fazla lezyon izlenmekteydi. İlk uygulamada toplam 116 lezyon tedavi edildi. Hasta takipleri sırasında tedavi edilen lezyonların 12'sinde rezidü ve 20 adet intrahepatik rekürrens geliştiği saptandı. Bu lezyonlara da RFA uygulandı ve böylece tedavi edilen toplam lezyon sayısı 148 oldu. 14 hastaya 2 defa, 3 hastaya ise 3 defa işlem yapıldı. Hasta başına düşen toplam lezyon sayısı 2.5 idi. Lezyon çapları 1-6 cm arasında değişmekteydi (ortalama 2.45 cm, median 2 cm), (0-10 mm, n=34; 11-20 mm, n=56; 21-30 mm, n=33, 31-40 mm n=19, 41-50 mm n=3, 51-60 mm n=3). RFA yapılan 59 hasta için Kaplan-Meier metoduyla hesaplanan genel sağ kalım oranları 1, 3 ve 5 yıl için sırasıyla %94.9, %52.5 ve %40.6 idi. Ortalama sağ kalım süresi 30.2 ay olup ortanca sağ kalım süresi 20 ay olarak bulundu. Hastaliksız ortalama sağ kalım süresi 18.5 ay, ortanca hastaliksız sağ kalım süresi 12 ay olup oranları, 1, 3 ve 5 yıl için sırasıyla, %44.0, %10.2 ve %6.7 olarak bulundu. Kaplan-Meier metodu ile değerlendirilen sonuçlara göre hasta yaşının, cinsiyetin, hastanın tanı aldığı andaki metastaz varlığının, intrahepatik ($P=0.172$) ya da lokal rekürrens ($P=0.600$) olmasının genel sağ kalım üzerinde etkisi olmadığı saptandı. Bununla birlikte, ilk işlem sırasında tedavi edilen lezyon sayısının ve ekstrahepatik rekürrens gelişmesinin genel sağ kalım süresine etkisi olduğu saptandı.

Sonuç olarak RFA, uygun özelliklere sahip hastalarda uygulandığında kolorektal kanserin karaciğer metastazlarının tedavisinde güvenli ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Daha fazla uzun dönem çalışmanın sonuçlanmasıyla RFA'nın kolorektal kanser metastazının tedavisindeki kullanımının artacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler de bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların sonuçlarını genişletmekte ve desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Karaciğer, Radyofrekans Ablasyon, Metastaz

ABSTRACT

Akçalar S. Radiofrequency Ablation in the Management of Colorectal cancer metastasis: Long term outcomes. Hacettepe University, School of Medicine, Department of Radiology. Thesis. Ankara. 2013

Radiofrequency ablation (RFA), one of the thermal ablation methods, is a promising method in the management of colorectal cancer metastasis among those, alternative to surgical resection. The aim of this study is to determine the therapeutic efficiency and long-term outcome of RFA treatment, and to evaluate the risk factors. 59 patients, of whom 18 (30.5%) were female and 41 were male (69.5%), have undergone RFA therapy between October 2001 and February 2012. 30 of the patients had a solitary lesion and 29 patients had multiple lesions. In total 148 lesions were ablated including; 116 lesions ablated at the initial session following diagnosis, 12 recurrent lesions after initial RFA treatment and 20 new lesions treated during follow-up. Average number of treatment sessions per patient was 2.5. Lesion sizes varied between 1 to 6 cm (mean 2.45 cm, median 2 cm, <2 cm, n=80; 2-5 cm, n=56, >5 cm, n=12).

Statistical analysis was done with Kaplan-Meier method. Accordingly, 1-, 3- and 5- year survival rates were 94.9%, 52.5% and 40.6%, respectively. Median follow-up period was 20 months. Tumor free period was 18.5 months and 1-, 3- and 5- year tumor free survival rates were 44.0%, 10.2% and 6.7% respectively. Patient age, gender, presence of metastases at presentation, local recurrences have no effect on survival rate. However, having solitary or multiple lesions at initial presentation and extrahepatic recurrence, found to have a significant effect on overall survival rate.

As a conclusion, for patients with non-resectable hepatic metastases of colorectal cancer, RFA is a safe option in a multimodal treatment concept and may lead to an improvement in survival.

Keywords: Colorectal cancer, Liver, Radiofrequency Ablation, Metastasis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erişkinlerde karaciğer metastazlarının en sık nedeninin başında kolorektal kanser (KRK) gelmektedir. KRK, en yaygın gastrointestinal sistem tümörü olup gelişmiş ülkelerde ise erişkinlerde en yaygın görülen üçüncü malignitedir. Kolorektal kanserli hastaların tanı anında %25'inde, hastalık süresi boyunca ise %50'sinde karaciğer metastazı gelişmekte olup hastaların%20'sinde ölüm nedeni olarak karşımıza karaciğer metastazları çıkmaktadır. Kolorektal kanserli hastalarda karaciğer metastazı tedavi edilmezse ortalama sağkalım 3-20 aydır. Hastaların klinik seyirleri, karaciğer metastazındaki ilerlemenin etkilenen diğer bölgelere göre çok daha hızlı progresyon gösterdiği ve prognozu fazlasıyla etkilediğini göstermektedir(1-7).

Primer tümöre küratif rezeksiyon uygulanmışve ekstrahepatik yayılımı bulunmayan tüm karaciğer metastazları rezeksiyona aday hastalar olup cerrahi tedavi halen KRK metastazların tedavisinde altın standart yöntemdir. Ancak, cerrahi rezeksiyon altın standart yöntem olsa da, lezyonların sayısı ve dağılımı ile karaciğer fonksiyonlarının hastaların çoğunda cerrahiye uygun olmaması nedeniyle hastaların çok az bir kısmının cerrahi tedavi şansı bulunmaktadır. Metastatik kolorektal kanserlerde rezektabil olmayan tümörler için tedavi seçenekleri; sistemik kemoterapi, metastazın yalnız karaciğerde sınırlı olduğu durumlarda ise ilave olarak parsiyel hepatik rezeksiyon, lokal ablatif tedaviler, hepatik arter infüzyonu, TAKE, radyoembolizasyon gibi tedavi yaklaşımlarını içermektedir(8).

Termal ablasyon yöntemleri arasında RFA, cerrahiye alternatif tedaviler içinde en ümit veren yöntemdir. Dokularda ısı etkisiyle koagülasyon nekrozu oluşturulması temeline dayanmaktadır. RFA, perkütan yolla, laparoskopik olarak veya açık cerrahiyle birlikte uygulanabilir. Rezektabil olmayan tümörler için uygulanan ve lokal tümör kontrolü sağlayan yöntemler arasında en etkilisi olarak kabul edilmektedir (9). Ancak yüksek nekroz oranlarına rağmen lokal tümör rekürrensi ve yeni tümör oluşumu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır(9-13).

Bu çalışmanın amacı RFA tedavisinin lokal terapatik etkinliğini belirlemek, uzun dönem klinik sonuçları değerlendirmek ve risk faktörlerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOLOJİSİ

Kolorektal kanserler hem kadında hem de erkekte tüm kanserler içinde 4. sırada yer almakta olup kanserden ölüm nedenleri arasında her iki cinsiyette de 3. sırada yer almaktadır. ABD’de her yıl yaklaşık olarak 140.000 yeni vaka tanı almaktadır (14). Bu hastaların yaklaşık %50-60’ında karaciğer metastazı geliştiği bildirilmektedir (15). Karaciğer metastazı olan hastaların % 30’unda ekstrahepatik metastaz görülmemekte ve ABD’nde her yıl yaklaşık 15000 kişi karaciğer metastazı nedeniyle karaciğer odaklı tedavi görmektedir (16,17). KRK’nın kadın ve erkekte görülme sıklığı benzerdir (18).

2.1.1 Risk Faktörleri

Yaş önemli bir risk faktörüdür. Vakaların sadece %5’i 40 yaşın altında görülürken,% 90 vaka 50 yaşından sonra görülmektedir(18). Hasta yaşı, kolorektal kanser gelişiminde en önemli ekzojen faktördür. Kırmızı et, işlenmişet, 30 gr/gün’den fazla alkol tüketimi, şişmanlık, karın bölgesinde yağlanma kolorektal kanser gelişimi için risk faktörleridir(19). İnflamatuvar barsak hastalıklarında özellikle ülseratif kolitte kolorektal kanser gelişim riski 10 yılda %2, 20 yılda %8, 30 yılda %18’dir(19).

Kolorektal kanserlerin %90’ından fazlası daha önce gelişmişolan adenom zemininde oluşmaktadır. Kanser gelişme riski adenom sayısı ve boyutu ile artmaktadır. Tubuler adenomlarda kanserleşme riski %5 iken, bu risk tübulo-villöz adenomlarda %22, villöz adenomlarda ise %40 civarındadır. Polip boyutu 2 cm’den büyük olduğunda, kanserleşme riski artmakta ve %35-50 düzeyine ulaşmaktadır. KRK tanısı konan hastalarda, kolonda aynı anda ikinci bir kanserin de bulunması ya da daha sonra ikinci bir kanser gelişme olasılığı, normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat artmıştır ve ortalama %5 civarındadır(18).

KRK’ların genetik bozukluklar sonucu geliştiği kabul edilmektedir(20).Kolorektal kansere predispozisyon yaratan kalıtsal iki sendrom bilinmektedir.Ergenlikle birlikte kolonda yüzden fazla polip gelişir. 50 yaşına kadar kanser gelişimi riski %100’dür. Lynch Sendromu (HNPCC) olan hastaların %70’inde kanser gelişmektedir. HNPCC, FAP’den daha sık görülmekte olup, tüm kolorektal kanserlerin %1-3’ünden sorumludur. Tanı için bir ailenin

ardışık en az iki kuşağında, en az üç ferde HNPCC ile ilişkili kanser (kolon, endometrium, ince barsak, üreter ya da renal pelvis) saptanırsa, bu fertlerden en az birinin tanısı 50 yaşından önce konmuşsa, FAP tanısı ekarte edilmişse, tanı histo-patolojik inceleme ile konulmuşsa, olgu HNPCC olarak kabul edilmektedir. Tütün kullanımı büyük adenomatöz poliplerin oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Pelvik radyasyon alan hastalarda rektum kanseri sıklığı artmıştır (20).

2.1.2 Semptomları

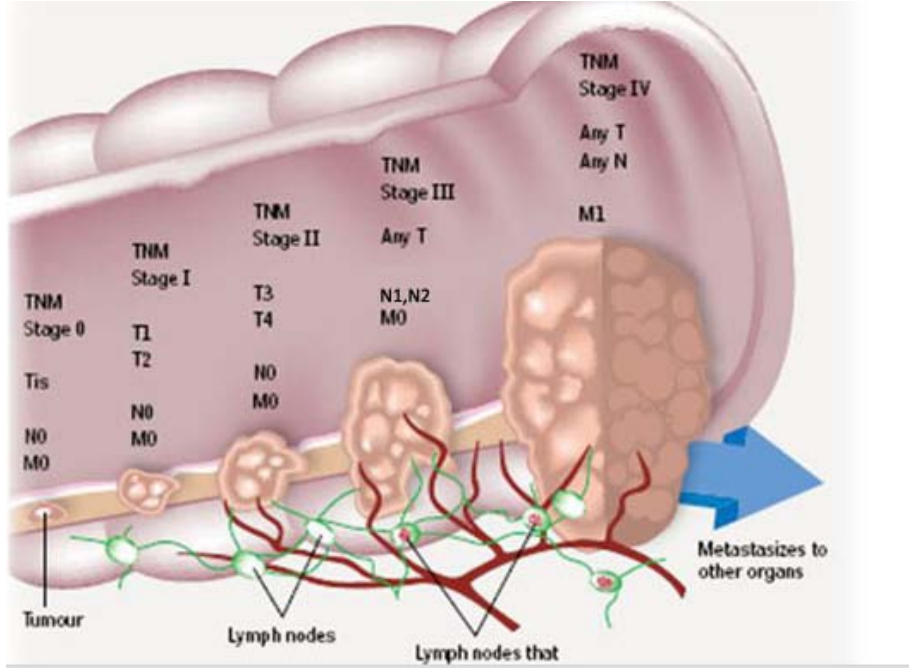
Kolorektal kanserlere ait semptomlar hastalık lokal olarak ilerlediği zaman ortaya çıkmaktadır. Rektal kanama ve dışkılama alışkanlığında değişim tipik ilk şikayetlerdir. Semptomlar çoğu zaman tümörün yerleşimi ile ilgilidir. Kolon çapının dar olması nedeniyle sol kolonda yerleşen tümörlerde karın ağrısı, şişkinlik ve diğer obstruktif bulgular daha sık görülmektedir. Sağkolonda yerleşmiş tümörlerde ise kanama ve anemi daha sık görülmektedir. Rektal tümörlerde kanama, tenesmus ve ağrı görülebilir. Bunların dışında hasta asemptomatik olabileceği gibi iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik gibi genel semptomlar da görülebilmektedir (20).

2.1.3 Evreleme

Daha önceki yıllarda kullanılan Dukes sınıflaması ve Modifiye Astler Coller sınıflaması yerini günümüzde yerini TNM evreleme sistemine bırakmıştır(21-22). Tablo 2.1

2.1.4 Prognoz

Hastalığın evresi beş yıllık sağkalımı belirleyen en önemli faktördür. Önem arzeden diğer prognostik faktörler; tümörün invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, uzak organ yayılımı, tümörün vasküler ya da lenfatik invazyonu, karsinoembriyoljik antijen yüksekliği ve cerrahi sınırdır. Tümörün histolojik derecesi, rektum tümörlerinde radyal cerrahi sınır ve neoadjuvan tedavi sonrası rezidü tümör bulunması prognoz ile ilişkili diğer sebeplerdendir(23).



Şekil 2.1. TNM sınıflaması

2.1.5 Evrelere Göre Tedavi Seçenekleri

Evre 0 ve Evre I (T1N0M0) olan hastaların tedavisi için lokal eksizyon veya basit polipektomi yeterli olmaktadır. Evre I (T2N0M0), Evre II ve Evre III olan hastalar geniş cerrahi rezeksiyon ve uygun durumlarda anastomoz ile tedavi edilmektedir. Evre II olan hastalarda cerrahi sonrası adjuvan tedavi önerilmektedir. Evre III olan hastalarda cerrahi sonrası standart tedavi 6 ay boyunca 5-FU/leucovorin/oxoplatin uygulanmasıdır. Klinik çalışma protokolündeki hastalara başka kemoterapi rejimleri ve biyolojik tedavi ajanları uygulanabilmektedir. Evre IV olan hastalarda ise yaklaşım hastaların kliniğine göre değişebilmektedir. Seçilmiş vakalarda primer tümörün rezeksiyonu veya obstruksiyon olan segmentin by-pass edilmesi, izole metastazların(karaciğer, akciğer, over) rezeksiyonu veya ablasyonu, palyatif kemoterapi ve biyolojik tedavi ajanları kullanımı evre IV hastaların tedavisinde kullanılan alternatif tedavi seçenekleridir. Kanama, obstruksiyon veya ağrı nedeniyle primer tümöre veya metastazlara yönelik palyatif radyoterapi de uygulanabilmektedir (24).

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

Tablo 2.1 TNM 'ye göre kolorektal kanserlerin evrelemesi (devamı diğer sayfada)

	T	N	M	DUKES	ASTLER-COLLER
EVRE 0	Tis	N0	M0	-	-
EVRE I	T1 T2	N0 N0	M0 M0	A A	A B1
EVRE IIA	T3	N0	M0	B	B2
EVRE IIB	T4a	N0	M0	B	B2
EVRE IIC	T4b	N0	M0	B	B3
EVRE IIIA	T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0 M0	C C	C1 C1
EVRE IIIB	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1/N1c N2a N2b	M0 M0 M0	C C C	C2 C1/2 C1
EVRE IIIC	T4a T3-T4a T4b	N2a N2b N1-2	M0 M0 M0	C C C	C2 C2 C3
EVRE IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	-	-
EVRE IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	-	-

Tablo 2.1 TNM 'ye göre kolorektal kanserlerin evrelemesi

TNM	TNM 6.edisyon	TNM 7.edisyon(2010)	Kolon kanseri 5 yıllık sağkalım	Rektum kanseri 5 yıllık sağkalım
T1-2 N0	I	I	76,3	77,6
T3 N0	IIA	IIA	66,7	64,0
T4aN0	IIB	IIB	60,6	55,7
T4bN0	IIB	IIC	45,7	44,7
T1-2N1	IIIA	IIIA	71,1	72,1
T1-2N2	IIC	IIIA/IIB	61,5	56,1
T3N1	IIB	IIB	54,9	52,4
T4aN1	IIB	IIB	47,0	48,2
T4bN1	IIB	IIC	27,9	24,3
T3N2a	IIC	IIB	42,8	42,5
T3N2b	IIC	IIC	30,4	32,0
T4aN2	IIC	IIC	26,6	34,3
T4bN2	IIC	IIC	15,8	15,6

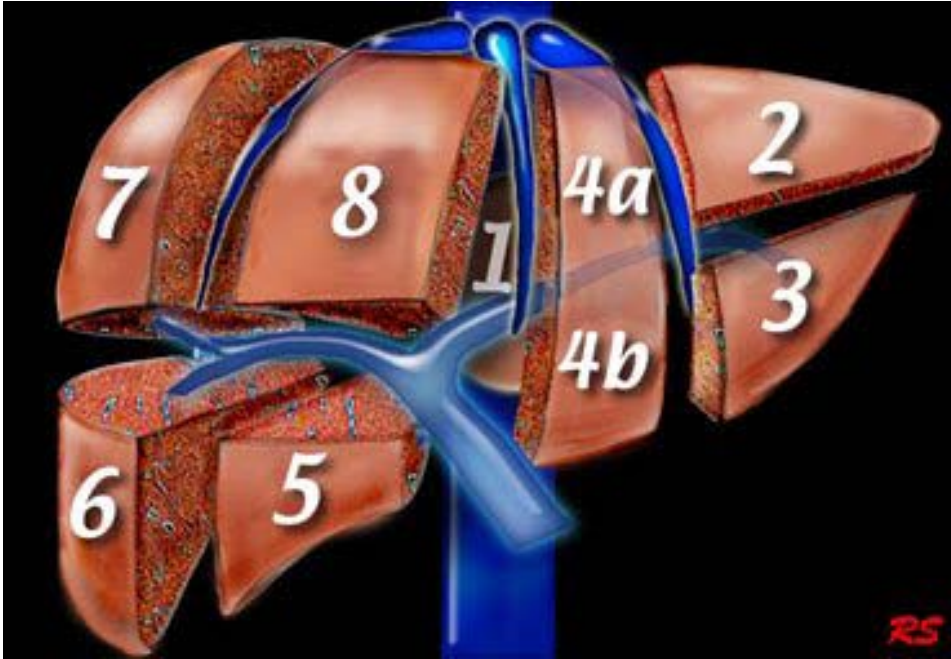
Tablo 2.2. Kolon ve rektum kanserinde evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları

2.2. KOLOREKTAL KANSERLERDE KARACİĞER METASTAZI

2.2.1. Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında biyolojik süreç

Karaciğer vücuttaki en büyük solid organdır. Karaciğerin ana görevi aminoasitlerin, karbonhidratların, yağ ve vitaminlerin işlenmesi ile vücudun metabolik hemostazını sağlamak olup diğer bir görevi de safra, birçok plazma proteini ve endokrin faktörün üretimidir. Bunun dışında detoksifikasyona ve oluşan metabolik atıkların, toksinlerin visseral kana ve safraya ekskresyonunu sağlar. Bu görevleri yapabilmek için karaciğerin diğer organlardan farklı vaskülarizasyonu vardır. Portal ven intraabdominal visseral organlara ait venöz drenajı sağlar(25).

Karaciğer fonksiyonel olarak 8 segmente ayrılmıştır(26) (Şekil 2.2).



Şekil 2. 2. Karaciğer segmentlerinin Couinaud'a göre fonksiyonel sınıflandırması

Her segmentin merkezinde portal ven, hepatik arter dalı ile safra kanalı bulunmaktadır. Karaciğerin tamamı ince bağ dokusunun oluşturduğu Glisson kapsülü ile sarılmıştır.

Karaciğer volümünün % 70'ini endodermal kökenli parankimal hücreler (hepatosit, kolanjiosit ve bunlara ait progenitör hücreler) oluşturmaktadır. Geri kalanını ise bağ dokusu hücreleri, mezenkimal ve hematopoetik kökenli hücreler oluşturur(27). Mezenkimal ve hematopoetik orjinli hücreler kan hücrelerinin filtrasyonundan, inflamatuvar ve immün cevaptan sorumludurlar. Karaciğere ait mikrosirkülasyonun lokal kontrolünü sağlamaktadırlar. Özelleşmiş mikrosirkülasyon; karaciğeri loblara, segmentlere, lobullere ayırmakta olup bu birimlerde sinüzoidal hücreler ve perivasküler mezenkimal hücreler bulunmaktadır(28).

Söziedilen, heterojen parankimal hücre grupları sayesinde karaciğerin fonksiyonel kapasitesi, rejenerasyon potansiyeli ve immün toleransı yüksektir. Bu sayede karaciğere başka organlardan gelen kanser hücreleri, karaciğere daha kolay yerleşmektedir. Karaciğere gelen kanser hücreleri ve moleküler ürünler, hepatik parankimal hücrelerdeki gen ekspresyonunu regüle edebilir veya metastaz yapacakları alana infiltrasyonu kolaylaştırabilir. Bunun tersi olarak da karaciğerin mikroçevresi kanser hücrelerindeki gen ekspresyonunu regüle ederek hücrelerin çoğalma ve metastaz formasyonunu almasını engelleyebilir(29). Aberan hepatik rejenerasyon, inflamasyon ve fibrozis varlığı da karaciğerin mevcut mikroçevre şartlarını değiştireceğinden metastaz gelişimini etkileyebilir. Özetle karaciğerde metastaz gelişimini hastaya ait hepatosit- kanser hücresi etkileşimi, mevcut karaciğer hastalığı varlığı gibi faktörler belirlemektedir(30).

Karaciğere ulaşan kanser hücresinin metastaz oluşturma kabiliyetini, kolonizasyon basamaklarında herhangi bir duraklama olmaksızın kolonize olabilmesi belirler. Bu mekanizmaların kompleks oluşu, stromal ve/veya angiogenetik süreçlerdeki duraksamalara bağlı çoğu zaman karaciğere ulaşan kanser hücresi metastaz oluşturmaz(31).

Evre I Hepatik metastaz: Bu evrede karaciğeri infiltre eden kanser hücrelerinin davranış paterni mikrovasküler anatomi, hepatik lobuller ve asinüsler tarafından belirlenir. Avasküler mikrometastazların çapı 300 µm'yi geçmediği için hepatik lobülü tam olarak doldurmaz. Bu evrede kanser hücreleri, hepatositlerin fonksiyonunu etkilemez. Mikrovasküler ve intralobuler mikrometastazlar bu dönemde tamamen subklinik seyir gösterir, avaskülerdir, stroma içermez ve karaciğerin fonksiyonunu bozamaz.

Evre II Hepatik metastaz: Bu evrede hepatik metastazlar birden çok hepatik lobülü tutmaktadır. Kanser hücreleri parankimal ve non-parankimal hücrelerle etkileşime girer ve bu

sayede hepatik dokuya ait yapı bozulur ve tümöral stroma oluşur. Ayrıca yine bu evrede avasküler metastazlar vaskülarize metastatik lezyonlara dönüşür. Bu evredeki metastazların boyutu 0.3 ile 5 mm arasında değişmektedir. Multifokal metastaz varsa bu evrede karaciğer fonksiyonları ve hemodinamik parametreleri etkilenebilir.

Evre III Hepatik metastaz: Karaciğer parankiminde klinik olarak saptanabilir çapı 5 mm'den büyük metastazlar oluşmuştur. Bu evre metastatik sürecin en ileri safhası olupoluşan tümör hepatik dokunun yapısını, kan akımını, parankimal hücre fonksiyonlarını bozmaktadır(32).

2.2.2. Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında radyolojik tanı

Karaciğerin en sık görülen malign lezyonu metastazlardır. Karaciğer metastazlarının radyolojik tanısı metastazın saptanmasını, karakterizasyonu ve tümör evrelemesini içermektedir. Doğru ve erken tanı alan metastazların tedavisi daha kolay olmaktadır. Metastaz sayısı, büyüklüğü ve segmental yerleşimlerine göre hastaya cerrahi yada girişimsel tedavi planı yapılmaktadır. Hastanın kemoterapiye yanıtı ve tedavi planı da yine bu lezyonların radyolojik takibine göre yapılmaktadır. Karaciğer metastazlarının tanısında günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri US, BT, MR ve FDG-PET'dir. Kinkel ve ark.'nın yaptığı meta-analize göre US'nin karaciğer metastazlarını saptamada sensitivitesi %55, BT'nin %72, MR'ın %76 ve FDG PET'in %90 olarak saptanmıştır (33, 34).

US'nin fokal lezyonları yakalamadaki başarısı lezyonun boyutuna, lokalizasyonuna, ekojenitesine ve kitle etkisine bağlıdır. Lezyonları saptama uzaysal ve kontrast rezolüsyonu ile ilişkilidir. Fokal karaciğer lezyonlarının karakterizasyonunda gri skala görüntülerden, doppler US ve kontrastlanma paterninden yararlanılmaktadır. Karaciğer metastazlarının çoğunun santrali ekojenik ya da izoekojenik olup periferinde hipoekoik halosu bulunan hedef tahtası görünümündedir. Peritümöral ince halo komprese olmuş karaciğer parankimine veya peritümöral sinuzoidlere aittir. Kalın halo ise proliferen olan tümörü göstermektedir. US'de saptanan hedef tahtası görünümündeki karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında hepatosellüler kanser ve daha az sıklıkla lenfoma, abse, adenoma ve FNH yer almaktadır(35, 36).

Metastazların US görünümü zamanla ve kemoterapiden sonra değişmekte ve çeşitlilik göstermektedir. Metastazların çoğu yuvarlak şekilli ve iyi sınırlıdır. Hipoekoik metastazlar

(yaklaşık %65) izo ve hiperekoik metastazlara göre daha sık görülmektedir. Hipoekoik halo lezyonların yaklaşık %40'ında görülmekte olup daha çok izo veya hiperekoik metastazlarla birlikte görülür(37). İntraoperatif US(IOUS) ise cerrahi tedaviyi yönlendirmede yüksek doğrulukta bilgi sağlayan bir yöntemdir. IOUS ile BT arteriyel portografiye göre %10-15, SPIO kullanılan MR'a göre %19-32 daha fazla metastaz saptanmaktadır(38-40). Renkli doppler incelemede metastatik karaciğer tümörü zayıf vasküler görünümde olup çoğu arteriyel tipte kanlanma göstermektedir. Ekojenite gibi vaskülarizasyon da boyuta, biyolojik davranışa ve primer tümörün natürüne göre değişmektedir. NET ve renal hücreli kanser metastazları diğer metastazlarla karşılaştırıldığında daha vaskülerdir. Kontrastlı US fokal karaciğer lezyonlarının tanısında giderek artan sıklıkla kullanılan bir teknik olmuştur. Kontrastlı US non invaziv olarak vasküler faz boyunca karaciğerin perfüzyonunu değerlendirilmesini, bu yolla, karaciğerdeki fokal lezyonların saptanmasını ve karakterizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte tedaviye yanıtı değerlendirmede ve takipte de fayda sağlamaktadır(41, 42).

BT ise hepatik metastazları saptamada ve karakterize etmede en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. MDBT ile elde edilen üç boyutlu ve multiplanar reformat görüntüleri, cerrahi rezeksiyon öncesi preoperatif olarak tümörün büyük damarlarla ilişkisi ve hangi segmenti etkilediği hakkında harita görevi görmektedir(43). Portovenöz faz, karaciğerin metastatik lezyonlarının tespitinde çoğunlukla yeterli olmakla birlikte arteriyel faz hipervasküler metastazları göstermede faydalıdır. Hepatik metastazların büyük çoğunluğu hipovasküler metastazlar olup bunlar sıklıkla gastrointestinal trakta ait adenokarsinom ya da baş-boyun, özafagus ve akciğerin skuamoz hücreli kanserlerine sekonder gelişmektedir. Benzer biçimde, kolorektal kanser metastazları da çoğunlukla hipovaskülerdir. Hipovasküleritenin nedeni yoğun selülarite, fibrozis ve nekroz içermeleridir. Portal venöz fazın hepatik neoplazmları göstermedeki sensitivitesi %81 olup 1 cm'den büyük lezyonları saptamada sensitivitesi %91'dir(44). Kalsifikasyon müsinoz kolon kanserlerinde sıklıkla görülmektedir. Kalsifikasyon içeren metastazları saptamak için prekontrast görüntüleri yardımcı olmaktadır(45).

RFA sonrası karaciğer metastazlarının takibinde birçok merkezde kontrastlı BT tercih edilmektedir(46). Rezidü ya da reküren tümör açısından şüpheli bulgular olduğunda PET-BT ayırıcı tanıda tercih edilmektedir. Birçok merkezde, işlemten hemen sonra ya da 1 ay sonra trifazik BT ile RFA'nın teknik başarısı değerlendirilmektedir. Tedavinin teknik olarak

başarılı olduğu durumlarda rekürrens açısından 3 aylık periodlar ile takip görüntüleme yapılması önerilmektedir. Takip BT’de ablasyon zonu kontrastlanmayan düşük atenuasyonda görülür ki bu alan koagülasyon nekrozunu temsil etmektedir. Ablasyon zonunda sıklıkla görülen bulgulardan biriperiferel halka şeklinde kontrastlanmaz. Bu bulgu termal hasara karşı gelişen bir reaksiyon olup genelde zamanla kaybolmaktadır. Ablasyon zonunun santral kısmında yüksek atenuasyon görülebilir bu da geniş selüler hasar alanını temsil etmektedir ve takip görüntülerde genelde kaybolmaktadır(47-52).

Takip görüntülemeye karşılaşılan bir diğer bulgu da işlem sırasında oluşan küçük hava habbeleri olup bu bulgu abse ile karıştırılmamalıdır. Bu görünüm yaklaşık 1 ayda kendiliğinden kaybolmaktadır. Ablasyon zonu zamanla küçülmekte ancak ne kadar sürede küçüleceği hastadan hastaya değişmektedir. Düzenli takip görüntüleme rekürren tümörün erken dönemde yakalanması ve uygun tedavinin en kısa zamanda uygulanması için gereklidir(53). Takip BT’de ablasyon zonunun komşuluğunda veya içinde yeni gelişen kontrast tutulumu rekürrensi temsil etmektedir. Ek olarak düzgün konturlu olan ablasyon zonunun sınırlarında distorsiyon gelişmesi ya da ablasyon zonunda yeni gelişen boyut artışı lokal tümör progresyonunu göstermektedir(54).

MRG karaciğerin fokal lezyonlarının ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemidir. Hipovasküler metastazların T1A serilerde sinyal intensitesi düşük olup T2A serilerde ise sinyal özellikleri değişiklik göstermektedir. Kontrast madde sonrası da hafif ile orta arası boyanma göstermektedir. Hemorajik veya kalsifik metastazlar ise T1A serilerde hiperintens olarak karşımıza çıkmaktadırlar(55).DAG son yıllarda giderek artan sıklıkta kullanılan bir görüntüleme yöntemi olup hızlı olması ve kontrast madde gerektirmemesi de en önemli avantajlarından. Tümöral lezyonlar genelde normal dokuya göre daha sellüler olup DAG’da yüksek sinyal(kısıtlanmış difüzyon) intensitesine sahiptirler(56). DAG kemoterapi ve radyoterapi yanıtını değerlendirmede de fayda sağlamaktadır(57). PET ve PET-BT’de aktivite artışına bağlı lezyonlarda FDG tutulumu artar. Bu yöntemle, özellikle BT ve MRG’nin saptayamadığı tümör infiltrasyonu olan lenf nodlarını kolaylıkla saptanmaktadır(58). Karaciğerin bazal bir glukoz metabolizması mevcuttur ve karaciğerin fokal metastatik lezyonları artmış metabolik aktivite göstermektedir. Bununla birlikte büyük metastazların ortasında nekrotik alan bulunduğu için halka şeklinde artmış FDG tutulumu görülebilir. Lezyonların 1 cm’ den küçük olanları nadiren artmış tutulum gösterir. Yapılan bazı çalışmalar göstermektedir ki PET-BT’nin karaciğer metastazlarını yakalamadaki sensitivitesi %88, spesifitesi %92 iken; BT’nin sensitivitesi %38-85, spesifitesi

%97'dir(59-61). PET-BT özellikle kolorektal kanserli hastalarda uzak metastazları dışlayarak uygunluğu saptamada önemli bir yer edinmiştir.

2.3. KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZLARINDA TEDAVİ

Lenf nodlarından sonra en sık metastaz görülen ikinci organ karaciğerdir. Kolorektal kanserlerde ise kolon ve rektumun portal venöz drenajı nedeniyle en sık metastaz yeri karaciğerdir. Kolorektal kanserli hastaların tanı anında %25'inde, hastalık süresi boyunca ise %50'sinde karaciğer metastazı gelişmektedir. Kolorektal kanserli hastalarda karaciğer metastazı tedavi edilmezse ortalama sağkalım 3-20 ay arasında değişmektedir. Kemoterapi tek başına kür sağlamakta yetersiz kalmakta ve sadece çok nadir vakada 5 yıllık sağkalım elde edilmektedir. Rezeksiyon ile karaciğer metastazı tedavi edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %25-40, hastalısız 5 yıllık sağkalım oranı %25 düzeylerinde olup ortalama sağkalım ise 20-60 ay civarındadır (62).

Primer tümöre küratif rezeksiyon uygulanmışve ekstrahepatik hastalığı olmayan tüm karaciğer metastazları cerrahi rezeksiyon adayı olarak kabul edilmektedir.

Bunun dışında, diğer tedavi seçenekleri arasında; sistemik kemoterapi, metastazın yalnız karaciğerde sınırlı olduğu durumlarda ilaveten parsiyel hepatik rezeksiyon, lokal ablatif tedaviler, hepatik arter infüzyonu, sistemik kemoterapi ile birlikte izole hepatik perfüzyon bulunmaktadır (63).

2.3.1 Cerrahi

Cerrahi rezeksiyon karaciğer metastazlarında başlıca küratif tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Cerrahi uygulanan hastalarda, 5-yıllık sağkalım oranlarının %25-40 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bugün için hepatik rezeksiyon altın standart bir tedavi yaklaşımıdır (64, 65). Karaciğer ve akciğer metastazlarının aynı anda veya ardışık olarak opere edilmesinin sağkalımı uzattığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (66). Sağkalım üzerine etkili en önemli prognostik faktörün ise cerrahi sınır negatifliği olduğu, bunu primer hastalığın TNM evresi, hastalısız sağkalım süresi, metastaz sayısı ve preoperatif karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi gibi diğer faktörlerin takip ettiği bildirilmektedir (67). Hepatik rezeksiyon uygulanan hastalarda etkinliği artırmak amacıyla sistemik kemoterapi adjuvan ve indüksiyon amaçlı olarak uygulanmaktadır. Özellikle son yıllarda kullanıma giren yeni

jenerasyon kemoterapötik ajanlar (oksalipatin, irinotekan gibi) ve hedefe yönelik ajanlar (bevasizumab, setuksimab gibi) hem etkinliğin artmasına katkıda bulunmuş, hem de yüksek yanıt oranları sağlamaları nedeniyle indüksiyon tedavilerinin ilgi odağı haline gelmiştir (68, 69).

Tüm bunlarla birlikte, geç tanı, ekstrahepatik hastalık, karaciğer rezerv yetersizliği ya da komorbid hastalıklar nedeniyle, ne yazık ki, sınırlı sayıda hasta cerrahi seçenek için uygun bulunmaktadır.

Cerrahi rezeksiyon için en kesin kontrendikasyon, inoperabl ekstrahepatik organ metastazının bulunmasıdır. Çöliak ve portal lenf nodlarında metastaz varlığı rölatif kontrendikasyonlar kapsamındadır(70).

Yeterli karaciğer rezervinin olmadığı, sayı ve lokalizasyon açısından rezektabl olmayan yaygın metastazlarda palyatif tedavi seçenekleri denenmelidir. Palyatif yöntemler uygulanan hastalarda lezyon sayısı 4'den az olanlarda, prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir(71). CEA'nın rekürrensiz sağkalımla güçlü bir ilişkisi vardır. 1 cm'lik tümör negatif sınır, sağkalım üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Cerrahi olarak çıkarılamayacak ekstrahepatik yayılımı olmayan hastaların tüm tümör depozitleri, tümör negatif sınır olacak şekilde rezeke edilip, karaciğer yetmezliğini önlemek için yeterli karaciğer parankimi bırakılmalıdır(72).

Kolorektal karaciğer metastazlarında karaciğer rezeksiyonu sonrası prognozun iyi olmadığı durumlar:

- a) primer tümörün evresi (Dukes C),
- b) metastatik lezyon sayısının 4 veya daha fazla olması,
- c) tümörün karaciğerin % 25'inden fazlasını kaplaması,
- d) primer tümörün rezeksiyonundan sonra 1 yıldan az süre içinde metastaz

gelişimi,

e) tümörün rezeksiyonunda emniyet sınırının 1 cm veya altında olması olarak tanımlanmıştır (71).

Geçtiğimiz yirmi yılda karaciğer segmental anatomisinin daha iyi anlaşılması, cerrahi tekniklerde ve post-operatif bakım sürecindeki gelişmeler, operasyona bağlı mortalite oranlarında ciddi düşüşe ve cerrahi sonuçlarının da gelişmesine sebep olmuştur (73).

Tümörün yer aldığı karaciğer bölümünü besleyen portal venin operasyon öncesi embolizasyonu, sınırlı hepatik rezerve sahip olan hastalarda, cerrahi sonrası kalması planlanan yetersiz karaciğeri büyüterek, cerrahi uygulanabilirliğini arttırmaktadır. Bu durum cerrahi

yapılamayan hastalara, bu yöntemle kür şansı verilmesini sağlamaktadır. Portal ven embolizasyonu (PVE), embolize edilen lobtaki hepatositlerin apoptoza uğramasını sağlarken, embolize edilmeyen lobtaki hepatositlerin bu lobun hiperplazisi ile sonuçlanan yüksek aktiviteye sahip proliferasyon fazına girmesine neden olur. PVE genellikle, sirotik olmayan hastalarda; cerrahi sonrası tahmini rezidü karaciğer dokusu %25' den az ya da sirotik hastalarda isetahmini rezidü karaciğer dokusu %40' dan az olan hastalarda uygulanır. PVE sonrası bekleme sürecindeki tümör progresyonu sorunlardan bir tanesidir. Bu problemi aşmak için, sıralı TAKE ve PVE konsepti uygulanır (73). Bunun yanında, bugünkü radyolojik görüntüleme yöntemlerinin geldiği noktaya rağmen, belli bir boyutun altındaki metastazların halen tespit edilememesi gerçeği, özellikle cerrahi veya lokal perkütan tedavi adayı olan hastalarda unutulmamalıdır.

2.3.2 Sistemik Tedaviler

Metastatik kolon kanserinde temel tedavi sistemiktir. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda uygulanan kemoterapi iki tiptir. Bunlardan ilki preoperatif (neoadjuvan) kemoterapi olup çoğunlukla başlangıçta unrezektabl olan olgularda uygulanmaktadır. İkincisi ise postoperatif (adjuvan) kemoterapi olup rezektabl olgularda hepatic rezeksiyonu takiben rekürrens riskini azaltmak için kullanılmaktadır.

a) Hepatik rezeksiyon öncesi (preoperatif) kemoterapi:

İlk tanı aldıklarında kolorektal kanserli hastaların yaklaşık olarak % 15-25 oranında senkron karaciğer metastazları ve %10 oranında senkron akciğer metastazları bulunmaktadır (55). Metakron metastazlar ise, primer kolorektal kanser tedavisi sırasında veya tedavinin tamamlanmasını takiben ve sıklıkla da karaciğerde ortaya çıkar. Tanı anında senkron karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastaların %80-90'ı unrezektabl hastalığa sahiptir(56). Karaciğer metastazlı olgularda metastazektomi sonrası uzun süreli sağkalım sonuçları elde edilmesi (57), tedavide rezeksiyon şansını artırmaya yönelik neoadjuvan kemoterapi uygulanması önem kazanmıştır. Neoadjuvan kemoterapinin en önemli avantajı, mikrometastatik hastalığın daha erken dönemde tedavisinin sağlanması ve metastaz boyutunun küçülmesine neden olarak rezektabiliteyi sağlamasıdır. Ayrıca neoadjuvan

kemoterapiyerağmen progresyon gösteren olgularda hepatik rezeksiyon sonrası rekürrens riskinin yüksek olduğu gösterilmiş bu nedenle neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınamayan hastaların gereksiz cerrahiye maruzkalmalarının önlenmiş olacağı belirtilmektedir (58,59). Preoperatif dönemde kemoterapiuygulamasının en uygun olduğu hasta grubu sınırda rezektabl hastalığı olan ya da hastalığı başlangıçta unrezektabl olan ancak kemoterapi ile rezektabilite potansiyeli olan olgulardır. Neoadjuvan kemoterapinin daha önce kemoterapi maruziyeti olmamış ya da ilk kemoterapisini 12 ay içinde almamış olan hastalarda daha faydalı olabileceği bildirilmektedir(58).Eski jenerasyon tedavilerle elde edilen sınırlı sonuçlar, irinotekan (61) ve oksaliplatin (62) gibi yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarla, bevasizumab (51) ve setuksimab (63) gibi hedefe yönelik ajanların eklenmesinden sonra belirgin iyileşme göstermiştir.

Kolorektal kanserlere bağlı unrezektabl karaciğer metastazı varlığında önerilen ve tüm dünyada kabul gören tedavi neoadjuvan kemoterapi olarak FOLFOX(folinik asit, fluorourasil [5-FU], oksaliplatin), FOLFIRI (folinik asit, 5-FU, irinotekan), ve CapeOX rejimlerinin tek başına veya bevacizumab, cetuximab ve panitumumab gibi hedefe yönelik ajanlarla kombinasyonlarıdır(64).

Yapılan bir çalışmada izole karaciğer metastazı olan 150 olgunun 116'sına sadece hepatik rezeksiyon uygulanırken, 34'üne oksaliplatin-temelli neoadjuvan kemoterapiyi takiben hepatik rezeksiyon uygulanmıştır. Bu hastaların üç yıllık hastaliksız sağkalım oranı neoadjuvan kemoterapi ve ardında rezeksiyon uygulanan grupta daha iyi bulunmuştur (%21 vs %50.5) (65). Yapılan bir çok çalışmadan çıkan sonuç, preoperatif kemoterapi başlangıçta unrezektabl olan metastazların rezektabl hale gelmesinde, mikrometastatik hastalığın minimale indirilmesinde etkin olduğudur. Ayrıca tümör yanıtının değerlendirilmesi nedeniyle postoperatif, adjuvan olarak uygulanacak kemoterapi için de yol gösterici olabilmektedir. Sistemik kemoterapiye, hepatik arter yoluyla lokal kemoterapinin eklenmesinin sağkalıma anlamlı bir katkısının olmadığı belirtilmektedir (7).

Metakron metastazın tespiti anında rezektabl olan olgularda, ekstrahepatik metastazların varlığını taramak için PET-BT (70) önerilmektedir; ekstrahepatik metastaz saptanmaz ise cerrahi rezeksiyonu takiben adjuvan kemoterapi uygun seçenektir. Unrezektabl olgularda ise hastanın daha önce almış olduğu kemoterapi rejimi ve buna bağlı toksisite gelişen tabloları, hastanın performansı, komorbid hastalıkları ve karaciğer-böbrek fonksiyonlarının durumuna göre tedavi belirlenir. Uygulanacak olan tedavi yine en az 3-4 aylık bir süre boyunca

FOLFOX, FOLFIRI rejimlerinin hedefe yönelik tedavilerle kombinasyonunu içermektedir. Bu tedavi sonrası rezektabl hale gelen hastalara cerrahi rezeksiyon uygulanırken, postoperatif dönemde aynı veya farklı rejimlerle adjuvan kemoterapi önerilmektedir (31,71,72). Rezektabilitenin sağlanamadığı hastalara uygulanacak tedaviler konusunda ise tam bir netlik yoktur, hastaya göre tedavi planı önerilmektedir.

b) Hepatik rezeksiyon sonrası (postoperatif) kemoterapi:

Hepatik rezeksiyon uygulanan hastalarda, tedavi sırasında saptanamayan mikrometastaz varlığı nedeniyle lokal rekürrens oranlarının yüksek olmasına bağlı olarak, adjuvan tedavi uygulanması gerekmektedir (73).

Hepatik rezeksiyon uygulanan olgularda 5-yıllık sağkalım oranları %25-40 arasında değişmesine karşın bu olguların %50'sinde yine karaciğerde nüksler meydana gelmektedir (59). Adjuvan tedavi sistemik olarak ya da intra-arteriyel olarak veya her iki yoldan birlikte uygulanabilmektedir. Ancak hepatic arter infüzyonunun sistemik uygulamaya üstün olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Unrezektabl olgularda yeni jenerasyon kemoterapötik ajanların sağkalımı uzattığının anlaşılmasından sonra, günümüzde hepatic rezeksiyon sonrasında, subklinik mikroskopik hastalık varlığına yönelik, yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarını içeren 5-FU temelli kombinasyon rejimlerinden 4-6 ay kadar kullanılması kabul edilen yaklaşımdır (75).

2.3.3. Hepatik Arter Tedavileri (transarteriyel yaklaşım)

Transarteriyel tedavinin amacı; tümörü besleyen hepatic arterin embolizasyonu ve tümör nekrozu ile lokal tümör kontrolü sağlarken, mümkün olduğunca çok fonksiyonel karaciğer dokusunu korumaktır. Transarteriyel tedavi; hepatic artere kateter yerleştirilerek infüzyon tedavisi (HAI), embolizasyon (TAE), embolizasyon+kemoterapötik ajan enjeksiyonu (TAKE), işlemlerini kapsamaktadır.

Karaciğerde 3 mm'den büyük metastatik lezyonların vasküler beslenmesinin %95'i hepatic arterden olmaktadır. HAI'de hepatic artere yerleştirilen kateterden, sistemik uygulamaya göre daha yüksek dozda ve konsantrasyonda kemoterapötikler intraarteriyel olarak

uygulanabilmekte ve daha az sistemik yan etki ile karşılaşılmaktadır. Sistemik uygulama ile karşılaştırıldığında genel sağkalıma belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir(92).

Tümörü besleyen hepatik arter dallarının, çeşitli embolizan ajanlar kullanılarak (polivinil alkol, gelatin sponge gibi), saf embolizasyon yapılması TAE olarak bilinmektedir. Burada amaç, tümör dokusunun arteriyel beslenmesini keserek büyümesini durdurmaktır. Çoğu tümör metastazı iskemi ve hipoksiye çok dirençlidir. Bu yöntemle metastazlarda total ablasyon sağlanamamaktadır. Ablatif metodlarla kıyaslandığında sağ kalım oranları daha düşüktür. Bu nedenle karaciğer metastazlarının tedavisinde çok da tercih edilmemektedir(91).

Saf embolizasyona ek olarak kemoterapötik ajanların da hepatik artere enjeksiyonuna TAKE adı verilir. Periferik venlerden verildiğinde karaciğer tümörüne ulaşabilecek kemoterapi dozunun yaklaşık 100 katı doz direkt olarak lezyona verilebilir ki eklenen embolizasyonun hipoksik etkisi de tümörün nekroza uğrama şansını artırır. TAKE, lipiodol bazlı veya ilaç salan partiküller ile yapılmaktadır (91).

Günümüzde, hasta seçiminde ve tümör yanıtında kısıtlılık olması ile kemoterapötik ajan salınım ve lokal konsantrasyonunun standart olmaması gibi limitasyonları olan klasik TAKE tekniklerinin yerini çoğunlukla, öngörülebilir farmokokinetiğe sahip, daha yüksek kemoterapötik ajan dozu ve tümör hücreleriyle uzayan temas zamanını sağlayan özgül kemoterapötik ajanlarla yüklü tanecikler (drug eluting beads: DEB) almaktadır (91). TAKE çoğunlukla cerrahi yapılamayan tümörlerin palyasyonunda; cerrahi rezeksiyon, transplantasyon öncesi bridging tedavisi ve çok modelli yaklaşım içinde yeralan diğer ablatif tedavilerin yanısıra kullanılır (92). TAKE tekniğinin en önemli sınırlaması, özgül kemoterapötik ajana yanıt verecek tümör tipinin ve yükünün, başarı oranı ile direkt ilişkisidir. 5 cm'den küçük tümör çapı, tümör dokusunun karaciğerde %50' den az yer kaplaması ve tek lobdaki tümör TAKE sonrası iyi prognozludur.

2.3.4. Radyoterapi

Radyoterapi internal ve eksternal radyoterapi şeklinde sınıflandırılmaktadır. Eksternal radyoterapi tek başına ya da daha sık tercih edilen şekliyle kemoterapiyle beraber kullanılabilir. Cerrahi ve diğer ablatif teknikler için uygun olmayan hastalarda noninvaziv bir yöntem olarak tercih edilmektedir. Kolorektal kanserin karaciğer metastazı için öncelikle tercih edilen bir yöntem olmamasına rağmen RT planlamada ve RT uygulayan cihazlarda son yıllardaki gelişmelerle daha sık kullanılır bir hale gelmiştir.

Tüm karaciğer radyoterapi uygulaması lokal ağrısı olan hastalarda kullanılan palyatif bir yöntemdir. Özellikler sistemik ve rejyonel kemoterapi rejimleri ile birlikte kullanıldığında daha etkin olduğu bildirilmektedir. En önemli komplikasyon radyasyon bağımlı karaciğer hastalığı gelişme riskidir. Bu hastalarda anikterik hepatomegali, asit, karaciğer enzimlerinde yükselme, tedavi bitiminden yaklaşık 3 ay sonra başlayan karaciğer fonksiyonlarında bozulmadır (93, 94).

Küçük çaplı lezyonlar, hipofraksiyone radyasyonun kullanıldığı stereotaktik vücut radyoterapisi (stereotactic body radiation therapy-SBRT) için uygundur. Karaciğerdeki metastatik lezyona yerleştirilen fiducialler sayesinde tümör koordinatları belirlenmektedir (82).

İnternal radyoterapi ya da radyoembolizasyon perkütan ya da transarteriyel yaklaşımla radyoizotop infuzyonuna dayanır. Brakiterapi umut vaad eden bir internal radyoterapi yöntemi olup BT eşliğinde tümörün içine ya da yakınına yerleştirilen bir kateter ile Iridium-192 verilmesidir. Bu yolla minimal invaziv bir şekilde lezyonun tedavisine yönelik çevredeki normal dokulara zarar vermeden yüksek dozda radyasyon uygulanır. Dünyada sayılı merkezde uygulanabilen bu yöntem ile tedavi edilen hastaların %72'sinde 14 ay içinde lokal tümör kontrolü sağlandığı bildirilmiştir. Bu oran lazer induced termoterapi ile tedavi edilen hastalardan yüksektir.

Brakiterapinin bir başka çeşidi olan selektif internal radyoterapide (RE), TAKE'de kullanılan kemoterapötik ajan yerine radyasyon yüklü partiküller kullanılır.

Bu amaçla kullanılan başlıca radyoizotoplar Yttrium-90, Iyot-131 ve Homiyum-199'dur.

Bunlar arasında en sık kullanılanı ise Yttrium-90'dır. İşlem sırasında reçine bazlı SIR-Spheres® (SIRTeX Medical Ltd., Sydney, New South Wales, Australia) (metastatik kolorektal kanserde kullanımı FDA onaylıdır) mikroküreler aracılığıyla Yttrium-90 intraarteriyel yolla metastatik tümörünüçin verilmektedir. Yaklaşık 35 mikron büyüklüğündeki milyonlarca

radyoaktif mikroküreler hepatik artere yerleştirilen kateter ile uygulanır. Bu yolla verilen mikroküreler lezyon içinde lokal olarak yüksek doz radyasyon sağlar. Hepatik arterin küçük dallarını oklude etmek suretiyle metastatik dokunun kanlanmasını azaltmakta ve radyasyon uygulanan dokuda, tümör tipinden bağımsız olarak nekroz gelişmesine sebep olur. Bu da RE'nin TAKE'ye önemli bir üstünlüğüdür. Kullanılan Yttrium-90 radyonüklidler beta ışınları yaymaktadır. Saçılan partiküller mikrokürelerin yakınında yaklaşık 5.3 mm uzaklıkta alana yayılmaktadır. Nonrezekeble karaciğer metastazlarının tedavisinde RE 3 ya da 4. basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki RE yaşam kalitesini ve sağkalımı iyileştirmektedir. Yapılan bir çalışmada hastaliksız sağkalımı 9 ay, genel sağkalımı 17.5 ay uzattığı belirtilmektedir. Hastaliksız sağkalım TAKE ve 5-FU'nun kombinasyonu ile uzatılabiliyor olsa da genel sağkalıma etkisi olmamaktadır(93). Yapılan bazı faz II çalışmaları sistemik kemoterapi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında, RE ve sistemik kemoterapi kombinasyonunun genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir(94).

2.3.5. Termoablatif yöntemler

2.3.5. 1. Kriyoterapi

Kriyoterapide prob perkutan yerleşime uygun olmadığından açık cerrahi ya da laparoskopi ile gerçekleştirilmektedir. Prob yerleştirildikten sonra sıvı nitrojen ile doku sıcaklığı -180°C 'ye indirilerek dokuların donarak nekrozu sağlanmaktadır. Bunun yanında komşu vasküler dokulardaki etkilenmeyle beraber oluşan gecikmiş hipotermi ve iskemi de kriyoterapi etkinliğini arttırmaktadır. Kriyoterapi komplikasyonları arasında yaygın hipotermi, kanama, safra yolu fistülü, biloma ve kriyoşok sayılabilir (95).

Yapılan bir çalışmada kriyoterapi etkinliği değerlendirilmiş 3 yıllık sağkalımı %44'e 5 yıllık sağkalımı %26'ya ulaştırdığı bildirilmiştir(96).

2.3.5. 2. Mikrodalga ablasyon

Mikrodalga koagülasyon tedavisi metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılan termal ablasyon yöntemlerinden biri olup enerji yayan bir mikrodalgakoagülatorün tümör içine yerleştirilmesi şeklinde uygulanır. En az 900MHz frekansta olacak şekilde oluşan mikrodalgalar özellikle dokudaki su moleküllerini etkileyerek dielektrik ısı ve termal koagülasyon yaratmaktadır. Bu şekilde geniş koagülatif nekroz alanları oluşturulmaktadır. 70-90 W arasında güç kullanıldığı zaman 1 dakika içinde yaklaşık 2 cm'lik ablasyon zonu oluşturulabilmektedir. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, rezektabl olmayan kolorektal kanser karaciğer metastazı olan hastalarda 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları %51 ve %32 olarak bulunmuştur(97). Benzer biçimde, sadece sistemik kemoterapi alan hastalara göre HAI veya sistemik kemoterapiye ek olarak mikrodalga ablasyon alan hastalarda sağkalım oranlarının belirgin olarak arttığı bulunmuştur(98).

2.3.5. 3. Radyofrekans ablasyon

Radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisi karaciğer tümörlerinde ilk olarak 1993 yılında Rossi ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (99). Radyofrekans (RF), elektromanyetik spektrumun bir parçası olup 10kHz ile 900MHz arasında değişen yüksek frekansta ve geniş bir enerji aralığına sahiptir. RF dalgaları uzun dalga boyunda olup düşük enerjilidir. Tedavide, 200-1200 kHz arasındaki frekanslar kullanılmakta olup bu frekansta elektrik akımına ve sınırları uyarmamakta, açığa çıkan enerji sadece elektrotun temas ettiği yüzeyde etkili olmaktadır(100). Alternatif elektrik alanı dokulara uygulandığında, dokudaki iyonların uyarılmasında ve hareket etmesine neden olmaktadır. Bu hareketlenme ile iyonlar arasında sürtünme ve sürtünmeye bağlı ısı oluşumu meydana gelmektedir. Bu sırada elektrod ısısını kaybetmiştir ki bu durum dielektrik kaybı olarak tanımlanır. Isı oluşumu hücre içi suyun buharlaşmasına neden olarak koagülasyon nekrozu oluşturur (100,101) Hasarın meydana geldiği alan kullanılan elektrodun boyutuna, pozisyonuna ve şekline bağlıdır. RFA perkütan olarak uygulanabileceği gibi laparoskopik işlemlerde ya da açık cerrahi sırasında da uygulanabilmektedir. Perkütan RFA işlemi, oluşan şiddetli ağrı nedeniyle genelde intravenöz sedasyon altında uygulanmaktadır. RFA'nın en önemli dezavantajı vasküler oklüzyon sağlayamadığından tümör kanlanmasına etkisinin olmayışdır. Ayrıca vasküler yapılara ya da diyafram veya barsak komşuluğunda yer alan lezyonlara ulaşım oldukça zor olmaktadır. Komplikasyon riskini arttırmamasından dolayı bu lezyonların tedavisi güçtür. Bununla birlikte laparotomi ya da laparotomi sırasında uygulandığında işlem sadece US rehberliğinde yapılabilirken, perkütan yolla yapılan işlemlerde MRG ya da BT kılavuzluğundan da

yararlanılabilir. RFA, hastalığın yeri ve uzanımı ya da eşlik eden hastalıklar nedeniyle karaciğer rezeksiyonu ya da transplantasyonun uygun görülmediği hastalarda uygulanır. İşlem sırasında elektrod normal karaciğer parankiminden geçirilerek hedefteki tümörü tamamen ablasyona uğratacak şekilde yerleştirilir. Dokuya 90°C üzerinde 5-12 dakika süreyle ya da impedans hızla yükselene kadar ablasyon uygulanır. Boyutları 3cm'in üzerinde olan lezyonlar için işlem birkaç kere tekrarlanabilir. Kullanılan elektrodlar monopolar ya da bipolar olabileceği gibi farklı internal tasarımları da olabilir. Elektrod çeşitleri şöyle sıralanmaktadır: bipolar, monopolar, çok iğneli expandable, internal olarak soğutulabilen Elektrod (cool-type), perfüze olan tipte elektrodlardır. Günümüzde onay almış üç ayrı ürün bulunmaktadır. Bunlardan ilki, RITA Medikal sistemleri (Angiodynamics Inc, CA, USA) olup, 50W-460kHz aralığında alternatif akım üreten bir jeneratör ve bir trokar ile uç kesiminden dışarı ilerletilen 3, 4 ya da 7 iğne ucundan oluşmaktadır. Bu uçların herbiri ısıyı monitorize etmektedir. Radiotherapeutics (Boston Scientific Corp, Boston, USA) ise 90W bir jeneratör ile 10 uçlu elektrod üretmektedir. Tedavi alternatif akımdaki rezistansın ölçülmesiyle takip edilir, rezistanstaki hızlı artış dokunun tamamen ablasyona uğradığını gösterir. Son olarak Radionics (Cosman Inc, MA, USA) elektrodların içinden soğuk su geçirerek soğutan, bu yolla, hızlı nekroz oluşmasını engellenmesi ve ablasyon yapılabilecek doku alanının genişleyebileceği düşüncesine dayanan (cool-type) bir sistem kullanmaktadır. (101). Ablasyonun etkinliği iki termodinamik prensibe bağlıdır:

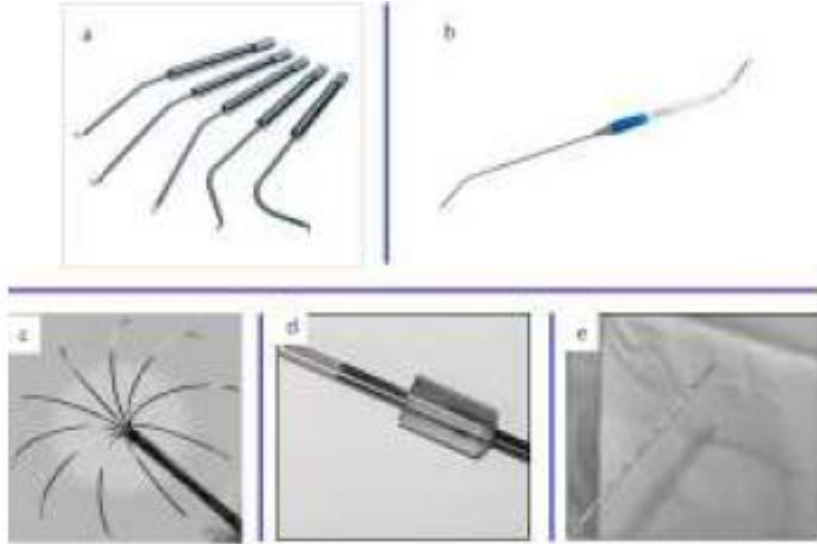
- 1) RF enerjisine bağlı ısı yayılımı (kondüksiyon);
- 2) Kan, lenfatik ve sıvı sirkülasyonuna bağlı ısı kaybı (konveksiyon).

İşlemin sınırlılıkları daha çok radyofrekans sürecinin fiziğiyle ilişkilidir. Bunların en önemlisi lezyon içinde ısı tutulumunun heterojen olması ve prob etrafındaki dokularda daha fazla olan ısının dokuların derinine indikçe azalmasıdır. Yayılan ısının hızlı artışı prob etrafındaki dokuda hızlı ablasyona yol açarak kömürleşmesine neden olabilmektedir. Kömürleşmiş doku ise iletken özelliğini kaybederek giderek yalıtkan hale gelir. Bu durum impedansın yükselmesine enerji iletiminin engellenerek ablasyon hacminin azalmasına sebep olmaktadır (101,102,103). Koagülasyon alanının genişliğini etkileyecek bir diğer faktör dokunun kendi yapısıdır. Çünkü ısı farklı dokular içinde farklı hızlarda iletilir. In vitro elde edilen koagülasyon alanının canlı dokularda elde edilememesinin en önemli sebeplerinden biri ısı kaybıdır. Kan akımına bağlı gelen doku soğuması nekroz alanının beklenenden daha az olmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda vasküler oklüzyon yolu ile karaciğer

perfüzyonunun azaltılması sonrası elde olunan sonuçlar bu teoriyi kuvvetle desteklemektedir. RF'e bağlı koagülasyon alanının farmakolojik olarak değiştirilen kan akımıyla korele olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(102,104). Kan akımına bağlı oluşan bu etki 'heat sink' olarak tanımlanmaktadır ve koagülasyon için gerekli olan sitotoksik derecelere ulaşamamasında en önemli sebeplerden birini teşkil etmektedir.

Kullanılan elektrodlar monopolar ya da bipolar olabileceği gibi farklı internal tasarımları da olabilir. Elektrod çeşitleri şöyle sıralanabilir:

- *Bipolar Elektrod*: Bu sistemde iki elektrod aplikatörü, aktif ve dönüş elektrodlarını içeren tek bir dizilim izlenmektedir (Sekil 2.1a).
- *Monopolar Elektrod*: Tek bir aktif elektrod aplikatörüne sahip olup akım bir ya da birkaç topraklama pedine dağıtılmıştır (Sekil 2.1b).
- *Çok iğneli Expandable Elektrod*: Daha büyük bir iğne kanülünden çıkarılabilen elektrod iğneleri bulunmaktadır (Sekil 2.1c).
- *İnternal olarak Soğutulabilen Elektrod (cool-type)*: Bu elektrod sisteminde internal lümen bulunmakta olup salin aracılığıyla perfüze olmaktadır. Ancak sıvı dokuya temas etmemektedir (Sekil 2.1d).
- *Perfüze olan Elektrod*: Elektrodun ucunda küçük bir aparatür bulunmakta olup salin solüsyon dokuya temas etmektedir (Sekil 2.1e).



Sekil 2. 3. Elektrod çeşitleri

3. MATERYAL VE METOD

Üniversitemiz Senatosu Etik Komisyonunun 27.02.2013 tarihinde yapmış olduğu toplantıda GO 13/41-11 sayılı karar ile onay alınmasını takiben, Ekim 2001-Şubat 2012 tarihleri arasında KRK karaciğer metastazı tanısı ile RFA yapılan toplam 73 hastaya ait dosya ve ünitemizdeki arşiv retrospektif olarak tarandı. 14 hastanın RFA yapıldıktan sonra hastanemizde hiç takibi olmaması, rutin kontrollerine gelmemesi ve hastalara ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bunun sonucunda 18 (%30.5) kadın ve 41 (%69.5) erkek, toplam 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak, hastaların işlem öncesi, işleme ait ve işlem sonrası verileri ile hasta dosyaları tarandı. Elektronik ortamda saklı tutulan tüm radyolojik görüntüleri incelendi, hastalar veya hasta yakınları ile telefon görüşmeleri yapıldı. Hastaların demografik bilgileri, işlem öncesi aldıkları tedaviler, tanı anında metastaz varlığı, yapılan RFA işlemi, işlem sırası ve sonrası gelişen minör ve major komplikasyonlar, rezidü, lokal rekürens, intrahepatik rekürens ve ekstra hepatik rekürens görülen hastalar belirlendi.

3.1. HASTALAR

Ekim 2001-Şubat 2012 tarihleri arasında RFA uygulanan hastalar arasından KRKM olan ve en az bir yıl boyunca takibi olan 18'i (%30.5) kadın, 41'i (%69.5) erkek, toplam 59 hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 4.1) Hasta yaşları 25-87 arasında değişmekte olup ortalama hasta yaşı 61 idi(ortanca yaş 61). Hastaların 30 tanesinde tek bir lezyon, 29 tanesinde birden fazla lezyon izlenmekteydi (14 hastada iki, 9 hastada üç, üç hastada dört, dört hastada 6 adet lezyon). İlk uygulamada toplam 116 lezyon tedavi edildi. Ancak takip sırasında 12 tanesi tedavi edilen alanda rekürrens, 20 tanesi de yeni bir alanda gelişen lezyon olmak üzere toplam 32 lezyona daha RFA uygulandı ve böylece toplam 148 lezyona RFA uygulanmış oldu. Hastaların 14'üne 2 seans, 3'üne 3 seans RFA yapıldı. Kalan 42 hastaya tek seansta RFA uygulandı. Hasta başına düşen toplam lezyon sayısı 2.5 idi. Lezyon çapları 1-6 cm arasında değişmekteydi (ortalama 2.45 cm, median 2 cm),(0-10 mm, n=34; 11-20 mm, n=56;21-30 mm, n=33; 31-40 mm, n=19;41-50 mm, n=3;51-60mm n=3).

İşlem yapılan hastaların tamamının işlem öncesi dönemde kolon rezeksiyonu, neo-adjuvan ve adjuvan kemoterapi öyküsü bulunmaktaydı. Toplam 33 (%55. 9) hastada kolonkanser tanısı

aldıkları zaman yapılan görüntüleme yöntemlerinde karaciğer metastazı yoktu. Hastaların 26'sında (%44. 1) ise tanı anında karaciğer metastazı olduğu anlaşıldı.

RFA kararı, tüm hastalarda, genel cerrahi, medikal onkoloji ve girişimsel radyoloji bölümlerinin ortak değerlendirmesi sonucunda alındı.

- 1) Komorbidite ya da lezyonun anatomik lokalizasyonu nedeniyle cerrahiye uygun olmayan,
- 2) Peritoneal yayılım dahil uzak organ metastazı olmayan,
- 3) RFA sonrası yeterli karaciğer dokusu kalacak olan,
- 4) Lezyon boyutu ≤ 6 cm olan lezyon ya da lezyonları olan,
- 5) Metastatik lezyon sayısı ≤ 6 adet olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Portal ven, hepatik ven ve vena kava inferior komşuluğunda bulunan lezyonlara işlem yapıldı ancak safra yollarına yakın komşuluktaki lezyonlar, kanama diyatezi bulunan hastalar tedavi için uygun görülmedi. İşlemden önce tüm hastalarda tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kanama parametreleri değerlendirildi.

- 1) Trombosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ altında,
- 2) INR düzeyi 1. 7' nin üstünde olan hastalara,
- 3)US ile görüntülenemeyen lezyonu olan hastalara,
- 4)Safra yollarına yakın komşuluktaki lezyonu olan hastalar,
- 5) Tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan asiti olan ve portal ven trombozu olan hastalara tedavi yapılmadı.

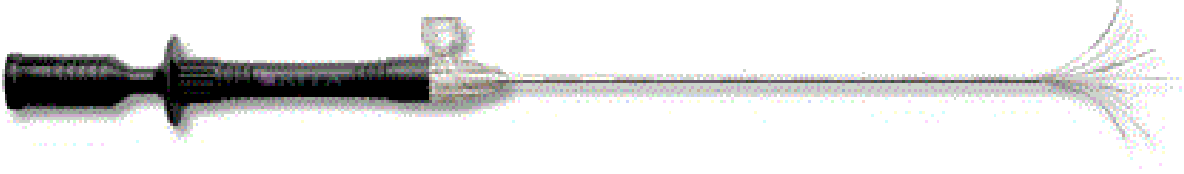
İşlemden önce US, BT ya da MRG ile karaciğerdeki metastatik lezyon sayısı, lokalizasyonu ve boyutu belirlendi. US ile görüntülenemeyen lezyonlara RFA yapılmadı. Hastalar, işlemden sonra birinci ayda teknik başarı açısından ve sonrasında rekürrens açısından üç aylık aralıklarla BT ya da MRG ile takip edildi.

RFA nekroz alanında yeni gelişen fokal kontrastlanan alan olması, yeni fokal kontrastlanma gösteren lezyon varlığı ya da PET-BT'de aktivite artışı gösteren lezyon olması lokal rekürrens olarak kabul edildi.

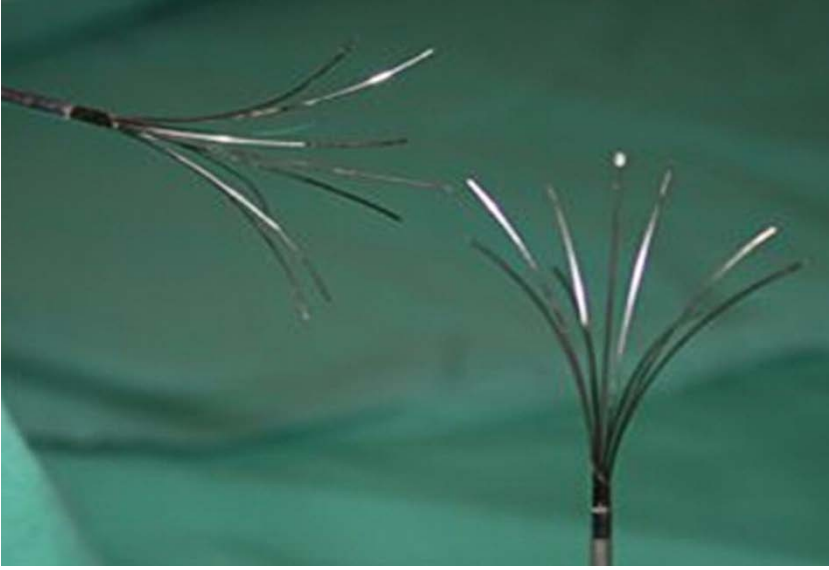
RFA işlemi hastaların 12' sinde (%20. 3) intraoperatif olarak gerçekleştirildi. İntraoperatif RFAuygulama endikasyonu; 11 hastada eş zamanlı metastazektomi ile kombine yapılması, kalan bir hastada ise lezyon lokalizasyonunun perkütan uygulama için uygun olmamasıydı. Perkütan olarak yapılan işlemler, Non-Vasküler Girişimsel Radyoloji Ünitesinde cerrahi sterilizasyon kurallarına uyularak, anestezi doktorlarının eşliğinde uygulanan iv sedasyon ile, lezyonun lokalizasyonuna göre supin ya da supin oblik pozisyonda non-vasküler girişimsel işlemler konusunda deneyimli 3 farklı radyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

3.2. TEKNİK

Yapılan işlemlerin tamamı (%100) US(Siemens Ellegra, Erlangen, Almanya) kılavuzluğundagerçekleştirildi. İşlemlerde 3.5MHz prob kullanıldı. Tüm işlemlerin öncesinde hastalara anestezi doktorları tarafından i.v. sedasyon uygulandı. Tüm hastalarda, ablasyon işlemi için RITA Starburst XL ve RITA Starburst Talon (RITA Medical Systems, Angiodynamics Inc) termal ablasyon problemleri ve RITA model 150W jeneratör kullanıldı. RITA Starburst XL kullanılırken 14 G çapında içinde 9 adet iğne elektrod bulunan, 25cm uzunluğunda problemler tercih edildi (şekil 3. 1). Bu sistemde, 9 tane elektrodun bir tanesi trokar aksına paralellik gösterirken diğer 8 tanesi şemsiye şeklinde periferik doğru yönlendirilmektedir. İğnelerin açılması trokar üzerinde bulunan pistonun ileri doğru ilerletilmesiyle sağlanmaktadır. İğnelerin hepsi tamamen açıldığında “şemsiye” görünümü ortaya çıkar (şekil 3.2). Ayrıca trokar üzerinde bulunan mesafe göstergesine göre elektrodlar 1-5 cm arasında istenilen düzeyde açılmaktadır. Bu sayede lezyonun boyutlarına göre 5 cm'ye kadar ablasyon yapılabilir. İşlem başlamadan önce ‘topraklama’ amacıyla hastanın her iki bacağına alternatif elektrik akımı oluşturmak için pedler bağlandı. Ablasyon elektrodunun ucu lezyonun içerisine uygun pozisyonda yerleştirildikten sonra trokar içerisinde yerleşik olan şemsiye şeklindeki iğneler lezyonu bütünüyle kapsayacak biçimde açılarak işlem gerçekleştirildi. Merkezde ve etrafındaki dört farklı kadranda yer alan elektrodun toplam 5 elektrodun ucunda doku sıcaklığını ölçen ‘thermocouple’ bulunmaktaydı. Bu sayede ablasyon sırasında doku sıcaklığının monitorizasyonu sağlanarak işlemin kontrollü yapılması sağlandı ve işlem sonrasında sıcaklık değerlerine bakılarak işlemin etkinliği değerlendirildi.



Şekil 3.1: RITA Starburst XL probu



Şekil 3.2: RITA Starburst XL probunun tüm iğneleri açıldığında ‘şemsiye görünümü’

RITA Starburst Talon modelinde kullanılan probun çapı 14 G, uzunluğu 25cm’dir. RITA Starburst Talon’da 4 aktif iğne elektrod ve aktif trokarucu bulunmaktadır (şekil 3.3). Yine her iğne ucunda bulunan ‘thermocouple’ ile dokusıcaklığı monitorizasyonu sağlandı. RITA Starburst Talon ısı iletimini hızlandıran infüzyon bazlı bir uygulamadır. RFA sırasında salin infüzyonu daha az dirençle daha büyük bir güç ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Bu işlemde salin infüzyonu için pompa kullanılmaktadır (Intelli Flowpump, RITA Medical Systems, Angiodynamics Inc.).



Şekil 3.3: RITA Starburst Talon probu

Tüm lezyonlarda peritümöral sağlam dokuda 0. 5-1 cm alanı içerecek biçimde nekroz oluşturuldu. Böylece ablasyonun etkin ve güvenli olması için güvenlik sınırı sağlanmış oldu. Geometrik olarak, işlem sırasında oluşan ablasyon alanı yaklaşık olarak trokar ucunun 0.75 cm proksimali ile merkezde yer alan elektrodun 0.75 cm distali arasında kalan dairesel alandır. Bunu sağlamak için ablasyon probunun trokarı lezyonun merkezine yerleştirmek yerine iğnenin giriş yönüne göre proksimal kenara yakın bir yere yerleştirildi. Ardından prob 150 W gücündeki jeneratöre bağlanarak ablasyona başlandı. Jeneratörün fonksiyonlarından biri olan 'ortalama sıcaklık' modalitesi aracılığıyla hedef ısı 105° olacak şekilde belirlendi. Hedef ısıya ulaşmak için jeneratör en üst düzeyde güç uygularken istenilen sıcaklığa ulaşıldıktan sonra bu ısıyı sabit tutarak erken kömürleşmeyi önleyecek şekilde güç otomatik olarak azaltıldı. Ablasyon işlemi, hedef ısıya ulaşılmasını takiben önceden lezyon boyutunu esas alınarak oluşturulan protokollere uygun olarak yapıldı.

RITA Starburst XLprob kullanılan hastalarda protokol; 3 cm çapında ablasyon için hedef ısıda 5 dakika kalındı. 4 cm çapında ablasyon elde etmek için iğne elektrodun önce 3 cm'ye açılarak bu aşamada 5 dakika beklendikten sonra elektrodun 4 cm'ye açılarak 5 dakika daha ablasyon yapıldı (toplam ablasyon süresi 10 dk). 5 cm çapında ablasyon elde olunması için ise, önce iğneler 3 cm'ye açılarak 5 dakika ablasyon yapıldı, ikinci basamakta iğneler 4 cm'ye açılarak 5 dakika ablasyon yapıldı ve 3. basamakta iğneler 5 cm çapında açılarak 10-15 dakika boyunca ablasyon yapıldı (toplam süre 20-25 dk). Hedeflenen alan çapı 3 cm'den küçük olanlarda tek seans 3 cm protokolü, 4cm'den küçük olanlarda tek seans 4 cm ablasyon protokolü, 5cm'den küçük olanlarda tek seans 5 cm ablasyon protokolü uygulandı. Boyutu 5cm ve üzeri olan lezyonlarda aynı seansta iğne lokalizasyonu değiştirilerek 2-4 siklus

halinde birbirleriyle kesişen ablasyon alanlarının toplamının bütün lezyonu kaplaması sağlandı.

RITA Starburst Talon kullanılan hastalarda 2 cm ablasyon alanı oluşturmak için protokol 3 dakika, 3 cm ablasyon alanı oluşturmak için 5 dk ve 4 cm ablasyon alanı oluşturmak için 9 dk olarak belirlendi. Dokunun ısınmasına bağlı oluşan gaz artefaktının görüntüyü etkilememesi için bu işlem sırasında önce derin bölgeler sonrasında yüzeysel bölümlerde ablasyon yapıldı. Her hastada ulaşılmaya istenilen ortalama sıcaklık, kullanılan maksimum güç, süre, direnç ve ısı değerleri, jeneratör içinden yer alan 'RITA-Base graphic display and patient documentation software' aracılığıyla grafik olarak dökümente edildi. Ablasyon süresi bittikten sonra güç kesilmesine karşın doku sıcaklığı izlenmeye devam edildi. Elektrodların uçlarındaki sıcaklığın çevre doku ısısı ile hızla dengeye geldiği ilk 10-20 saniyede ısı ölçerinin ölçtüğü ısıda 20°-30°C'lik hızlı bir düşme yaşanmaktadır. Ablasyon sonlandırıldıktan 30 sn sonra ölçülen ısının 60-70° C'nin üzerinde bulunması halinde, ablasyonun efektif olduğu kabul edilerek işleme son verildi. Kontrol sıcaklığı 60°C'den düşük olduğu durumlarda ablasyona 5 dakika ek süre boyunca devam edildi, bundan sonraki kontrol sıcaklığında tekrar sorun olan olgularda trokar geri çekilip 45 derece rotasyon yaptırılarak ablasyon alanı içinde kalan farklı bir bölümden ısı ölçümü yapıldı ve 60° C'den yüksek çıkan değerler yeterli bulundu. Teknik olarak ablasyonun yeterlilik ve başarısı, işlem sırasında ve sonrasında doku sıcaklığının monitorizasyonu, artan sıcaklık ile birlikte dokularda açığa çıkan nitrojenin US'de hiperekojen odaklar halinde görülmesi ve işlem öncesi Doppler US'de kanlanma izlenen lezyonlarda işlem sonrasında bu bulguya rastlanmamasıyla takip edildi.

Lokal terapötik etkinliğin ve teknik başarının belirlenmesi için işlemden 1 ay sonra kontrastlı trifazik karaciğer BT tetkiki yapıldı. Tetkik için 16 dedektörlü Siemens Sensation 16 General Electric Light Speed (Siemens, Erlangen, Almanya) kullanıldı.

BT görüntülerinde lezyonda:

- 1- tümör etrafında ya da içinde kontrast tutulumu saptanmaması,
- 2- ablasyon alanı sınırlarının düzgün ve keskin olması,
- 3- ablasyon alanının daha önce belirlenmiş tümör boyutunu aşması ile total ablasyon sağlandığı kabul edildi.

Rezidü-rekürrens lehine bulgu saptanan hastalar olabildiğince erken olarak ikinci işleme alındı. Hastalarda total ablasyon tespit edildikten sonra ilk sene 3'er ayda bir, ikinciyıldan itibaren 6 ayda bir olacak şekilde BT ve US yapıldı. Şüpheli bir lezyon varlığında hastalara karaciğere yönelik dinamik MRG yapıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 18 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı ististikler sürekli değişkenler için ortalama veya ortanca değerleri olarak, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerine etkisinin olup olmadığı Kaplan Meier sağkalım analizi ile belirlendi. Her bir risk faktörünün kategorileri arasında sağkalım açısından fark olup olmadığı Log-Rank testi ile hesaplandı. Kategorik değişkenler arasında farklılık olup olmadığı ki-kare testi ile araştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. HASTA VE LEZYON ÖZELLİKLERİ

Karaciğerinde metastazı olan toplam 59 hasta tedavi edildi. Toplam 148 lezyona RFA yapıldı.

Hasta Özellikleri		
Yaş	25-87 yaş	Ortanca 61
Cinsiyet	K	18
	E	41
İlk işlemde lezyon sayısı	1	30
	2	14
	3	9
	4	3
	5	0
	6	3
İlk işlemde tümör çapı	1-6 cm	Ortanca 2 cm
Tanıda metastaz varlığı	Yok	33
	Var	26

K= kadın, E= erkek

Tablo 4. 1. Hasta özellikleri

Lezyon özellikleri		Sayı
Lezyon sayısı		148
Yerleşim	Sağ	115
	Sol	31
Rezeksiyon hattı		2
Tümör çapı	Ortanca	2(1-6) cm
İşlem Sayısı	Tek işlem	133
	İki işlem	15
	Üç işlem	5

Tablo 4. 2. Lezyon özellikleri

RFA ile tedavi edilen lezyonların 115 tanesi(%77. 7) sağ lobda, 31 tanesi(%20. 9) sol lobda ve 2 tanesi de rezeksiyon hattındaydı. Tedavi etkinliğini belirlemek ve teknik başarıyı belirlemek için işlemden 1 ay sonra tüm hastalara abdomen BT yapıldı. İlk işlemde RFA yapılan lezyonların 121 tanesinde (%91) total nekroz saptandı, 12 lezyonda (%9) 1. ayda yapılan BT tetkikinde rezidü izlendi. Rezidü izlenen çapı 3 ve 3 cm'in altındaki lezyonlarda rezidü oranı %8.2, 3cm'in üstündeki lezyonlarda rezidü oranı %12. 5 idi. Bu oranların ki-kare testi ile karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($P=$. 0,431) (tablo 4.3)

Lezyon çapı(cm)	Lezyon sayısı	Rezidü sayısı	P değeri
≤3	109	9	
>3	24	3	=0,431

Tablo 4. 3. Lezyon çapına göre rezidü oranları

Total ablasyon yapılabilmış lezyonlar toplam lezyonların %91'ini, lezyonlarına total ablasyon yapılmış olan hastalar ise toplam hastaların %91. 5' ini oluşturdu.

Rezidü izlenen hastalarda lezyonların iki tanesi segment 2'de (2 ve 3 cm çapında); iki tanesi segment 3'te (3 ve 4 cm çapında); bir tanesi segment 4'te (2 cm); üç tanesi segment 6'da (ikisi 2 cm, biri 3 cm çapında); diğer dördü de segment 8'de (1, 3 cm, ikisi 4 cm) yer almaktaydı.

Bu hastalardan bir tanesi rezidü lezyon tespit edildikten sonra işlem planlanması aşamasında genel durum bozukluğuna bağlı kaybedildi. Bir hastada ise 1. ay kontrol BT'de intra ve ekstrahepatik rekürren lezyonların saptanması üzerine rezidü lezyona yönelik işlem planlanmadı. Diğer hastalar ise 1-2 ay periyodunda rezidü lezyona yönelik ikinci kez işleme alındı. İkinci işlemden sonra yapılan 1. ay kontrollerinde tekrar rezidü saptanmadı.

İşlem sonrası hastanede kalış süresi ortalama 4. 4 gün olup 1-90 gün arasında değişmekteydi. Ortanca değer 1 gün idi. İntraoperatif olarak RFA uygulanmış olan hastalarda hastanede ortalama kalış süresi (17.4 gün) perkutan RFA (1.2 gün) yapılan hastalarla ki-kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermekteydi($P=0.001$).

4.2. KOMPLİKASYON VE YAN ETKİLER

Hastaların hiç birinde işleme bağlı mortalite izlenmedi. Toplamda, 4 hastada minör komplikasyon (%6.7)izlendi (tablo 4.4). Hastaların birinde işlem sonrasında minimal

pnömotoraks, birinde subkapsüler hematoma izlendi. Kalan iki hastanın birinde 1.ay kontrol BT’de asemptomatik, ilgili segment portal ven dalında tromboz ve diğesinde ise ana portal vende parsiyel ve iki hepatik vende total tromboz geliştiği saptandı. Pnömotoraks gelişen hastada (1.7%) segment 2, 5 ve 8’de yerleşim gösteren her biri 3’er cm’lik üç lezyona RFA yapıldı. İşlem sonrası hasta gözlem odasında izlenirken göğüs ağrısı yakınması olması üzerine çekilen PA-AC grafisinde sağ akciğerde pnömotoraks izlendi. Minimal olması nedeniyle göğüs tüpü yerleştirilmedi. Hasta konservatif olarak takip PA-AC grafileleri ile izlendi. İki gün içinde kendiliğinden rezorbe oldu ve sorunsuz taburcu edildi. Subkapsüler hematoma gelişen (%1.7) hastada segment 3,6 ve 7’de bulunan çapları 1-2 cm arasında değişen toplam 4 lezyonuna yönelik RFA yapıldı. İşlemi sonlandırmadan önce yapılan rutin kontrol US’de RFA probu traktına komşu 1 cm kalınlığında subkapsüler hematoma ve az miktarda intraperitoneal sıvı tespit edildi. Hastanın vital bulguları ve CBC değerleri yakın takip edildi. CBC değerinde düşme olmaması ve kontrol US’de kanamanın artmaması nedeniyle hasta 1 gün sonra taburcu edildi.

İzole portal ven dalı trombüsü saptanan hastada karaciğer segment 5 ve 6’da toplam üç adet lezyona yönelik tek seansta işlem yapılmış olup segment 6’da olanın portal vene yakın komşuluğu bulunmaktaydı. İşlem sonrası rutin 1.ay kontrol BT’de, segment 6 portal ven dalında klinik soruna yol açmayan tromboz olduğu saptandı, Son hastada ise portal ven trombozu ve hepatik vende trombüs saptandı. Hasta 66 yaşında erkek hastaydı. Hastalarda trombüs saptanmasının ardından hastalara antikoagulan tedavi başlanarak takip edildi.

Komplikasyon		Hasta sayısı
Majör komplikasyon		0
Minör komplikasyon	Pnömotoraks	1
	Subkapsüler hematoma	1
	Portal ven trombozu	1
	Portal ven trombozu ve hepatik vende trombüs	1

Tablo 4. 4. Komplikasyonların dağılımı

İşleme sekonder gelişen yan etkiler olan KCFT yükselmesi 5 hastada(%8.4), hafif ve orta şiddette ağrı 9 hastada(%15.2), ateş ise toplam 3 hastada (%5) gözlemlendi. Bu yan etkiler nedeniyle hastalar serviste takip edildi. Yaklaşık 1-4 günde bulgular kendiliğinden geriledi.

4.3. TAKİP VE UZUN DÖNEM SONUÇLARI

RFA yapılan hastaların Ocak 2013'e kadar olan takipleri çalışmaya dahil edildi. Median takip süresi 25 ay olup 6-158 ay arasında değişim göstermekteydi. 59 hastanın 11'inde (%18. 6) hastaliksız sağkalım elde edildi. 14 hastada (23.7%), hem intrahepatik rekürrens hem de ekstrahepatik rekürrens gelişti. 23 hastada (39.1%) sadece intrahepatik rekürrens ve kalan 11 hastada ise (18.6%) sadece ekstrahepatik rekürrens saptandı. Ekstrahepatik uzak metastaz görülen dokular akciğer ve kemikti.

İntrahepatik rekürrens gösteren hastaların (23 hasta) 10'unda daha önce RFA yapılan lezyon komuşuluğunda lokal rekürrens izlendi. 13 hastada gelişen rekürrens intrahepatik lezyonlar ise ablate edilmiş alanlar dışında saptandı. Rezidü (12 lezyon) ya da lokal rekürrens (29 lezyon) gösteren lezyonların 16 tanesine 2 kez, 1 tanesine de 3 kez RFA işlemi yapıldı.

Takip sırasında hastaların 35'i kaybedildi. RFA yapılan 59 hasta için Kaplan-Meier metoduyla hesaplanan genel sağ kalım oranları 1, 3 ve 5 yıl için sırasıyla %94. 9, %52. 5 ve %40. 6 idi. Ortalama sağ kalım süresi 30.2 ay olup ortalama sağ kalım süresi 20 ay olarak bulundu.

Hastaliksız ortalama sağkalım süresi 18. 5 ay, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 12 ay olup oranları 1, 3 ve 5 yıl için sırasıyla %44. 0, %10. 2 ve %6. 7 olarak bulundu.

Kaplan-Meier metodu ile değerlendirilen sonuçlara göre genel sağkalım üzerinde hasta yaşı (60 yaş altı ve üstü)($P=0.593$), cinsiyet ($P=0.538$), hastanın tanı aldığı andaki metastaz varlığı($P=0.547$), faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı. Benzer biçimde, hastanın takip süresinde intrahepatik ($P=0.172$) ya da lokal rekürrens ($P=0.600$) olmasının genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi bulunmamaktaydı (tablo 4.5). Hastanın ilk RFA'da soliter ya da multiple sayıda metastatik lezyonunun tedavi edilmiş olmasının ($P=0.008$) ve ekstrahepatik rekürrens gelişmesinin ise genel sağ kalım süresine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmaktaydı ($P=0.005$) (şekil 4.1)

Kaplan-Meier metodu ile değerlendirilen sonuçlara göre hiçbir şekilde rekürrens gelişmeyen hastalarda genel sağ kalım oranı ile lokal rekürrens, intrahepatik rekürrens ya da ekstrahepatik rekürrens gelişen hastalarda genel sağ kalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P=0.005$).

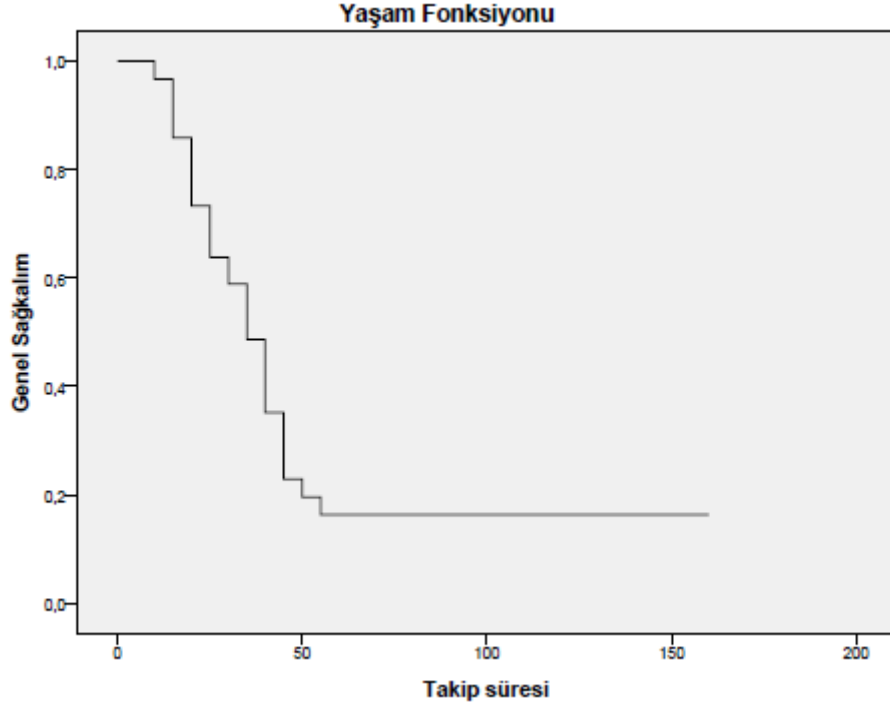
Kaplan-Meier metodu ile değerlendirilen sonuçlara göre hasta yaşı (60 yaş altı ve üstü)($P=0.996$), cinsiyet ($P=0.832$), hastanın tanı aldığı andaki metastaz varlığı ($P=0.264$) faktörlerinin hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı (tablo 4.6). Hastanın ilk RFA'da soliter ya da multiple sayıda metastatik lezyonunun tedavisi edilmiş olmasının hastalıksız sağ kalım süresine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmaktaydı ($P=0.001$) (şekil 4.2).

Değişkenler	N	1 yıllık	3 yıllık	5 yıllık	Yaşamsüresi	P değeri
60	23	91.3	31.1	20.7	40.1	=0.593
>60	36	91.5	54.9	14.8	49.3	
Erkek	41	92.6	44.1	16.2	25.6	=0.538
Kadın	18	88.9	21.6	21.6	13.3	
Metastaz yok	33	87.7	41.3	12.6	36.5	=0.547
Metastaz var	26	96.2	33.0	19.8	55.0	
Soliter	29	96.6	48.8	34.9	74.5	=0.008
multiple	30	86.4	29.6	0.0	27.6	
Nüks yok	16	100.0	69.8	55.9	67.3	=0.005
Nüks var	43	88.3	29.3	4.5	34.2	
Lokal	15	86.7	46.7	15.6	51.7	=0.600
İntrahepatik	37	89.0	48.1	5.5	36.7	=0.172
Ekstrahepatik	25	92.0	24.5	4.9	30.1	=0.005

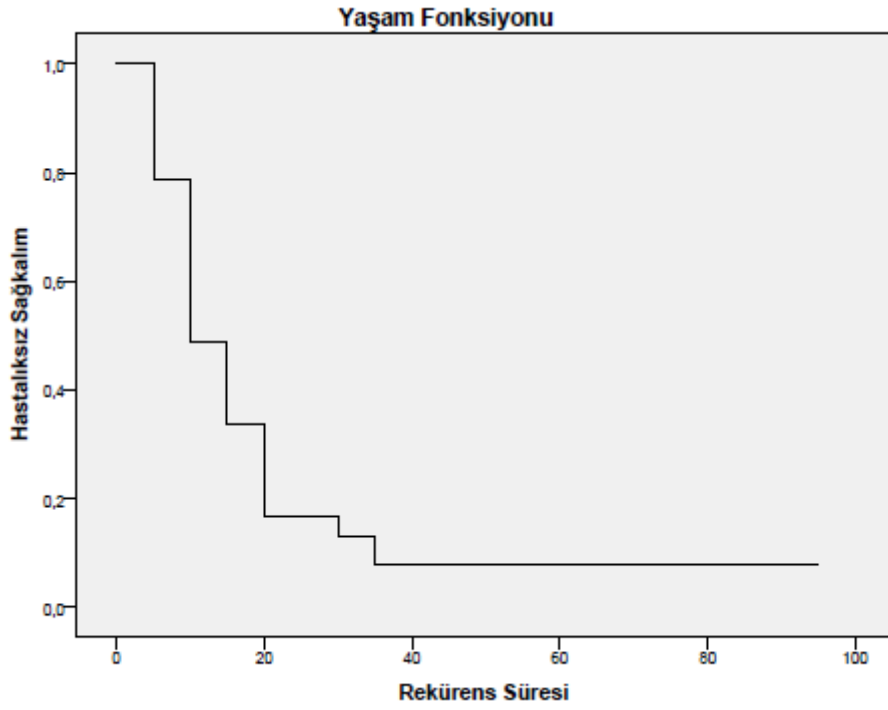
Tablo 4. 5. Genel sağkalım oranları

Değişkenler	N	1 yıllık	3 yıllık	5 yıllık	Yaşamsüresi	P değeri
60	23	61.4	21.2	21.2	31.7	=0.996
>60	36	59.3	27.7	20.8	31.1	
Erkek	41	65.3	27.7	22.2	31.6	=0.832
Kadın	18	42.9	21.4	21.4	32.2	
Met yok	33	51.6	28.4	18.9	29.6	=0.264
Met var	26	70.7	22.7	22.7	33.9	
Soliter	29	74.2	48.5	40.4	51.1	=0.001
Multiple	30	45.3	6.8	0.0	13.2	

Tablo 4. 6. Hastaliksız sağkalım oranları



Şekil 4.1. Genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.2. Hastaliksız sağkalım eğrisi

	Tamda metastaz varlığı	Rezidü	Rekürens	Komplikasyon	Hastaliksız sağkalm	Genel sağkalm
1	+	-	-	-	6	26
2	+	-	-	-	18	18
3	-	-	-	-	7	11
4	+	-	-	Portal ve hepatik vende trombus	91	158
5	+	-	-	-	12	12
6	+	-	-	-	16	16
7	+	+	-	ağrı	13	16
8	+	-	-	-	13	13
9	-	-	-	ağrı	14	14
10	-	-	-	-	10	16
11	+	-	-	Subkapsüler hematom	8	13
12	-	-	+	-	12	12
13	-	-	+	-	4	18
14	-	-	+	-	8	17
15	-	-	+	-	7	19
16	+	-	+	-	4	18
17	+	-	+	-	12	25
18	-	-	+	-	26	37
19	-	-	+	ateş, ağrı	22	22
20	-	-	+	-	9	36
21	-	-	+	-	34	36
22	-	-	+	-	1	20
23	-	-	+	-	34	41
24	-	-	+	ağrı	6	18
25	-	-	+	-	4	12
26	-	-	+	-	14	26
27	-	-	+	-	17	37
28	-	-	+	-	43	43
29	-	-	+	-	16	41
30	+	-	+	-	15	15
31	-	-	+	pnömotoraks	7	13
32	+	-	+	-	28	28
33	-	-	+	-	12	36
34	+	-	+	ağrı	54	70
35	-	+	+	-	6	19
36	+	-	+	-	6	16

37	+	-	+	-	29	34
38	+	+	+	-	5	9
39	+	-	+	-	17	30
40	-	+	+	ağrı	3	15
41	-	-	+	ağrı	7	48
42	-	-	+	-	83	83
43	+	-	+	-	86	86
44	-	-	+	-	98	98
45	+	-	+	-	17	53
46	+	-	+	-	32	35
47	-	+	+	-	3	6
48	-	-	+	-	6	43
49	-	-	+	ağrı	20	20
50	+	-	+	ateş	9	18
51	+	-	+	-	12	36
52	+	-	+	-	7	32
53	+	-	+	-	18	43
54	-	-	+	-	3	11
55	-	-	+	Portal ven trombozu	9	12
56	+	-	+	-	12	14
57	+	-	+	ateş, ağrı	3	24
58	-	-	+	-	7	14
59	-	-	+	-	4	30

Tablo 4. 7. Hasta listesi

5. TARTIŞMA

KRK batı ülkelerindeki ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumlu olup, sayısal veri yayınlayan, ABD'de yılda yaklaşık 147.000 kişi KRK tanısı almakta ve yılda 57.000 kişi bu hastalığa bağlı olarak kaybedilmektedir. KRK kadın ve erkekte en sık görülen 3. kanser türü olup meme, prostat ve akciğer kanserinden sonra gelmektedir(105). Karaciğer kolorektal kanserin en sık uzak yayılım gösterdiği organ olup kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde karaciğer metastazı gelişmektedir(106). Karaciğer metastazı gelişmesi kolorektal kanserli hastaların morbidite ve mortalitesini belirgin olarak etkilemektedir. Tedavi edilmeyen karaciğer metastazı olan hastaların genel sağkalım süresi 6-9 ay arasında değişmekte olup 5 yıllık sağkalım süresi %1'in altındadır(106, 107).

KRK karaciğer metastazlarının tedavisinde ilk seçilecek yöntem cerrahidir ancak sıklıkla hastalığın ekstrahepatik yayılımı bulunması, yaygın bilobar hastalık, lokalizasyon, kısıtlı hepatik rezerv ve komorbid hastalıklar nedeniyle hastaların %20'den azı cerrahiye uygun olmaktadır (108, 109). Literatürde hepatik rezeksiyon yapılan hastalarda bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları uygun hasta seçimi ve optimum cerrahi teknik kullanıldığında %25 ile %40 arasında değişmektedir(110). Ne yazık ki metastatik lezyon sayısı arttığında ve multilobar ya da multisegmenter dağılımı varsa cerrahi rezeksiyon seçilememektedir.

Rezektabil olmayan KRK karaciğer metastazları için yeni birçok sistemik ve bölgesel tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Günümüzde lokal ablasyon tedavileri arasında kriyoterapi, mikrodalga koagülasyon, lazer ve radyofrekans ablasyon önemli bir yer tutmaktadır.

Kriyoterapi ile tedavi edilen hastalarda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 46-% 92, % 8-% 60 ve % 0-% 44, genel sağkalım süresi ise 22. 9 - 94. 2 ay arasında değişmektedir.

Kriyoterapinin en önemli dezavantajı yüksek komplikasyon oranları olup majör komplikasyon oranı % 7-% 66, minör komplikasyon oranı ise %20-%55 arasında değişmektedir. Bunların arasında en önemlisi, ablasyona sekonder gelişen sistemik inflamatuvar cevap olarak tanımlanan kriyoşok fenomenidir ve peri-prosedürel ölümlerin %34'ünden sorumludur(111).

Yüksek komplikasyon oranları ve alternatif daha güvenli lokal ablasyon teknikleri olması nedeniyle kriyoterapinin kullanımı giderek azalmaktadır (112).

Mikrodalga ablasyon ise son yıllarda daha sıklıkla kullanılmakta olan komplikasyonu az etkinliği yüksek lokal ablasyon tekniklerinden biridir. Shibata ve arkadaşlarının (113) yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada hepatik rezeksiyon ve mikrodalga ablasyon yapılan

hastalar karşılaştırılmış 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları mikrodalga ablasyon yapılan grupta %71, %57, %14, rezeksiyon yapılan grupta ise %69, %56, %23 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bhardwaj ve arkadaşlarının (114) yaptığı bir başka çalışmada ise unrezektabil kolorektal metastazlar mikrodalga ablasyon ile tedavi edilmiş ve ortalama sağkalım süresi 29 ay, 3 yıllık sağkalım oranı %40 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada lokal rekürrens ise sadece %2 olarak bildirilmiştir.

RFA perkutan, laparoskopik ya da intraoperatif olarak uygulanabilen, giderek artan sıklıkta kullanılan minimal invaziv bir yöntem olup unrezektabil metastazı olan hastalarda sadece kemoterapi ile tedavi edilen veya hiç tedavi almayan hastalara göre sağkalımı arttırmaktadır (115-117). RFA'nın en büyük avantajı cerrahiye uygun olmayan hastalarda, yeni lezyon gelişenlerde, hastalığın rekürrens gösterdiği progresif olgularda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amaçlı geniş bir hasta popülasyonuna uygulanabilir oluşudur. Tekrarlanabilir oluşu, morbiditeyi düşürmesi ve tedavi süresini kısaltması nedeniyle daha ucuz tedavi maliyeti de cerrahiye olan üstünlükleridir.

Bu çalışmada KRK metastazlarına uygulanan RFA işleminin uzun dönem klinik sonuçları değerlendirilmiş olup RFA yapılan 59 hasta için genel sağ kalım oranları 1, 3 ve 5 yıl için sırasıyla %94.9, %52.5 ve %40.6, ortalama sağ kalım süresi 30.2 ay olup median sağ kalım süresi 20 ay olarak bulundu. Literatürde KRK karaciğer metastazlarında RFA'nın uzun dönem sonuçları ile ilgili bir çok çalışma vardır. Solbiati ve arkadaşlarının (118) 117 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, çapları 0.6-9.6 cm arası değişen 179 adet metastatik lezyon tedavi edilmiş ve sağkalım oranları sırasıyla 1 yıllık %93, 2 yıllık %69, 3 yıllık %35 ve median takip süresi 18 ay olarak bildirilmektedir. Literatürde unrezektabil KRK karaciğer metastazlarında 1 yıllık sağkalım oranı %80-93 arasında değişmektedir (119). Lin ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise 1, 3, ve 5 yıllık sağkalım oranları %93, %46, %22 olarak bulunmuştur(120). Bu çalışmadaki dahil olan hastalara RFA öncesi veya sonrası kemoterapi verilmiştir. Unrezektabil karaciğer metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %36-44 arasında olduğu belirtilmektedir (121). Bu oranlar son yıllarda yapılan çalışmalara ait olup, 2001-2008 yılları arasında yapılan çalışmalarda (122) ise oranların %22-%30 arasında değiştiği bilinmekteydi. Cleveland Clinic'ten yayınlanan tek merkezin sonuçlarını içeren, cerrahiye uygun olmayan 234 hastaya ait 292 RFA prosedürünün retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranını %18.4 olarak saptanmış olup median sağkalım süresi 24 aydır. Aynı çalışmada lokal rekürrens oranı ise %18 olarak bildirilmiştir

Sağkalım oranı düşük olmakla birlikte, literatürde birçok yazarın dikkat çektiği önemli noktalardan biri KKK metastazlı hastalarda hepatik rezeksiyonun genel sağkalım oranlarının RFA yapılan hastalara ait sonuçlarla karşılaştırılmaması gerektiğidir(123). Çünkü RFA komorbid hastalıklar ya da bir çok nedenden ötürü rezektabil olmayan hastalara uygulanmaktadır. Ayrıca bu çalışmaya dahil edilen hastaların %23'ünde RFA prosedürü öncesi ekstrahepatik yayılımın olması da sağkalım oranlarının daha düşük olmasının nedenlerinden biridir.

Literatürde birçok çalışmada ve bizim çalışmamızda da RFA prosedürünün uygulanmasından önce ekstrahepatik hastalık yayılımı olan hastalara işlem yapılmamaktadır. Gravente ve arkadaşlarının yaptığı geniş meta-analizde (124)RFA yapılmış unrezektabil hastalarda 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarını %48.6 ve %31.5 olarak saptarken, hepatik rezeksiyona giden cerrahiye uygun olan hastalarda bu oranları sırasıyla %71.4 ve %51.3 olduğunu belirtmişlerdir. Birbiri ile karşılaştırılması uygun olmayan gruplar ile çalışmanın dizayn edilmesi ile yanlı bir sonuç elde edildiği açıktır. Jakobs ve arkadaşlarının (125) serisinde ise 1,3 ve 5 yıllık sağkalım oranları %96, %71 ve %68 olarak bulunmuştur. Bu seride 5 yıllık sağkalım oranınının yüksek oluşu ekstrahepatik hastalığı olanların çalışmaya katılmamış oluşuna ve RFA öncesi kemoterapi verilmesine bağlanasa da literatürde bizim çalışmamız da dahil birçok çalışmada ekstrahepatik hastalığı olanlara RFA yapılmamıştır.

2012 yılında Solbiati ve arkadaşlarının 10 yıllık tecrübelerini paylaştıkları bu alandaki en son yayınlan ve en uzun takip süresine sahip 202 lezyonu kapsayan çalışmalarında 1,3,5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %98, %69%, %47 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada saptanan 5 yıllık sağkalım oranı bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Günümüzde yapılan araştırmalarda, önceki yıllarda yapılanlara kıyasla, uzun dönem sağkalım oranlarının yaklaşık olarak %22'lerden %44'e kadar çıkma nedeninin etkin kemoterapatiklerin geliştirilmesi, TAKE tedavisinin daha yaygın kullanımı ve yaygın metastatik hastalıkta radyoembolizasyonun da tedavi seçenekleri arasına girmesi olduğunu düşünülmektedir(121).

Siperstein ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları bir çalışmada, cinsiyet ve tanı sırasında hastalık evresinin, RFA yapıldıktan sonra, genel sağkalım süreleri arasında fark saptamamışlardır. Sağkalıma olumlu etkisi olan prognostik faktörler arasında tümörün tamamen yakılmış olması en dominant faktördür. Bunun yanında üçten az metastatik

lezyonun tedavi edilmiş olması, lezyon çapının 3 cm'den küçük olması, CEA değerinin 200 ng/mL olması da diğer olumlu prognostif faktörler olarak belirtilmektedir (122).

Bizim çalışmamızda da cinsiyet farkının, yaşın, hasta KRK tanısı aldığıında metastaz bulunmasının sağkalımı etkilemediği saptanmıştır. Ancak soliter metastaz olan hastalar ile multiple metastazı olanlar arasında sağkalım yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ortaya çıkmıştır. Elde edilen bulgular mevcut literatür bilgileri ile uyuşmaktadır.

Çalışmamızda elde olunan sonuçlara göre, lokal rekürrens ya da intrahepatik rekürrens gelişmesi genel sağkalım süresini etkilememekte ancak ekstrahepatik rekürrens gelişmesi genel sağkalım oranını düşürmektedir. Bunun nedeni lokal rekürrens ya da intrahepatik rekürrens saptanan hastalarda RFA, TAKE yada radyoembolizasyon gibi alternatif tedavi yollarına gidilmesi olduğu düşünülmektedir.

KRK metastazlarının tedavisinde, RFA kullanımı ile ilgili en çok eleştirilen konu, RF yapılan alanda yüksek lokal rekürrens gelişme oranlarıdır. Literatürde bu oranlar yüksek miktarda değişkenlik göstermekte olup %4 ile %55 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (123). Gravente ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın sonucuna göre lokal rekürrens oranını azaltan prognostik faktörler sırasıyla tümör çapının küçük olması, RFA'nın laparoskopik veya intraoperatif olarak uygulanması, tümörün büyük damarlara uzak yerleşimi ve yakılan lezyondan 1 cm geniş güvenlik sınırının oluşturulmasıdır (125).

Barber ve Siperstein'in 1032 hastayı inceledikleri geniş seride 7 aylık median takip süresinden sonra lokal rekürrens gelişme oranı %34 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca saptanan bir bulgu RFA sırasında ekstrahepatik hastalığı olan hasta grubu ile olmayan grup arasında genel sağkalım süreleri arasında belirgin fark olmayışıdır. Bu durum ekstrahepatik metastaz bulunmasının RFA tedavisine engel olmadığını göstermektedir (116).

Stang ve arkadaşlarının (126)yayınladığı derleme yazısında RFA sonrası lokal rekürrens oranlarının %5-42 arasında değiştiğini ve tümör boyutunun etkin ablasyon sağlanabilmesi açısından en önemli faktör olduğu belirtilmektedir. Tümör boyutunun 3.5 cm üzeri olduğu durumlarda bu etkinin daha da belirgin olduğuna işaret etmektedirler (127). Ayrıca oluşturulan koagulasyon nekrozunun hacmini yani efektif ablate edilen alanı, kullanılan elektrodun şekli ve dizaynı, RF jeneratörünün parametreleri, ablasyon zamanı, tümör lokalizasyonu ve doku perfüzyonu gibi çok çeşitli faktörler belirlemektedir (125). Navarra ve

arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 33 hasta tedavi edilmiş ve %30.3 lokal rekürrens gelişmiştir. Hastaliksız sağkalım süresi bu çalışmada %63.6 olup median takip süresi 18.1 aydır (128). Ruers ve arkadaşlarının (119) derleme yazısında hastaliksız sağkalımın bir yıldan az olduğunu hastalığın karaciğerde yaygınlığına yani tedavi edilen metastaz sayısına göre 7-12 ay arasında değiştiğini belirtmektedir. Olguların %90'ında lokal rekürrens dışı hastalık gelişmekte yani rekürrens ekstrahepatik ya da intrahepatik yeni bir alanda gelişmektedir. Pawlik ve arkadaşlarının RFA ve hepatic rezeksiyonu birlikte uyguladıkları 350 lezyonu inceleyen çalışmalarında (129) ortalama tümör boyutu 2 cm olup hasta bazında lokal rekürrens oranı % 8 lezyon bazında ise %2.3 olarak bulunmuştur. Ancak Solbiati'nin 117 hasta ile yaptığı çalışmada lokal (118) rekürrens oranı %68 ve ortalama tümör boyutu 2.6 cm'dir. Ming Lin'in (120) çalışmasında RFA sonrası yeni hepatic tümör ve ekstrahepatik hastalık gelişme oranının %30-60 arasında değiştiği, gruba lokal rekürrens gösteren hastalar da dahil edildiğinde %84'lere vardığı belirtilmektedir.

Bizim çalışmamızda hastaliksız ortalama sağkalım süresi 18. 5 ay, ortanca hastaliksız sağkalım süresi 12 ay olup oranları 1, 3 ve 5 yıl için sırasıyla %44. 0, %10. 2 ve %6. 7 olarak bulundu. Tedavi edilen lezyonlarda lokal rekürrens oranı %26.1 idi. Çalışmamızda soliter ya da multiple sayıda metastatik lezyon varlığının hastaliksız sağ kalım süresine istatistiksel anlamlı etkisi bulunduğu saptanmıştır. Bunun en önemli nedeni multiple lezyon bulunduğunda eş zamanlı olarak parankim içinde görüntüleme yöntemleri ile saptanamayacak kadar küçük boyutta neoplastik hücre kümeleri bulunmasıdır. Zamanla bu lezyonlar da saptanır hale gelmektedir. Literatürde lokal rekürrens genelde işlemi takip eden ilk bir yıl içinde görüldüğü bildirilmektedir. Agresif tümör yapısı ve ısıya dirençli histolojik alt tip bulunması lokal rekürrens gelişmesinde etkin faktörlerdir (121).

Çalışmamızda elde edilen bulgular RFA'nın KRK metastazlarının tedavisinde etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. Tedavi edilen hastaların 4'ünde minör komplikasyon gelişmiş olup bu sayı hastaların %6.7'sini oluşturmaktadır. İşleme bağlı ölüm gerçekleşmemiştir. Livraghi ve arkadaşlarının (130) 2320 hastalık serilerinde ölüm oranı %0.8 olup RFA'nın güvenli bir yöntem olduğunu göstermektedir. RFA'ya bağlı erken majör komplikasyon oranlarının %2.2 ile %3.1 arasında değiştiği Livraghi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada bildirilmiş olup transfüzyon gerektiren intraperitoneal kanama, karaciğer absesi, hemotoraks, barsak perforasyonu majör komplikasyonlar arasında sayılmaktadır. Bizim tedavi ettiğimiz hastalardan bir tanesinde subkapsüler hematoma ve az miktarda intraperitoneal serbest kanama gelişmiş olup transfüzyon ihtiyacı gelişmemiştir. Bunun

dışında başka bir hastada görülen pnömotoraks %25'den az olması nedeniyle ek tedavi gerektirmeden sadece izlenmiştir. Diğer iki hastada gelişen portal ven trombüsü ve hepatik ven trombüsü de hastalarda morbidite ya da mortalite nedeni olmamıştır ki literatürde portal ven trombüsü RFA sonrası ölüm sebepleri arasında gösterilmektedir (122). Gözlenen bu dört komplikasyon da kendi kendine sınırlandığı ve ek müdahale gerektirmediği için minör komplikasyonlar arasında değerlendirilmiştir. Literatürde minör komplikasyon oranları %5-%8.7(122) arasında değişmektedir. Bizim sonuçlarımız da bu sınırlarda olup kabul edilebilir ölçülerdedir. Napier ve arkadaşlarının 2000 yılında tariflediği üzere ablasyon sonrası sendromda ablate edilen tümör dokusunun miktarı ile doğru orantılı 38.8°'i geçmeyen ateş ve malazi hali işlemiden yaklaşık 3-5 gün sonra başlamakta ve yaklaşık 5 günde kendiliğinden gerilemektedir. RFA sonrası ağrı hastaların %25'inde medikal tedaviye ihtiyaç duyuracak kadar şiddetli olmaktadır. Bizim çalışmamızda 9 hastada (%15. 2) hafif ve orta şiddette ağrı, 3 hastada (%5) ise ateş gözlemlendi. Ateş olan hastalardan birinde, vücut sıcaklığı 39.4° olması nedeniyle ateşe sebep olabilecek enfeksiyon odakları taranarak idrar yolu enfeksiyonu saptandı. Özellikle perkutan tedavi edilen hastalar komplikasyon gelişmediği takdirde bir gün sonra taburcu edildiği için ablasyon sonrası sendromu dahilinde gelişebilecek subfebril ateş halininin gerçek oranını saptamakta kısıtlılık olduğu düşünülmektedir.

Bu seride, rezidü ya da lokal rekürrens gösteren lezyonların 16 tanesine 2 kez, 1 tanesine de 3 kez RFA işlemi yapıldı. RFA karaciğer fonksiyonları izin verdiği sürece rekürrensi olan hastalarda tekrarlanabilir bir tedavidir. Tekrar tekrar RFA yapılabilmesinin karaciğer hasarına neden olacak kadar invaziv bir tedavi şekli olmadığını göstermektedir. Birinci ayda yapılan kontrol abdomen BT'lerin sonucunda teknik başarımızın %91 olduğunu gördük.2010 yılında Crocetti ve arkadaşlarının yayınladığı RFA'nın karaciğer tümörlerinde kullanımını teknik olarak iyileştirme kriterlerini içeren kılavuzuna göre (122) %90 ve üstünde teknik başarı kabul edilebilecek sınırlar arasında yer almaktadır. 2000'li yılların başlarında yayınlanan çalışmalarda, tekniğin yeni uygulanmaya başlandığı yıllarda teknik kaliteyi arttıran faktörlere yönelik çalışmalar az olduğu ve kullanıcı deneyimi sınırlı olduğu için rezidü oranı ilk ayın sonunda %60-70 olduğu bildirilmekteydi. Bizim çalışmamızda, 1.ay kontrol BT'de toplam 12 (%8.1) lezyonda rezidü saptanmış olup bu oran literatürde yer alan güncel oranlar sınırındadır.

Çalışmamızda RFA işlemi perkutan ya da açık cerrahi ile birlikte yapıldı. Literatürde yapılan çalışmalarda RFA işlemi perkutan, laparoskopik ya da açık cerrahi olarak yapılmıştır. İşlem sonrası hastanede kalış süresi 1-90 gün arasında değişmekteydi. İntraoperatif olarak RFA uygulanmış olan hastalarda hastanede ortalama kalış süresi perkutan RFA yapılan hastalara göre uzun bulundu. Cerrahi uygulama nedeniyle hasta yatış süresinin uzamasının doğal oluşu dışında bu hastaların üçünde perihepatik abse gelişmesi hastanede kalış sürelerinin belirgin uzamasına yol açmıştır (14, 38, 90 gün).

Hasta sayısının az olması ve retrospektif olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları olarak karşımıza çıkmaktadır.

6. SONUÇ

Perkütan ya da intraoperatif yaklaşımla yapılan RFA, KRK karaciğer metastazlarının tedavisinde her geçen gün gelişmekte olan bir yöntemdir. Bugün RFA tedavisi, rezeksiyona uygun olan ya da olmayan lezyonlar ile rekürren lezyonların tedavisinde, 5 yıllık yaşam oranının neredeyse cerrahi ile tedavi edilen hastalara yakın olması, hastaliksız ve genel sağ kalım sürelerini uzatması nedeniyle güvenli ve etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Daha fazla uzun dönem çalışmanın sonuçlanmasıyla RFA'nın KRK metastazlarının tedavisindeki kullanımının artacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler de bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların sonuçlarını genişletmekte ve desteklemektedir.

REFERANSLAR

1. Alberts SR, Wagman LD (2008) Chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. *Oncologist* 13:1063–1073
2. Selzner M et al (2000) Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curativeresection. *Surgery* 127:383–389
3. Lubrano J et al (2008) Liver resection for breast cancer metastasis: does it improve survival? *Surg Today* 38:293–299
4. Ercolani G et al (2005) The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol* 12:459–466
5. Goldberg RM et al (2007) The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 12:38–50
6. Jaeck D, Pessaux P (2008) Bilobar colorectal liver metastases: treatment options. *Surg Oncol Clin N Am* 17:553–568, ix
7. Benoist S, Nordlinger B (2009) The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 16:2385–2390
8. Efthimios A. Bakalakos, M.D., Julian A. Kim, M.D., Donn C. Young, Ph.D., Edward W. Martin, Jr., M.D. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J. Surg* 1998, 22:399-405.
9. Harrison LE, Koneru B, Baramipour P , et al. Locoregional Recerrences are Frequent After Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:759-764.
10. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, et al. Risk Factors for Local Recurrence of Small Hepatocellular Carcinoma Tumors After a Single Session, Single Application of Percutaneous Radiofrequency Ablation. *Cancer* 2003;97:1253-1262.
11. Kosari K, Gornes M, Hunter D, et al. Local, Intrahepatic, and Systemic Recurrence Patterns After Radiofrequency Ablation of Hepatic Malignancies. *J Gastrointes Surg* 2002;6:255-263.
12. Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. Increased Risk of Tumor Seeding After Percutanous Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-1129.

13. Yu H-C, Cheng J-S, Lai K-H, et al. Factor for Early Recurrence of Single Small Hepatocellular Carcinoma After Percutaneous Radiofrequency Ablation Therapy. *World J Gastroenterol* 2005;11:1439-1444.
14. Cancer Statistics, 2010, Jemal A, Siegel R, Xu J and Ward E *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300; Jul 7, 2010
15. Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg* 1989; 210:127–38.
16. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165– 92, xi.
17. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991;110:13–29.
18. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C, Kolon ve rektum kanserleri, İstanbul 2010
20. R. Labianca et al. / *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 74 (2010) 106–133
21. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.
22. 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
23. 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
24. Labianca R, Beretta G D, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, Pessi MA, Prochilo T, Quadri A, Gatta G, Braud F, Wils F Colon cancer *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 74 (2010) 106–133
25. McCuskey RS (1994) The hepatic microvascular system. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter D, Shafritz DA (eds) *The liver: biology and pathobiology*. Raven Press, New York, NY, pp 1089–1106
26. Couinaud C (1957) *Le foie: etudes anatomiques et chirurgicales*. Masson, Paris
27. Barberá-Guillem E, Rocha M, Alvarez A et al (1991) Differences in the lectin-binding patterns of the periportal and perivenous endothelial domains in the liver sinusoids. *Hepatology*14:131–139

28. Scoazec JY, Feldmann G (1994) The cell adhesion molecules of hepatic sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 20:296–300
29. Seternes T, Sorensen K, Smedsrod B (2002) Scavenger endothelial cells of vertebrates: a nonperipheral leukocyte system for high-capacity elimination of waste macromolecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:7594–7597
30. Seki E, Brenner DA (2008) Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology* 48:322–335
31. Fausto N (2004) Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 39:1477–1487
32. Edmunson H, Craig J (1987) Neoplasms of the liver. In: Schiff I (ed) *Diseases of the liver*, 8th ed. Lippincott, Philadelphia, PA, p 1109
33. Kinkel K, Lu Y, Both M et al (2002) Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR Imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 224:748
34. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF et al (2005) Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis—meta-analysis. *Radiology* 237:123–131
35. Harvey CJ, Albrecht T (2001) Ultrasound of focal liver lesions. *Eur Radiol* 11: 1578–1593
36. Middleton WD, Kurtz AB, Hertzberg BS (2004) *Ultrasound: the requisites*, 2nd edn. Mosby, St. Louis, MO, pp 35–38
37. Hohmann J, Skrok J, Puls R et al (2003) Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced low MI real time ultrasound and SonoVue. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 175:835–843
38. Choudhry S, Gorman B, Charboneau JW et al (2000) Comparison of tissue harmonic imaging with conventional US in abdominal disease. *RadioGraphics* 20:1127–1135
39. Bluemke DA, Paulson EK, Choti MA et al (2000) Detection of hepatic lesions in candidates for surgery: comparison of ferumoxides-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT. *AJR* 175:1653–1658
40. Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S et al (2000) Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion by lesion analysis. *World J Surg* 24:43–48
41. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M et al (2009) Focal liver lesions: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imag* 34:193–209

42. Cosgrove D (2006) Ultrasound contrast agents: An overview. *Eur J Radiol* 60:324–330
43. Kanematsu M, Kondo H, Goshima S et al (2006) Imaging liver metastases: review and update. *Eur J Radiol* 58:217–228
44. Kuszyk BS, Bluemke DA, Urban BA et al (1996) Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. *AJR* 166: 91–96
45. Laghi A, Iannaccone R, Rossi P et al (2003) Hepatocellular carcinoma: detection with triphasic multi-detector row CT in patients with chronic hepatitis. *Radiology* 226:543–549
46. Goldberg SN, Dupuy DE (2001) Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities part I. *J Vasc Interv Radiol* 12:1020–1032
47. Dupuy DE, Goldberg SN (2001) Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities part II. *J Vasc Interv Radiol* 12:1135–1148
48. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF et al (2005) Imageguided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology* 235:728–739
49. Choi H, Loyer EM, DuBrow RA et al (2001) Radiofrequency ablation of liver tumors: assessment of therapeutic response and complications. *RadioGraphics* 21:S41–S54
50. Veit P, Antoch G, Stergar H et al (2006) Detection of residual tumor after radiofrequency ablation of liver metastasis with dual-modality PET/CT: initial results. *Eur Radiol* 16: 80–87
51. Anderson GS, Brinkmann F, Soulen MC (2003) FDG positron emission tomography in the surveillance of hepatic tumors treated with radiofrequency ablation. *Clin Nucl Med* 28: 192–197
52. Lim HK, Choi D, Lee WJ et al (2001) Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT. *Radiology* 221:447–454
53. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC et al (2000) Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic/pathologic correlation. *Cancer* 88:2452–2463
54. Dromain C, de Baere T, Elias D et al (2002) Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology* 223:255–262
55. Outwater E, Tomaszewski JE, Daly JM et al (1991) Hepatic colorectal metastases: correlation of MR imaging and pathologic appearance. *Radiology* 180:327–332

56. Koh DM, Collins DJ (2007) Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR* 188:1622–16
57. Moteki T, Sekine T (2004) Echo planar MR imaging of the liver: comparison of images with and without motion probing gradients. *J Magn Reson Imaging* 19:82–9035
58. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL (1999) Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 19:61–77
59. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM et al (1998) Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 206:755–760
60. Hustinx R, Paulus P, Jacquet N et al (1998) Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. *Ann Oncol* 9:397–401
61. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP et al (2008) Recommendations on the use of 18FFDG PET in oncology. *J Nucl Med* 49:480–508
62. 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 of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278–84.
63. Efthimios A. Bakalakos, M.D., Julian A. Kim, M.D., Donn C. Young, Ph.D., Edward W. Martin, Jr., M.D. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J. Surg* 1998, 22:399-405.
64. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006, 42: 2212-2221.
65. Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:231-255
66. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15:938-946.
67. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1999;86:332-337.
68. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T et al. Bevacizumab (a monoclonal

antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22

69. Adam R, Avisar E, Ariche A et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347-353.

70. Göksoy E, Kapan M. Karaciğerin metastatik tümörleri. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Hepatobilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28 Ocak 2002;s.183-190.

71. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long term results. *Ann Surg* 2000;231:487-499.

72. Nakamura S, Suzuki S. Treatment strategy for hepatic metastases of colorectal cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2003;104;701-706.

73. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*2008;7:237-257.

74. Süleyman Yedibela, MD, Peter Klein, MD, Karsta Feuchter, MD, Martin Hoffmann, MD, Thomas Meyer, MD, Thomas Papadopoulos, MD, Jonas Göhl, MD, and Werner Hohenberger, MD. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Annals of Surgical Oncology*, 13(11):1538-1544.

75. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20:1161-1176;discussion 1179-1180, 1185-1166.

76. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in longterm survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235:759-766.

77. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5FU plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2004;15:933-939.

78. Monga DK, O'Connell MJ. Surgical adjuvant therapy for colorectal cancer: current approaches and future directions. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1021-1034.

79. Souglakos J, Ziras N, Polyzos A, et al. Oxaliplatin combined with irinotecan, leucovorin and fluorouracil as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: preliminary results of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004, 23

80. Falcone A, Masi G, Murr R, et al. Biweekly irinotecan, oxaliplatin and infusional 5-FU/LV (FOLFIRI) versus FOLFIRI as first-line treatment of metastatic CRC (MCRC). ASCO Gastrointestinal Symposium. Available from: www.asco.org; 2006
81. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, et al. Cetuximab and irinotecan(5-fluorouracil/folinic acid) is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006, 17: 450-456.
82. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:766-770.
83. Capussoti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006, 93: 1001-1006.
84. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006, 42: 2212-2221.
85. Pelosi E, Deandrea D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:1-6.
86. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
87. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol*. 2005;23:4553-4560.
88. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2006;11:981-987.
89. Lopez-Landron A, Salvador J, Bernabe R, et al. Observation versus postoperative
90. Chari RS, Helton WS, Marsh RD. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: Expert Consensus Statement by Bartlett et al. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1293-1295.
91. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7:237-257.
92. Steven C. Rose, Carl K. Hoh. Hepatopulmonary Shunt Reduction Using Chemoembolization to Permit Yttrium-90 Radioembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2009 ;20(6):849-51.

93. Seong J, Lee IJ, Shim SJ, et al. A Multicenter Retrospective Cohort Study of Practice Patterns and Clinical Outcome of Radiotherapy For Hepatocellular Carcinoma In Korea. *Liver Int* 2009; 29: 147–152.
94. Gunven P. Liver Embolizations in Oncology: A Review. Part I. Arterial (Chemo) Embolizations. *Med Oncol*. 2008;25:1-11.
95. Rubinsky B, Lee CY, Bastacky J, et al. The Process of Freezing and the Mechanism of Damage During Hepatic Cryosurgery. *Cryobiology* 1990; 27:85–97.
96. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006 Mar;243(3):321-8.
97. Dong BW, Liang P, Yu XL, et al. Sonographically Guided Microwave Coagulation Treatment of Liver Cancer: An Experimental and Clinical Study. *Am J Roentgenol* 1998; 171:449–454.
98. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Percutaneous Microwave Coagulation Therapy For Patients With Small Hepatocellular Carcinoma: Comparison With Percutaneous Ethanol Injection Therapy. *Cancer* 1999; 85:1694–1702.
99. 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.
100. Huntoon RD. Tissue Heating Accompanying Electrosurgery : An Experimental Investigation. *Ann Surg* 1937;105:270-290.
101. Delis S, Bramis I, Traintopulou C, et al. The Imprint of Radiofrequency in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *HPB*, 2006; 8: 255-263.
102. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy: A Unified Approach to Underlying Principles, Techniques and Diagnostic Imaging Guidance. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(2):323-31
103. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, et al. Tissue Ablation with Radiofrequency: Effect of Probe Size, Duration, and Temperature on Lesion Volume. *Acad Radiol* 1995;2:670-674.
104. Goldberg SN, Hahn PF, Halpern E, et al. Radiofrequency Tissue Ablation: Effect Of Pharmacologic Modulation of Blood Flow on Coagulation Diameter. *Radiology* 1998;209:761-769.

105. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, Servadio G, Rizzatto G, Mueller PR, Del Maschio A, Gazelle GS. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):195-203
106. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. *Lancet*. 1994 Jun 4;343(8910):1405-10.
107. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases - initial experience. An adjunct technique to systemic chemotherapy for those with inoperable colorectal hepatic metastases. White TJ, Roy-Choudhury SH, Breen DJ, Cast J, Maraveyas A, Smyth EF, Hartley JE, Monson JR. *Dig Surg*. 2004;21(4):314-20.
108. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. *Arch Surg*. 1984 Jun;119(6):647-51
109. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. Wood TF, Rose DM, Chung M, Allegra DP, Foshag LJ, Bilchik AJ. *Ann Surg Oncol*. 2000 Sep;7(8):593-600.
110. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. *Br J Surg*. 1990 Nov;77(11):1241-6.
111. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. Seifert JK, Morris DL. *World J Surg*. 1999 Feb;23(2):109-13; discussion 113-4.
112. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, Poston G. *Colorectal Dis*. 2011 Sep;13(9):e252-65.
113. Microwave coagulation therapy for liver metastases from colorectal cancer. Morita T, Shibata T, Okuyama M, Ikeda K, Tsukahara Y, Kitada M, Nishikubo M, Ishida T, Shimano T. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004 May;31(5):695-9.
114. Microwave ablation for unresectable hepatic tumours: clinical results using a novel microwave probe and generator. Bhardwaj N, Strickland AD, Ahmad F, El-Abassy M, Morgan B, Robertson GS, Lloyd DM. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Mar;36(3):264-8.
115. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. Gillams AR, Lees WR. *Eur Radiol*. 2009 May;19(5):1206-13.
116. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. Berber E, Siperstein A. *Ann Surg Oncol*. 2008 Oct;15(10):2757-64.

117. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, Agarwal A, Overman M, Hoff PM, Kopetz S. *Clin Colorectal Cancer*. 2011 Sep;10(3):178-82.
118. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS. *Radiology*. 2001 Oct;221(1):159-66.
119. Radiofrequency for the treatment of liver tumours. Ruers TJ, de Jong KP, Ijzermans JN. *Dig Surg*. 2005;22(4):245-53.
120. Recent advances in radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancers. Lin SM. *Chang Gung Med J*. 2009 Jan-Feb;32(1):22-32.
121. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, Ierace T, Brioschi M, Goldberg SN. *Radiology*. 2012 Dec;265(3):958-68.
122. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb;33(1):11-7.
123. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. *Ann Surg*. 2007 Oct;246(4):559-65
124. Radiofrequency ablation versus resection for liver tumours: an evidence-based approach to retrospective comparative studies. Gravante G, Overton J, Sorge R, Bhardwaj N, Metcalfe MS, Lloyd DM, Dennison AR. *J Gastrointest Surg*. 2011 Feb;15(2):378-87.
125. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. Jakobs TF, Hoffmann RT, Trumm C, Reiser MF, Helmberger TK. *Anticancer Res*. 2006 Jan-Feb
126. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(10):1748-56
127. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, Servadio G, Rizzatto G, Mueller PR, Del Maschio A, Gazelle GS. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):195-203.
128. Short- and long term results of intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases. Navarra G, Ayav A, Weber JC, Jensen SL, Smadga C, Nicholls JP, Habib NA, Jiao LR. *Int J Colorectal Dis*. 2005 Nov;20(6):521-8.

129. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. *Ann Surg Oncol*. 2003 Nov;10(9):1059-69

130. Radiofrequency ablation of the liver: current status. McGhana JP, Dodd GD 3rd. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Jan;176(1):3-16.