

HEPATOSELÜLER KANSERLERDE PERKÜTAN ETANOL İNJEKSİYONU

PERCUTANEOUS ETHANOL INJECTION FOR
HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Ali İlker FİLİZ
İlker SÜCÜLLÜ
Yavuz KURT
Zekai PEKKAFALI

ÖZET

AMAÇ: Hepatoselüler kanserli hastalarda perkütan etanol injeksiyonunun etkinliğini değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hepatoselüler kanserli 23 hasta (18 erkek, 5 kadın, ortalama yaş 61) çalışmaya alındı. Tümör boyutlarına göre (3 cm. ve üstü) iki gruba ayrılan hastalara perkütan etanol injeksiyonu uygulanarak tam nekroz ve yineleme oranları kıyaslandı.

BULGULAR: Tümör çapı 3 cm'den küçük lezyonlarda tam nekroz oranı %92, üç cm'den büyük lezyonlarda ise %66 olarak bulundu. 12 aylık izlem sonucunda yineleme oranları 3 cm'den küçük tümörlerde %14, 3 cm'den büyük tümörlerde ise %33 olarak saptandı. Hastaların 4'ünde (%17) basit komplikasyonlar görüldü. Mortalite birinci grupta %14, ikinci grupta ise %33 olarak bulundu.

SONUÇ: Perkütan etanol injeksiyonunun özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde etkin olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Hepatoselüler kanser, Karaciğer kanseri, Perkütan etanol injeksiyonu,

SUMMARY

AIM: The feasibility and effectiveness of percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma were evaluated.

MATERIAL AND METHOD: We treated 23 patients with sonographically guided percutaneous injection of ethanol. The patients were divided in two groups according to the tumor size (less than 3 cm and larger than 3 cm). The complete necrosis of tumor and recurrence rate were compared.

RESULTS: The complete necrosis rate was (92%) in first and (66%) in the other group. Recurrence rate was (14%) in smaller and (33%) in larger tumors. Minor complication was seen in four patients (17 percent). Mortality was (14%) in tumors less than 3 cm, and (33%) in the other group.

CONCLUSION: We think that percutaneous ethanol injection with local anesthesia is a feasible and effective treatment method especially in small hepatocellular tumors.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Liver cancer, Percutaneous ethanol injection

Genel Cerrahi Servisi

(Doç. Dr. Y Kurt, Yrd. Doç. Dr. A İ Filiz, Yrd. Doç. Dr. İ Sücüllü)

Radyoloji Servisi

(Uzm. Dr. Z Pekkafuli)

GATA Haydar Paşa Eğitim Hastanesi Üsküdar, İSTANBUL

Yazışma: Yrd. Doç. Dr. A İ Filiz

GİRİŞ

Hepatoselüler kanser (HSK) dünya genelinde insidansı artış göstermekte ve mortalitesi oldukça yüksek seyretmektedir (1). Hepatoselüler kanser tedavisinde farklı seçenekler kullanılmaktadır. Bunlar arasında karaciğer nakli, hepatik rezeksiyon (HR) gibi cerrahi ve perkütan etanol injeksiyonu (PEİ) gibi girişimler sayılabilir. Hepatik rezeksiyon seçkin tedavi yöntemi olmakla birlikte hastaların ancak %20'si bu tedaviye uygun bulunabilmektedir (2, 3). Hepatik rezeksiyon için aday olan hastaların yeterli ve işlevsel karaciğer kapasiteleri işlemin uygulanabilirliğini sınırlamaktadır. Buna benzer sorunlar nedeniyle HSK tedavisinde farklı yöntemler önerilmiş ve PEİ seçilmiş hastalarda cerrahiye karşı bir seçenek olarak sunulmuştur (3, 4-6).

Perkütan etanol injeksiyonu, özellikle bozulmuş karaciğer işlevleri nedeniyle HR'nun kontrendike olduğu durumlarda, kolay uygulanabilirliği ve etkinliği açısından sıklıkla yeğlenebilmektedir (7-9). İlk olarak 1983 yılında bildirilen yöntem, kolay uygulanabilirliği, iyileşme sağlıyabilmesi, sağlam karaciğer dokusuna zarar vermemesi ve yan etkisinin az olması gibi avantajları nedeniyle son yıllarda sık olarak kullanılmaktadır (10). Perkütan etanol injeksiyonu, karaciğerde her biri 3 cm'den küçük 4'den az lezyonu olan veya 5 cm'den küçük tek lezyonu olan hastalarda önerilmektedir (11). Hepatik rezeksiyon ve PEİ sonrasında asıl sorun yüksek yineleme oranlarıdır. Yineleme riskinin HR sonrası 3 yıl içinde ve PEİ sonrası 2 yıl içinde %50 olduğu ve özellikle küçük lezyonlarda HR ve PEİ'nin sağkalım ve yineleme açısından benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (3).

Çalışmamızda 5 cm'den küçük HSK'ya bağlı karaciğer lezyonu olan hastalarda PEİ işleminin seçilmiş hastalarda, tedavi edici etkisini, erken komplikasyonlarını ve genel sağkalıma etkisini görmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Hepatoselüler kanseri olan 23 hasta 1999-2006 yılları arasında tedavi edildi ve izlendi. Hastaların 18'i erkek (%78), 5'i kadındı (%22) ve ortalama yaş $62 \pm 4,01$ (55-70) idi. Hastalarda kanser siroz zemininde gelişmişti ve Child-Pugh sınıflamasına göre hastaların hepsi Child A-B olarak değerlendirildi. Tüm hastalara

US ve BT yapıldı ve görüntüleme yöntemleri ile saptanan tüm kitlelere US eşliğinde ince iğne biyopsisi yapılarak tanılar sitolojiyle kesinleştirildi.

Perkütan etanol injeksiyonu uygulanacak hastalarda ekstrahepatik invazyon veya peritona tümör rüptürü olmaması, portal ven trombozu bulunmaması, karaciğerde tek lezyon olması, lezyonun 5 cm veya daha küçük olmasına dikkat edildi. ASA (American Society of Anesthesiologists) -II veya ASA-III olup ciddi yan- daş hastalığı olan veya cerrahi işlemi kabul etmeyen hastalar çalışmaya alındı.

Tüm hastalara PEİ uygulamadan önce US, BT, alfafetoprotein (AFP), EKG, akciğer grafisi ve rutin kan tetkikleri yapıldı. Herhangi bir nedenden dolayı çalışmadan çıkarılan hasta olmadı. Tüm hastalar ortalama 20 ay (9-22 ay) izlendi.

Teknik

Perkütan etanol injeksiyonu işlemi için tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Tüm işlemler ameliyathane şartlarında uygulandı. Steril şartlar ile asepsiye uyularak cilt hazırlığı yapıldıktan sonra %2'lik prilocain (Citanest©, Astra Zeneca) ile yerel anestezi uygulanıp, işlemler US eşliğinde yapıldı ve %95'lik steril etanol 20 cm uzunluğunda 21 numara iğne ile injekte edildi. Sağ loba lezyonlara interkostal, sol loba lezyonlara subkostal girişim uygulandı. İğnenin lezyonun içerisine girdiği US ile doğrulandıktan sonra etanol injeksiyonuna başlandı.

Tedavi

Tedavi yaklaşımı olarak çok seanslı yöntem seçildi. Her seans yerel anestezi altında yapıldı. Deri antiseptikle temizlendikten sonra lezyonun karaciğerdeki yerleşimine uygun girişim uygulandı. Lezyona injekte edilecek etanol miktarı $V = \text{çap} + 1$ (tümör ≤ 5 cm) formülü kullanılarak hesaplandı (10). İşlem, lezyondaki hiperekoik değişim tama yakın gerçekleşene kadar haftada 2 kez uygulandı (2). Perkütan etanol injeksiyonu US eşliğinde yavaş olarak uygulandı ve monitörden perfüze olan bölgenin hiperekoik bir görüntü aldığı görüldü. İşlem sonrası injektör iğnesi yaklaşık 20 - 30 saniye lezyon içinde tutularak alkol kaçağı ve buna bağlı oluşabilecek ağrı engellendi ve daha sonra çekildi. İşlem bittikten sonra hastalar 1 gün gözlem altında tutuldu ve komplikasyon görülmeyen hastalar taburcu edildi.

İşlem etkinliğinin değeriendirilmesi

Tedavi bitiminden 1 ay sonra tüm hastalara US ve ince kesitli dinamik BT tetkikleri yapıldı. Ayrıca 3 ayda bir US, 6 ayda bir BT ile izlendi. Ortalama izlem 20 ay (9 - 22 ay) idi. Bir ay sonunda BT'de lezyon boyutlarında küçülme veya aynı kalma ile birlikte lezyon içinde kontrast madde tutulumunun olmadığı durumlar tam tümör nekrozu olarak değeriendirildi. Diğer durumlarda yanıt kısmi olarak değeriendirildi. Üç ayda bir yapılan US ile tedavi edilen lezyonun durumu veya yeni lezyon varlığı kontrol edildi. Alfafetoprotein düzeyleri 3 ayda bir kontrol edildi.

BULGULAR

Siroza neden olan etken değeriendirildiğinde 17 hastada (%73) alkol, 5 hastada (%21) HBV enfeksiyonu ve 1 hastada (%6) HCV olduğu görüldü. Hepatoselüler kanserli hastaların 14'ünde (%60) lezyonların çapı ortalama 2.3 cm, 9'unda (%40) ise 3.9 cm olarak saptandı. Karaciğer sağ lobunda 17 (%73), sol lobunda ise 6 (%27) lezyon saptandı. Hastaların 17'sinde (%73) AFP seviyesi 400 ng/ml üzerinde, 6'sında ise (%27) ise 400 ng/ml altında saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

Hasta sayısı	23
Ortalama Yaş	62 ± 4,01 (55 - 70)
Erkek / Kadın	18 (%78) / 5 (%22)
Etyolojik neden	
Alkol	17 (%73)
HBV enfeksiyonu	5 (%21)
HCV enfeksiyonu	1 (%6)
Tümör çapı	
< 3 cm	14 (%60)
3.1 - 5 cm	9 (%40)
Tümör lokalizasyonu sağ / sol	17 (%73) / 6 (%27)
Alfafetoprotein seviyesi	
> 400 ng/mL	17 (%73)
< 400 ng/mL	6 (%27)
İzlem (ay)	20 (9 - 22)

Etkinlik

Toplam 23 lezyonu olan 23 hasta tedavi sonrası birinci ayda BT ile yapılan değeriendirmede tümör çapı 3 cm'den küçük olan 14 hastanın 13'ünde tam (%92), birinde kısmi (%8) nekroz, tümör çapı 3.1 - 5 cm arasında olan 9 hastanın 6'sında (%66) tam, 3'ünde (%34) kısmi nekroz saptandı (p = 0,26). Perkütan

etanol injeksiyon sonrası 1. ayda yapılan kontrolde AFP düzeyi 400 ng/mL üzerinde olan 17 hastanın 13'ünde (%76) değerin 20 ng/mL altına gerilediği, 4 hastada ise (%24) 20 - 60 ng/mL arasında bulunduğu görüldü.

Komplikasyon

Perkütan etanol injeksiyonu sonrasında işleme bağılı ölüm olmadı. Hastaların hiçbirinde önemli bir komplikasyon görülmedi. Basit komplikasyonlar olarak 3 hastada şiddetli ağrı, 1 hastada ise hafif şiddette ağrı, 38°C'ye varan ateş ve hafif düzeyde transaminaz yükseliği saptandı (%17). Bu hastalar yalnızca izlendi.

İzlem

Ortalama 20 aylık izlem süresi içinde 23 hastanın 5'i (%21) kaybedildi. Tümör çapı 3 cm'den küçük olan 14 hastanın 2'si (%14), tümör çapı 3.1 - 5 cm olan 9 hastanın 3'ü (%33) karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Etanol injeksiyonundan 12 ay sonra 3 cm'den küçük tümörü olan 14 hastanın 1'i (%7), 3.1 - 5 cm arası tümörü olan 9 hastadan 2'si (%22) HSK'nın ilerlemesi sonucu karaciğer yetmezliği sonucunda kaybedildiler (p = 0.53). Tedavi sonrası 12 aylık süre içerisinde 3 cm'den küçük tümörü olan 14 hastanın 2'sinde (%14), 3.1 - 5 cm arasında tümörü olan 9 hastanın 3'ünde (%33) yerel yineleme saptandı (p = 0.34) (Tablo-2). Tanı, kontrol amacıyla yapılan US ve BT sırasında kondu ve US eşliğinde iğne biyopsisi yapılarak tanı kesinleştirildi. Aynı anda yapılan kontrolde AFP düzeylerinde yükselme olduğu görüldü (>400 ng/mL) ve bu hastalara ikinci kez PEİ uygulaması yapılarak izlendi.

Tablo 2. Tümör çapı ile nekroz derecesi, yerel yineleme ve 12 aylık sağkalım oranlarının değeriendirilmesi

Tümör çapı	< 3 cm	3.1 - 5 cm	Toplam	p
Hasta sayısı	14 (%)	9 (%)	23 (%)	
Tam nekroz (1. ay sonunda)	13 (92)	6 (66)	19 (82)	0,26
Kısmi nekroz (1. ay sonunda)	1 (8)	3 (34)	4 (17)	
Yerel yineleme	2 (14)	3 (33)	5 (21)	0,34
Sağkalım (12 ay)	13 (92)	7 (77)	20 (86)	0,53

İstatistik

Her iki grup arasındaki değerielerin karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak yapıldı ve p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

TARTIŐMA

Hepatoselüler kanserlerde küçük tümörlerde cerrahi rezeksiyon ve PEİ standart tedavi seçenekleri olarak kabul edilmiştir (2). Perkütan etanol injeksiyonu, özellikle rezeksiyon için uygun olmayan konumda bulunan küçük HSK'larda önerilmektedir (10). Özellikle 5 cm'den küçük lezyonlarda PEİ işlemi sonrasında cerrahi ile eşit hatta daha iyi sağkallım bildirilirken (13), 3 cm'den küçük lezyonlarda 1, ve 5 yıllık sağkallım oranlarının, karaciğer rezeksiyonuna nazaran daha iyi olduğu ancak 3 cm'den büyük lezyonlarda belirgin bir sağkallım avantajı yaratmadığı bildirilmiştir (3).

Perkütan etanol injeksiyonunun etkinliği yani nekroz derecesi yüksektir. Bu yerel yöntemin kullanılmaya başlandığı ilk zamanlarda yapılan çalışmalarda işlem sonrasında etanol injeksiyonu yapılan tümör rezeke edilmiş ve histopatolojik olarak incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda 4,5 cm'i aşmayan tümörlerde %73 oranında tam nekroz oluştuğu bildirilmiştir (14 - 18). Yapılan deneysel çalışmalarda ise özellikle 2 cm'den küçük HSK'larda %100'e varan nekroz oranları görülmüştür (19). Bu çalışmalardan farklı olarak çapı 8 cm'ye kadar olan tümörlerde %100 nekroz görüldüğu bildirilmiştir (9). Böyle farklı sonuçların çıkması üzerine alkolün etki mekanizması üzerine çalışmalar yoğunlaşmış ve alkolün iki şekilde tümörü etkilediği saptanmıştır. Birinci mekanizmada, alkol neoplastik hücreye girmekte, sitoplazmada dehidrasyona yol açmakta ve buna bağlı olarak koagülasyon nekrozuna ve devamında fibröz reaksiyona neden olmaktadır. İkinci mekanizma ise, alkol damar yatağına geçmekte, endotel hücrelerinde nekroza neden olmakta ve nekroz neticesinde o bölgede trombosit birikimine yol açmakta ve bu da küçük damarlarda tromboz, neoplastik doku iskemisi ve tümör nekrozuyla sonuçlanmaktadır (20). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle 3 cm'den büyük tümörlerde tam nekroz şansının az olduğu ve bunun nedeninin de büyük tümörler içerisinde çok sayıda fibröz septaların olduğu ve tümör etrafında uydu düğümlerin bulunduğu, bu nedenle etanolün tümör dokusu içerisinde tam olarak yayılmadığı ve tam nekroz oranının %88 - 94 arasında deđiőtđi bildirilmiştir (2, 21). Başka bir çalışmada ise 2 cm'den küçük tümörlerde tam nekroz oranının %90 - 100, 3 cm çapındaki tümörlerde %70 ve 5 cm çapındaki tümörlerde %50 oranında olduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızda 3 cm'den küçük lezyonlarda tam nekroz oranının %92, 3 cm'den büyüklerde ise %66 olduğunu bulduk. Bu veriler ışığı

altında özellikle PEİ'nin 3 cm'den küçük tümörlerde %100'e varan etkinliğinin olması nedeniyle cerrahiye karşı bir seçenek olarak düşünmekteyiz. Üç cm'den büyük tümörlerde ise kısmi nekroz oranının daha küçük tümörlere göre fazla olması nedeniyle yineleme açısından daha dikkatli olunması gerekir.

Perkütan etanol injeksiyonu sonrasında yerel yineleme gelişme oranı oldukça değişkenlik gösterir. Yapılan bir çalışmada 3 cm'den küçük lezyonlarda yerel yineleme bildirilmezken (22), diğer bir çalışmada ise 5 cm'den küçük lezyonlarda %7 - 15 arasında olduğu gösterilmiştir (23). Son yıllarda tümör boyutu ve diferansiyasyonun yinelemeyi etkileyen faktörler olduğu ve özellikle 3 cm'den büyük tümörlerde fibröz yapıda septumların bulunması ve etanolün bu septalar arasından yeteri kadar yayılamaması nedeniyle canlı tümör dokularının varlığını sürdürdüğu ve bir süre sonra yinelemeye neden oldukları bildirilmiştir (2, 20). Bir araştırmada yerel yinelemenin 1 - 2 cm arasındaki tümörlerde 12 ayda %8, 2.1 - 3 cm'lik tümörlerde %18 ve 3.1 - 4 cm'lik tümörlerde ise %31 olduğu gösterilmiştir (2). Çalışmamızda yerel yinelemenin 12 ayda 3 cm'den küçük tümörlerde %14, 3.1 - 5 cm arasındakilerde ise %33 olduğu saptanmıştır.

Japonyada karaciğer kanseri çalışma grubu 1994 yılında genç yaş, tek lezyon, portal ven invazyonu olmaması, kompanze siroz ve düşük AFP düzeylerinin olması gibi özelliklerin bulunduğu durumlarda cerrahi yaklaşımın iyi sonuçlar verdiğini bildirmiştir (24). Livraghi ve arkadaşları da bu özellikleri içermeyen hasta grupları için PEİ'nin en iyi tedavi şekli olduğunu ortaya koymuşlardır (20). Perkütan etanol injeksiyonu ile ilgili rastgele kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen geniş serilerde 3 cm altındaki lezyonlarda 5 yıllık sağkallım oranının %35 - 75 arasında deđiőtđi bilinmektedir (25). Üç cm altındaki lezyonlarda 1 - 3 - 5 yıllık sağkallım oranlarının sırasıyla %87.7, %69.6 ve %44.2 olduğu, bu oranların cerrahi rezeksiyon ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %79.7, %61.7 ve %44.2) anlamlı olmamakla birlikte daha iyi olduğu, 3 cm üzerindeki lezyonlarda ise cerrahi rezeksiyonun sağkallıma etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Lin ve arkadaşlarının yayınladıkları makalelerinde de 1,2 ve 3 yıllık sağkallım oranlarının sırasıyla %85, 61 ve 50 olduğunu bulmuşlardır (2). Çalışmamızdaki hastalarda 20 aylık izlemde sağkallım %86'dır. Tümör çapı 3 cm'den küçük olan hasta grubunda 12 aylık

sağkalım oranını %92, 3.1 - 5 cm arasındakilerde ise %77 bulundu.

Tümör boyutunun 3 cm'den küçük olmasının tam tümör nekrozu, yerel yineleme ve sağkalımı olumlu yönde etkilediğini düşünmekle birlikte bu değerlerin anlamlı olmadığını bulduk ($p>0.05$). Bunun nedenini de hasta sayısının az olmasına bağladık.

Perkütan etanol injeksiyonu sonrasında mortalite ve morbidite oranlarının düşük seviyelerde olduğu ve bu nedenle güvenli bir şekilde kullanılabileceği vurgulanmıştır. Başlıca komplikasyonlar arasında karaciğer apsesi, sarılık, kolanjit, karın içi kanama, karaciğer iskemisi ve neoplastik yayılım gibi durumların görüldüğü (16, 26 - 30), hatta yaygın hepatik nekroz ve miyokard infarktüsüne bağlı ölüm olduğu bildirilmiştir (30). Basit komplikasyonlar arasında ise ağrı, ateş ve hafif transaminaz yüksekliği saptanmıştır (2). Yapılan çalışmalarda komplikasyon oranının %0.2 - 4 arasında değiştiği ve bunların izlemde kendiliğinden geçtikleri görülmüş, mortalite oranının da %0.1 olduğu ortaya konmuştur (20). Çalışmamızda mortalite görülmemiştir ancak ağrı, ateş ve hafif transaminaz yüksekliği gibi basit komplikasyon oranı %17 olarak bulunmuştur.

Rezeke edilemeyen HSK'lerin tedavisinde PEİ dışında transarteriyel kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon gibi kateter kullanılarak uygulanan girişimsel radyolojik yöntemlerin yanında; radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga koagülasyon (MDK), kriyoablasyon (KA) ve lazer gibi termal yerel ablasyon uygulamaları da kullanılmaktadır (31). Son zamanlarda yerel ablasyon yöntemleri cerrahiye karşı seçenekler olarak yaygınlaşmaktadır. Birçok çalışma rezeke edilemeyen HSK için böyle girişimlerin etkili ve güvenilir olduğunu bildirmektedir. En önemli avantajlarından biri, uygulanan bölge etrafındaki sağlam karaciğer parankimine zarar vermemeleridir. Bunlar arasında RFA, oldukça iyi yerel tümör kontrolü, yaşam kalitesinde artma ve sağkalım avantajı nedeniyle en sık kullanılan yöntem olarak yerini almıştır (31).

Radyofrekans ve MDK'nın karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, tedavi yanıtı, komplikasyon ve kalıntı hastalık açısından bir fark olmadığı bildirilmiş (32), ancak deneysel bir çalışmada ise RFA'nın üstün olduğu gösterilmiştir (33). Kriyoablasyon ile RFA'nın karşılaştırıldığı bir başka çalışmada KA'nun komplikasyon ve yineleme oranlarının diğerine nazaran daha yüksek olduğu bildirilmiştir (34).

Yeni yayınlar özellikle birkaç yöntemin birlikte uygulanmasının etkinliğini vurgulamaktadır. Perkütan etanol injeksiyonu ve RFA'nın birlikte kullanıldığı bir çalışmada sonuçların özellikle ilerlemiş hastalıkta oldukça etkili olduğunu bildirmektedir (35). Bir başka çalışmada ilerlemiş hastalığı bulunan hasta grubunda RFA, MDK ve PEİ birlikte kullanılmış ve %100 oranında tam nekroz ve %90 oranında 2 yıllık sağkalım bildirilmiştir (36).

SONUÇ

Her ne kadar çalışma gruplarındaki hasta sayısı az ve sonuçlar anlamlı çıkmamış olsa da çapı 3 cm'den küçük karaciğer lezyonlarında perkütan etanol injeksiyonunun, büyük lezyonlara göre daha etkili olduğunu saptadık. Bu yöntemin, küçük tümörlerde cerrahiye uygun olmayan hastalarda kullanılabilmesini, hatta büyük tümörlerde de cerrahi girişim olanağı yok ise mutlaka denenmesi gereken bir yöntem olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, Hosomi N, Miyauchi Y, Himoto T, et al. Comparison between combination therapy of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation alone for patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(10): 1426-32.
2. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology.* 2004; 127 (6): 1714-23.
3. Gournay J, Tchuenbou J, Richou C, Masliah C, Lerat AF, Dupas B, et al. Percutaneous ethanol injection vs. resection in patients with small single hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study with cost analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16 (8): 1529-38.
4. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol.* 1993; 9 (4): 298-304.
5. Livraghi T. Therapeutic guidelines. In: Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L, eds. *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.* London, England: Greenwich Medical Media, 1997: 415-24.
6. Castells A, Bruix J, Bru C, Fuster J, Vilana R, Navasa M, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology.* 1993; 18 (5): 1121-26.
7. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology.* 2000; 32 (6): 1224-9.
8. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, Unuma T, Komatsu Y, Yoshiura K, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in 146 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1993; 160 (5): 1023-8.

9. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 1995; 197 (1): 101-8.
10. Lin LW, Lin XY, He YM, Gao SD, Xue ES, Lin XD, et al. Experimental and clinical assessment of percutaneous hepatic quantified ethanol injection in treatment of hepatic carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004; 10 (21): 3112-7.
11. Taniguchi M, Kim SR, Imoto S, Ikawa H, Ando K, Mita K, et al. Long-term outcome of percutaneous ethanol injection therapy for minimum-sized hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (13): 1997-2002.
11. Blum HE. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Best Practice Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19 (1): 129-45.
12. Giorgio A, Tarantino L, Francica G, Mariniello N, Nuzzo A, del Viscovo L, et al. One-shot percutaneous ethanol injection of liver tumors under general anesthesia: preliminary data on efficacy and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1996; 19 (1): 27-31.
13. Sheu JC, Sung JL, Huang GT, Chen DS, Yang PM, Lai MY, et al. Intratumor injection of absolute ethanol under ultrasound guidance for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1987; 34 (6): 255-61.
14. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study of 207 patients. *Cancer*. 1992; 69 (4): 925-9.
15. Okuda K. Intratumor ethanol injection. *J Surg Oncol Suppl*. 1993; 3: 97-9.
16. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Takanashi R, Yoshiura K, Komatsu Y, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: A histopathologic study. *Cancer*. 1991; 68 (7): 1524-30.
17. Kawano M. An experimental study of percutaneous absolute ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma: effects of absolute ethanol on the healthy canine liver. *Gastroenterol Jpn*. 1989; 24 (6): 663-9.
18. Livraghi T, Vettori C, Torzilli G, Lazzaroni S, Pellicano S, Ravasi S. Percutaneous ethanol injection of hepatic tumors: single-session therapy under general anesthesia. *AJR Am J Roentgenol*. 1993; 161 (5): 1065-9.
19. Ikeda M, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Kuriyama H. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2001; 31 (7): 322-6.
20. Ebara M, Ohto M, Sugiura N, Kita K, Yoshikawa M, Okuda K, et al. Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: Study of 95 patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 1990; 5 (6): 616-26.
21. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, Unuma T, Komatsu Y, Yoshiura K, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: results in 146 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1993; 160 (5): 1023-8.
22. Ryder SD; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*. 2003 May; 52 Suppl 3: iii1-8.
23. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer*. 1994; 74 (10): 2772-80.
24. Cedrone A, Rapaccini GL, Pompili M, Grattagliano A, Aliotta A, Trombino C. Neoplastic seeding complicating percutaneous ethanol injection for treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 1992; 183 (3): 787-8.
25. De Sio I, Castellano L, Calandra M. Hemobilia following percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in a cirrhotic patient. *J Clin Ultrasound*. 1992; 20 (9): 621-3.
26. Goletti O, De Negri F, Pucciarelli M, Sidoti F, Bertolucci A, Chiarugi M, et al. Subcutaneous seeding after percutaneous ethanol injection of liver metastasis. *Radiology*. 1992; 183 (3): 785-6.
27. Koda M, Okamoto K, Miyoshi Y, Kawasaki H. Hepatic vascular and bile duct injury after ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Radiol*. 1992; 17 (2): 167-9.
28. Solinas A, Erbella GS, Distrutti E, Malaspina C, Fiorucci S, Clerici C, et al. Abscess formation in hepatocellular carcinoma: complications of percutaneous ultrasound-guided ethanol injection. *J Clin Ultrasound*. 1993; 21 (8): 531-3.
29. Taavitsainen M, Vehmas T, Kauppila R. Fatal liver necrosis following percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*. 1993; 18 (4): 357-9.
30. Rhim H, Lim HK, Kim YS, Choi D, Lee WJ. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: Lessons learned from 3000 procedures. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 17. (in printing)
31. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*. 2002; 223: 331-7.
33. Shibata T, Niinobu T, Ogata N. Comparison of the effects of in-vivo thermal ablation of pig liver by microwave and radiofrequency coagulation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000; 7: 592-8.
34. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg*. 1999; 178: 592-9.
35. Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, Hosomi N, Funaki T, Arima K, et al. Combined use of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation for the effective treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*. 2002; 21: 841-6.
36. Beppu T, Ishiko T, Doi K, Matsuda T, Maeda T, Ishihara K, et al. A promising new treatment strategy for advanced hepatocellular carcinoma—'multi-ablation therapy' consisting of radio-frequency ablation (RFA), microwave coagulation therapy (MCT) and ethanol injection therapy (EIT). *Gan To Kagaku Ryoho*. 2001; 28: 1583-6.

İLETİŞİM

Yrd. Doç. Dr. A. İ. Filiz
 GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
 Genel Cerrahi Servisi, Üsküdar, İstanbul
 Tel: 0 216 542 20 20 / 4025
 Cep: 0 532 435 09 86 / 0 505-775 77 45
 E-posta: dralifiliz@yahoo.com

Başvuru : 11.6.08
 Kabul : 1.9.08