

Kolorektal dışı Kanserlerin Karaciğer Metastazlarında Radyofrekans Ablasyon Yönteminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Doğa Özdemir Kalkan¹, Cem Yücel¹, Suna O. Oktar¹, Mustafa Sare², Mustafa Benekli³

ÖZET:

Kolorektal dışı kanserlerin karaciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon yönteminin etkinliğinin değerlendirilmesi

Amaç: Kolorektal dışı kanserlerin karaciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon (RFA) yönteminin tedavideki etkinliğinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Karaciğere metastatik kolorektal dışı kanser tanısı almış, toplam lezyon sayısı 101 olan 28 hasta (17 kadın, 11 erkek) retrospektif kohort çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamızda 95 (%94.1) lezyona ultrasonografi eşliğinde RFA uygulanırken, 6 (%5.9) lezyona cerrahi rezeksiyon yapılmıştı. Tanı anında 10 (%35.7) olguda tek lezyon, 18 (%64.3) olguda multipl lezyon bulunmaktaydı. Ablasyon yapılan ortalama lezyon sayısı 2 (1-6) ve ortalama boyut 2.4 (0.9-5.2) cm olarak belirlendi. Tüm olgular kemoradyoterapi almıştı.

Bulgular: RFA sonrası 1 (%3.5) olguda portal ven trombozu, 2 olguda (%7) karaciğer apsesi gelişti. Ortalama takip süresi 17 (1-51) aydı. 17 (%76) olguda ilk takipte tam ablasyon sağlandı. Rekürrens saptanan 7 olguda 13 seans reRFA uygulandı. Takipte 6 (%21) olguda yaygın hepatik metastaz, 16 (%57) olguda karaciğer dışı hastalık izlendi. 9 (%32) olgu yaygın hastalık nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Sonuçlarımız RFA'nın kolorektal dışı kanserlerin karaciğer metastazlarında, özellikle de meme kanseri ve nöroendokrin tümörlere ait metastazlarda umut verici bir tedavi alternatifi olduğunu göstermektedir. Hastaliksız ve genel sağkalımı etkileyen en önemli parametre ise lezyon sayısı olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, metastaz, kolorektal dışı kanser, radyofrekans ablasyon, tedavi

ABSTRACT:

Efficacy of radiofrequency ablation in the treatment of hepatic metastases of non-colorectal cancers

Objective: To determine the efficacy of radiofrequency ablation (RFA) method in treatment of hepatic metastases of non-colorectal cancers.

Material and Method: This retrospective cohort included 28 patients (17 women, 11 men) diagnosed with a total of 101 hepatic metastases of non-colorectal cancers. RFA under sonographic guidance was administered to 95 (94.1%) of lesions, while surgical resection was performed for 6 (5.9%) metastases. At the time of diagnosis, 10 (35.7%) of patients had a single lesion; whereas 18 (64.3%) patients had multiple lesions. Average number of ablated lesions was 2 (range, 1 to 6) and their average diameter was 2.4 cm (range, 0.9-5.2 cm). All patients routinely received chemoradiotherapy.

Results: Portal venous thrombosis and liver abscess were detected after RFA in 1 (3.5%) and 2 patients (7%), respectively. Mean duration of follow-up was 17 months (range, 1-51 months) and complete ablation was accomplished in 17 (76%) of our series. Thirteen sessions of repetitive RFA was performed in 7 cases with recurrent disease. During the follow-up period, widespread hepatic metastases and extrahepatic disease were encountered in 6 (21%) and 16 (57%) patients, respectively. Mortality occurred in 9 (32%) patients due to disseminated disease.

Conclusion: Our results indicate that RFA can be a promising therapeutic alternative in patients with hepatic metastasis of non-colorectal cancers, particularly breast cancer and neuroendocrine tumors. Number of lesions is the most important parameter likely to affect the overall and disease free rates of survival.

Keywords: Liver, metastasis, non-colorectal cancer, radiofrequency ablation, treatment

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(1):60-9



¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara - Turkey
²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara - Turkey
³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara - Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Doğa Özdemir Kalkan,
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara - Turkey

E-posta / E-mail:
dr_dogaozdemir@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
26 Kasım 2015 / November 26, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance:
11 Aralık 2015 / December 11, 2015

GİRİŞ

Karaciğer tümörlerinin büyük çoğunluğunu metastatik kanserler oluşturur (1). En sık karşılaşılan hepatik metastazlar kolorektal kanserlerden olanlardır (2). Karaciğere sıklıkla metastaz yapan kolorektal dışı kanserler; bronş kanserleri, pankreas kanserleri, mide kanserleri, meme kanserleri ve primeri belirsiz tümörlerdir. Güncel anlamda, cerrahi rezeksiyon karaciğerin primer ve sekonder malign hastalıklarının yegane potansiyel küratif tedavisidir. Kolorektal tümörlere bağlı karaciğer metastazları bulunan seçilmiş bazı olgularda metastazektominin sağkalımı uzattığı bilinmektedir ancak kolorektal dışı tümörlerden olan karaciğer metastazlarında rezeksiyonun çok fazla faydası gösterilememiştir (1).

Karaciğerin sekonder malignitelerini tedavi etmek için portal ven embolizasyonu (PVE), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve RFA gibi çeşitli girişimsel teknikler geliştirilmiştir (3).

Son zamanlarda kolorektal dışı tümörlerin karaciğer metastazlarının tedavisinde RFA kullanımı giderek daha popüler bir yöntem haline gelmektedir (1). Özellikle meme kanseri ve nöroendokrin malignitelerin karaciğer metastazlarında umut verici sonuçlar bildirilmektedir (4).

Bu çalışmanın amacı kolorektal dışı tümörlere bağlı hepatik metastazı bulunan ve RFA tedavisi uygulanmış olgularda, yöntemin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İşlem öncesinde etik kurul onayı ve tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alınmış olup çalışmamız Helsinki bildirgesi ve iyi klinik uygulamaları kılavuzu prensiplerine göre uygulanmıştır.

Retrospektif kohort çalışmamız Eylül 2007-Haziran 2013 tarihleri arasında bölümümüz radyoloji departmanında gerçekleştirildi. Çalışmaya radyoloji, medikal onkoloji ve genel cerrahi birimlerinden oluşan onkoloji konseyi tarafından seçilen toplamda 28 hasta dahil edildi. Bilobar veya multifokal tutulum, majör vasküler yapılar veya biliyer yapı komşulukları, cerrahi sonrası yetersiz tahmini karaciğer volümü, eşlik eden ko-morbiditeler, genel anestezinin kont-

rendike olması gibi nedenler bu olguların başlıca seçilme nedenleriydi.

En sık görülen maligniteler; meme kanseri (n=8, %28.6), mide kanseri (n=4, %14.3) ve nöroendokrin tümörlerdi (n=4, %14.3). Hepatik metastazların kolorektal dışı kaynaklarına genel bakış Tablo-1’de verilmiştir. 6 (%21.4) hastada konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği gibi eşlik eden ko-morbiditeler mevcuttu. Olguların 12’sinde (%42.9) lenf nodu, kemik, beyin, akciğer, adrenal bez, periton, kolon, ince barsak ve mide gibi karaciğer dışı metastazlar bulunmaktaydı. Bu hastalar çalışmaya palyatif nedenlerle ve sağkalımı uzatma amacıyla dahil edildi. İşlem öncesi hastaların hiçbirine kombine rezeksiyon uygulanmadı. 25 olgu (%89.3) RFA prosedürü öncesi primer tümör için ameliyat edilmişti. 3 hasta (%10.7) ise işlem öncesi kemoterapi almıştı.

RFA işlemi öncesi olgulara ilk olarak lezyonların yerleri, sayıları, ulaşılabilirliklerini değerlendirme amaçlı ultrasonografi yapıldı. Bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) işlem öncesi hastalığın evrelendirilmesinde kullanıldı. İşlem için uygun olan adaylardan tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kanama parametreleri ve serolojik testler istendi. Trombosit sayısı 50000/mm³’ün altında ve International Normalised Ratio değeri (INR) 1.25’in üstünde olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgular işlem esnasında uygulanacak olan anestezi riskleri açısından tedavi öncesinde anesteziyoloji ve reanimasyon bölümü tarafından değerlendirildi.

RFA işlemi, 8 saatlik açlık sonrasında lezyonun lokalizasyonuna göre hastaya supin ya da supin oblik pozisyon verilerek gerçekleştirildi. Ablasyon işlemi için RITA Starburst Talon (RITA Medical Systems, Angiodynamics Inc.) termal ablasyon elektrodu ve RITA model 1500X jeneratör kullanıldı. Salin infüzyonu ise pompa ile yapıldı (Intelli Flowpump, RITA Medical Systems Inc., California, ABD). Ablasyonun etkin ve güvenli olabilmesi için, lezyonun yanı sıra 1 cm çapında peritümöral sağlam dokuyu da içerecek şekilde nekroz oluşturulması amaçlandı. Ablasyon elektrodunun ucu ultrasonografi kılavuzluğunda iletilerek iğneler hedeflenen alana uygun pozisyonda yerleştirildi. Merkezde ve etrafındaki dört farklı kad-

randa yer alan elektrotlar olmak üzere toplam 5 elektrodun ucunda doku sıcaklığını ölçen ısı algılayıcıları sayesinde ablasyon sırasında doku sıcaklığı monitorizasyonu sağlandı. Hedef dokuda ısı 105°C olacak şekilde ayarlandı. 6 olguda 7 seansta, karaciğer kubbesinde ya da subkapsüler alanda, diafragma, mide, duodenum, kolon ve böbrek yakınında yerleşmiş lezyon komşuluklarına, işlem öncesi 18G Chiba iğnesi (Mycomedical, North Carolina, USA) yardımıyla yeterli miktarda %5 dekstroz solüsyonu verilerek hidrodiseksiyon sağlandı. Böylelikle komşu organların hasarlanma riski azaltılmış oldu. 2 cm, 3 cm ve 4 cm'lik ablasyon alanı oluşturmak için gereken süre sırasıyla; 0 dakika, 5 dakika ve 9 dakika olarak belirlendi. Dokunun ısınmasına bağlı oluşan gaz artefaktlarının görüntüyü etkilememesi için önce transdüser daha uzak lezyonlara, daha sonra ise yüzeye yakın lezyonlara RFA uygulandı. Jeneratör üzerinde bulunan empedansa ait çizelge (efficiency) işlem sırasında yakından takip edildi. Dokunun akıma direncini gösteren bu çizelgenin değerleri 1 ile 10 arasında değişmekteydi. İstenilen değer yani direncin en az, akımın en etkili olduğu değer 10 olarak belirlendi. Ablasyon süresi tamamlandıktan sonra tümör ekim riskini ortadan kaldırmak için trokar, trasesi boyunca 50W güçle hedef ısı 50°C olacak şekilde 1 cm aralıklarla ablasyon yapılarak geri çekildi. İşlemden hemen sonra ultrasonografi kontrolü yapılarak olası erken komplikasyon varlığı araştırıldı. Komplikasyon saptanmayan olguların RFA işleminden bir gün sonra taburculuğu sağlandı.

Serimizde yer alan olgulara uygulanan RFA uygulama yöntemine ilişkin intraoperatif-perkütan yaklaşım dağılımı Tablo-2'de gösterilmektedir. Ablasyon sonrası 1. ay kontrolünde olgulara kontrastlı, üç fazlı dinamik karaciğer BT (Light Speed VCT, GE Medical Systems, Waukesha, WI, ABD) ya da dinamik karaciğer MRG ve difüzyon MRG incelemeleri (1.5T, Signa Excite II, GE Medical Systems, Waukesha, WI, ABD) yapıldı.

Bilgisayarlı tomografide, tümör etrafında ya da içinde erken ve özellikle geç faz (portal faz ya da 5. dakika) görüntülerde kontrast tutulumu saptanmaması, ablasyon alanı sınırlarının düzgün ve keskin olması, ablasyon alanının daha önceki incelemede (baz inceleme) belirlenmiş tümör boyutundan daha geniş olması total ablasyon sağlandığını göstermekteydi.

Müdahale edilen lezyon alanında işlemten hemen sonra kontrast tutulumu saptanması "rezidü tümör", tam ablasyon sağlanan RFA alanında tekrar kontrast tutulumu izlenmesi "lokal progresyon" ve diğer alanlarda yeni lezyonların izlenmesi ise "rekürrens" olarak kabul edildi. Manyetik rezonans görüntüleme ise ablasyon uygulanan lezyon lokalizasyonunda T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens sinyal özelliğinde, T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı görüntüleme kontrast tutulumu göstermeyen, difüzyon sekansında difüzyon kısıtlamasının izlenmediği ve hücre nekrozuna bağlı yüksek apparent diffusion coefficient (ADC) değerlerinin ölçüldüğü, primer lezyondan daha geniş bir alanın saptanması tam ablasyon olarak değerlendirildi.

RFA sonrası 1. ve 6. aylarda BT ve/veya MRG incelemeleri ile olguların takipleri sürdürüldü. Takip modalitesi rastlantısal olarak seçildi. Rezidü, lokal progresyon ya da rekürrens saptanan 19 (%67.9) olguya, toplamda 13 seans reRF yapıldı ve/veya ek tedavi yöntemleri uygulandı.

İstatiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Her bir değişkene ilişkin rekürrenssiz sağkalım için 3,6,12 aylık, genel sağkalım için 1,3 ve 5 yıllık sağkalım hızları, ortalama yaşam süreleri ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı. Rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde kesikli sayısal değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı ise Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca, her bir değişkene ilişkin rölatif risk ve %95 güven aralığı hesaplandı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda rekürrenssiz sağkalım üzerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0.25$ olarak saptanan değişkenler çoklu değişkenli modele dahil edildi.

BULGULAR

17'si kadın ve 11'i erkek, toplam 28 olgu çalışmaya katıldı. Olgu yaşları 38-79 arasında değişmekte olup ortalama yaş 56.3 ± 9.8 idi.

Çalışmamıza toplam 101 lezyon dahil edildi. 6 (%5.9) lezyona metastazektomi uygulanırken, 95 (%94.1) lezyon RFA ile tedavi edildi. İlk geliş anında olguların 10'unda (%35.7) tek lezyon, 18'inde (%64.3) birden fazla lezyon bulunmaktaydı. İlk RFA uygulamasında toplam 65 lezyon tedavi edildi. Diğer lezyonlara ise ikinci ve takip eden seanslarda ablasyon uygulandı. RFA ile tedavi edilen ortalama lezyon sayısı 2 (1-6) idi. Ortalama lezyon çapı 2.4 cm olmakla birlikte; 24 (%85.7) lezyon 4 cm'den küçüktü. İşlemlerin tamamı US kılavuzluğunda 3.5 MHz prob kullanılarak uygulandı.

Takip süresi 2-68 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 27.8 aydı. Takip sırasında 7 olguda toplam 31 lezyona (15 adet rezidü alan veya lokal progresyon gösteren lezyon ve 16 adet rekürrens gösteren lezyona) yeniden RF ablasyon uygulandı. 4 olguya 1 kere, 2 olguya 2 kere, 1 olguya 5 kere tekrar RF ablasyon uygulandı (Tablo-2).

28 olgunun 18'inde (%64.2) ilk takip incelemesinde tam ablasyon izlendi. Takiplerde intrahepatik lokal progresyon ya da rekürrens görülme zamanı 2 ile 68 ay arasında değişmekte olup medyan rekürrens zamanı 4 ay olarak hesaplandı. 19 (%67.9) olguda intrahepatik rezidü ve/veya rekürrens izlendi. 16 olguda (%84.2) RFA sonrası ilk 6 ay içerisinde rezidü ve/veya rekürrens gelişti.

Rezidü ve/veya rekürrens saptanan 7 (%25) olguda 13 seans reRFA uygulandı. Takip sonunda 3 olguda (%10.7) rekürrens ya da karaciğer dışı metastazının olmadığı görüldü. 7 olguda (%25) ise karaciğerde rekürrensi olmamasına rağmen karaciğer dışı metastazının bulunduğu dikkat çekti. Bu aşamada intrahepatik rekürrens saptanan 11 olguya (%39.2) reRFA planlandı. 6 olguda (%21.4) ise yaygın hepatik metastaz nedeniyle takip kararı alındı.

21 hasta (%75) RFA öncesi ve/veya sonrasında sistemik kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi gibi ek tedaviler aldı. Yaygın intrahepatik metastaz nedeniyle radyoembolizasyon tedavi protokolüne eklendi.

Tablo-1: Olguların Klinik ve Tanımlayıcı Özellikleri (n=28)

Değişkenler	
Yaş [ortalama±SD (aralık)]	56.3±9.8 (38-79)
Cinsiyet (erkek/kadın)	11/17
Tümör tanısı	
Mide	4 (%28.6)
Meme	8 (%14.3)
Nöroendokrin Tümör	4 (%14.3)
Diğer	12 (%42.8)
Komorbidite	
Evet	6 (%21.4)
Hayır	22 (%78.6)
Karaciğer dışı metastaz	
Evet	16 (%57.1)
Hayır	12 (%42.9)
Primer tümör operasyon öyküsü	
Evet	25 (%89.3)
Hayır	3 (%10.7)
Ek tedavi	
Evet	21 (%75)
Hayır	7 (%25)
Metastazektomi	
Evet	3 (%10.7)
Hayır	25 (%89.3)

SD= Standart deviasyon

Tablo-2: Klinik özellikler ve lezyon karakteristikleri

Değişkenler	n (%)
Toplam lezyon sayısı	101 (100)
RFA	95 (94.1)
Metastazektomi	6 (5.9)
RFA yapılan lezyonlar	
Primer	65 (64.3)
Rezidü/rekürrens	30 (29.7)
RFA uygulama sayısı	41 (100)
Tek	28 (68.3)
Tekrar	13 (31.7)
Lezyon sayısı [ortalama (aralık)]	2 (1-6)
Tek	10 (35.7)
Multipl	18 (64.3)
Lezyon boyutu (cm) [ortalama (aralık)]	2.2 (0.9-5.2)
< 4 cm	24 (85.7)
≥ 4 cm	4 (14.3)
%5 dekstroz ile hidrodiseksiyon	
Evet	22 (78.6)
Hayır	6 (21.4)
RFA uygulama yolu	
İntraoperatif	1 (3.6)
Perkutan	26 (92.9)
İntraoperatif ve perkutan	1 (3.6)
Takip modalitesi	
BT	3 (10.7)
MRG	15 (53.6)
BT ve MRG	10 (35.7)

RFA= Radyofrekans ablasyon, BT= Bilgisayarlı tomografi, MRG= Manyetik rezonans görüntüleme

Tablo-3: Rekürrenssiz sağkalım hızını etkileyen risk faktörleri (Kaplan-Meier analizi)

Değişkenler	Sağkalım hızı (aylar)			Sağkalım süresi	Log rank	p değeri
	3	6	12			
Cinsiyet						
Erkek	54.5	45.4	36.4	18.8 (6.2-31.4)	0.03	0.856
Kadın	64.7	41.2	29.4	22.4 (8.4-36.4)		
Tanı					4.25	0.119
Meme	62.5	37.5	25.0	15.7 (1.2-30.3)		
Mide	25.0	25.0	HY	2.7 (0.0-5.6)		
Diğer	68.7	50.0	43.7	31.4 (15.6-47.2)		
Ko-morbidite					0.73	0.393
Hayır	59.1	40.9	27.3	16.5 (7.4-25.6)		
Evet	66.7	50.0	50.0	35.3 (9.2-61.5)		
Karaciğer dışı metastaz					0.00	0.985
Hayır	58.3	41.7	33.3	24.7 (7.3-42.0)		
Evet	62.5	43.7	31.2	18.5 (7.4-29.6)		
Primer tümör operasyon öyküsü					1.84	0.175
Hayır	100	100	66.7	32.3 (12.1-52.6)		
Evet	56.0	36.0	28.0	21.2 (2.8-5.2)		
Genel	60.7	42.9	32.1	24.0 (12.8-35.2)	-	-
Ek tedavi					1.11	0.293
Hayır	85.7	57.1	42.9	31.9 (8.6-55.1)		
Evet	52.4	38.1	28.6	16.8 (7.3-26.4)		
Metastazektomi					0.26	0.608
Hayır	56.0	40.0	32.0	18.6 (9.5-27.6)		
Evet	100.0	66.7	33.3	26.7 (0.0-59.7)		
RFA uygulama sayısı					3.96	0.047*
Tek	66.7	47.6	42.9	30.8 (17.0-44.6)		
Multipl	42.9	28.6	HY	3.6 (1.7-5.5)		
Lezyon boyutu					2.28	0.131
< 4 cm	66.7	45.8	37.5	27.5 (14.9-40.0)		
≥ 4 cm	25.0	25.0	HY	3.2 (0.8-5.7)		
Lezyon sayısı					8.17	0.004*
Tek	100.0	80.0	60.0	33.6 (19.6-47.6)		
Multipl	38.9	22.2	16.7	13.3 (2.0-24.6)		

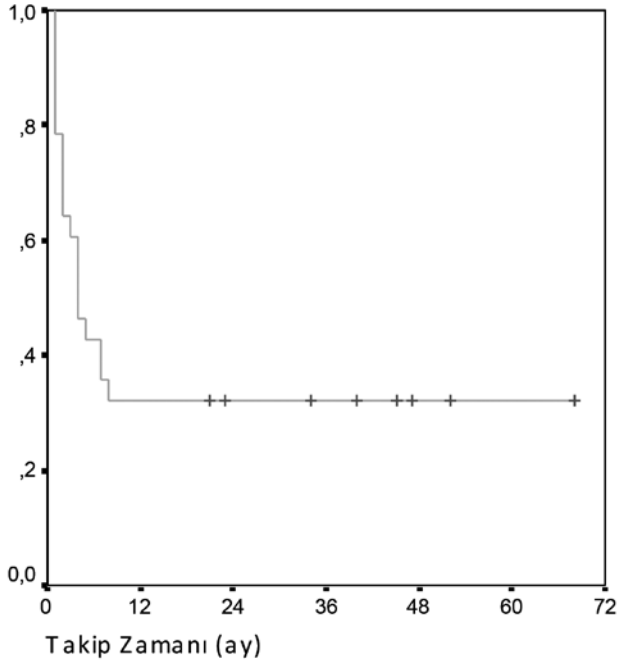
HY: Hesaplama yapılamadı, *: istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda toplam 16 olguda (%57.1) lenf bezi, böbrek üstü bezi, kolon, safra kesesi, akciğer, beyin, periton, ince barsaklara karaciğer dışı metastazlar saptandı (Tablo-1). 4 olgu (%14.2) diseminan hastalık, 5 olgu (%17.8) ise primer tümör cerrahisi-karaciğer RFA sonrasında genel durum bozukluğu nedeniyle olmak üzere toplam 9 olgu (%32.1) takipte kaybedildi.

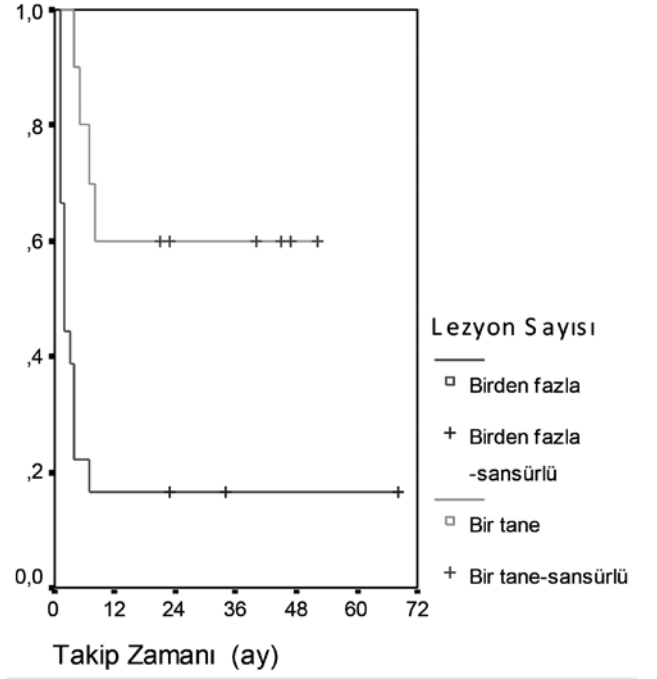
İşlem sonrasında 2 (%7) olguda RFA alanında apse, 1 (%3.5) olguda portal ven trombozu saptandı. Portal ven trombozuna müdahale edilmezken RFA alanında saptanan apse formasyonları, perkütan drenaj ve intravenöz (iv) antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edildi. Rekürrenssiz ortalama sağkalım süresi 24 ay, medyan yaşam süresi 4 ay olup %95 güven aralığı 1.93-6.07 arasındaydı. 3 aylık, 6 aylık ve 1 yıllık rekürrenssiz sağkalım hızları sırasıyla, %60.7, %42.9 ve %32.1'di.

Yapılan tek değişkenli analiz sonucu rekürrenssiz sağkalım hızını etkileyen faktörler lezyon sayısı ($p=0.004$) ve uygulanan seans sayısı ($p=0.047$) idi. Lezyon sayısı arttıkça rekürrenssiz sağkalım hızı azalmaktaydı. Tek lezyonu olan olgularda ortalama sağkalım süresi 33.6 ay iken, bu süre multipl lezyonu olanlarda 13.3 aya kadar düşmekteydi. Benzer şekilde uygulanan seans sayısının artışı da rekürrenssiz sağkalımı azaltmaktaydı (Tablo-3) (Şekil-1).

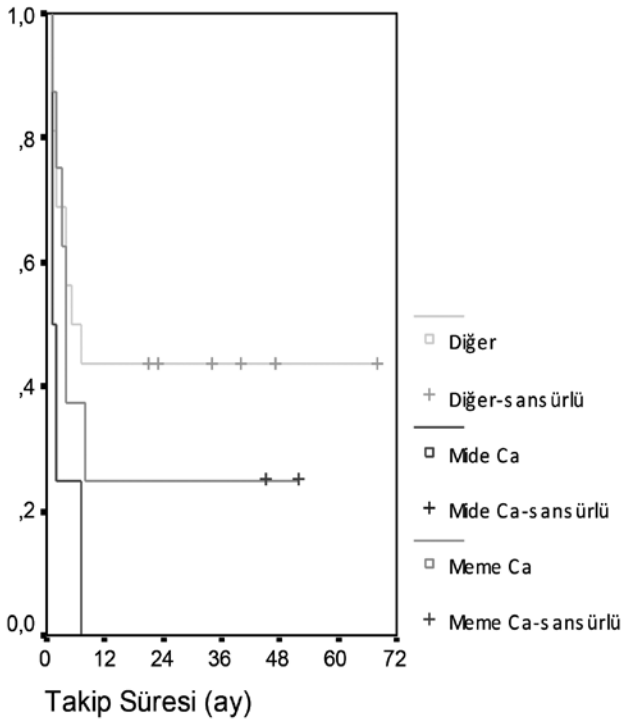
Buna karşın rekürrenssiz sağkalım üzerinde, cinsiyet ($p=0.856$), primer tümör kaynağı ($p=0.119$), karaciğer dışı metastaz varlığı ($p=0.985$), ek tedavi uygulanması ($p=0.293$), lezyon boyutu ($p=0.131$), daha önce metastazektomi yapılmış olması ($p=0.608$) ve ko-morbidite varlığı ($p=0.393$) gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı. Rekürrens üzerinde en fazla belirleyici olan değişkenlerin



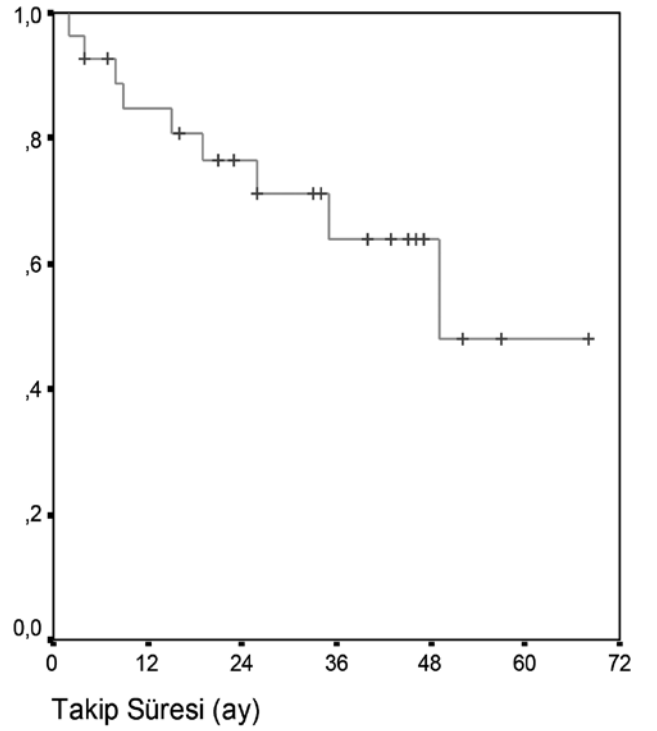
Şekil-1: Rekürresiz sağkalım hızını gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Şekil-3: Lezyon sayısına göre rekürresiz sağkalım hızını gösteren Kaplan-Meier eğrileri



Şekil-2: Onkolojik tanılara göre rekürresiz sağkalım hızını gösteren Kaplan-Meier eğrileri



Şekil-4: Tüm olgular için genel sağkalım hızını gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Tablo-4: Genel sağkalım oranlarını etkileyen risk faktörleri (Tek değişkenli Kaplan-Meier analizi).

Değişkenler	Sağkalım hızı (%)			Sağkalım süresi	Log rank	p değeri
	1 yıl	3 yıl	5 yıl			
Cinsiyet						
Erkek	80.8	70.7	HY	35.8 (25.1-46.6)	0.06	0.805
Kadın	87.4	64.2	48.1	47.7 (35.3-60.2)		
Tanı						
Meme	87.5	56.2	HY	39.6 (27.7-51.4)	0.27	0.873
Mide	100.0	HY	HY	19.0 (13.5-24.5)		
Diğer	80.4	73.0	48.7	47.7 (33.8-61.6)		
Ko-morbidite						
Hayır	85.9	58.2	HY	39.5 (30.3-48.7)	0.73	0.394
Evet	80.0	80.0	80.0	56.0 (35.0-77.0)		
Karaciğer dışı metastaz						
Hayır	91.7	42.8	42.8	42.8 (25.4-60.2)	0.28	0.596
Evet	81.2	74.5	HY	42.9 (32.7-53.2)		
Primer tümör operasyon öyküsü						
Hayır	100.0	100.0	HY	HY	1.09	0.295
Evet	82.8	60.1	45.1	44.8 (33.2-56.2)		
Genel	84.8	63.9	47.9	46.7 (35.8-57.5)	-	-
Ek tedavi						
Hayır	83.3	41.7	41.7	50.2 (31.9-68.6)	0.22	0.640
Evet	85.1	57.2	HY	40.4 (30.7-50.2)		
Metastazektomi						
Hayır	83.2	59.5	HY	37.2 (29.5-44.8)	1.94	0.164
Evet	100.0	100.0	100.0	HY		
RFA uygulama sayısı						
Tek	79.2	61.1	40.7	44.5 (31.7-57.3)	0.21	0.650
Multipl	100.0	71.4	HY	45.6 (32.2-59.0)		
Lezyon boyutu						
< 4 cm	86.8	68.3	51.3	48.5 (37.1-60.0)	0.65	0.420
≥ 4 cm	75.0	37.5	HY	29.2(13.8-44.7)		
Lezyon sayısı						
Tek	100.0	100.0	HY	HY	7.06	0.008*
Multipl	76.2	43.1	21.5	35.0 (22.2-47.8)		

HY: Hesaplama yapılamadı, *: istatistiksel olarak anlamlı

lezyon sayısı, primer tümör tanısı ve primer tümör için ameliyat olmak olduğu görüldü. Lezyon sayısındaki her bir birimlik artış rölatif mortalite riskini 3.926 kat artırmaktaydı (%95 güven aralığı: 1.080-14.266, p=0.038). Mide karsinomu tanısına sahip olgularda mortalite riski 5.914 kat artarken, primer tümörü için ameliyat olan olgularda risk 47.229 kat artırmaktaydı. (%95 güven aralığı: 1.914-1165.57, p=0.018) (Şekil-2 ve 3).

Genel sağkalım hızları ise 1, 3 ve 5. yıl için sırasıyla %84.8, %63.9 ve %47.9 olarak hesaplandı. Ortalama yaşam beklentisi 46.7 ay olarak bulundu (%95 güven aralığı=35.85-57.46). Genel sağkalım hızını etkileyen tek faktör lezyon sayısı (p=0.008) idi. Tek lezyonu olan olgularda 1 ve 3 yıllık genel sağkalım hızları % 100 olarak görülürken, 1'den fazla lez-

yonu olan olgularda bu oranlar sırası ile %76.2 ve %43.1 olarak izlenmekteydi. Uygulanan RFA seansı sayısı rekürrensiz sağkalımı olumsuz yönde etkilemesine karşın bu faktörün genel sağkalım oranları üzerinde etkisi (p=0.650) anlamlı bulunmadı (Tablo-4, Şekil-4).

Genel sağkalım üzerinde en fazla etkili olan değişkenin lezyon sayısı olduğu görüldü. Lezyon sayısındaki her bir birimlik artış mortalite riskini rölatif olarak 1.512 kat artırmaktaydı (%95 güven aralığı 1.040-2.199, p=0.030).

TARTIŞMA

Karaciğere sınırlı metastatik hastalıkta cerrahi, %20-46 arasında değişen genel sağkalım oranları ile

ilk tedavi seçeneğidir (5). Buna karşın rezeksiyon sonrası karaciğer volümünün yetersiz olması nedeniyle yalnızca küçük bir hasta grubu cerrahiden fayda görmektedir.

Kolorektal dışı tümörlerin karaciğer metastazlarında hepatik rezeksiyonun etkinliği, kolorektal tümörlerin hepatik metastazlarındaki etkinliği kadar iyi çalışılmış bir antite değildir. Nöroendokrin tümörlerin de dahil edildiği karaciğer metastazlı karaciğer dışı tümör olgularının bulunduğu bir çalışmada 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %36, %23, rekürrensiz sağkalım oranları ise %21 ve %15 olarak bildirilmiştir (6). Aynı çalışmada 5 yıllık sağkalım hızı yaklaşık %5 civarındadır. Bu nedenle cerrahi yapılmayan ya da cerrahi tedaviden fayda görmeyen olgularda alternatif bir tedavi arayışı doğmaktadır (5). Bu noktada RFA ucuz, güvenilir ve daha az invazif bir tedavi metodu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yun ve arkadaşları (7) kolorektal dışı orijinli tümörlerde RFA'nun etkinliğini değerlendirmişlerdir. Ortalama 23.3 ay takip süresi bulunan çalışmada, RFA sonrası ilk kontrolde tam ablasyon oranı %88, rekürrensiz sağkalım hızı 10.1 ay, genel sağkalım hızı ise 28.8 ay olarak bulunmuştur. 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım hızları; %86, %39, %19 olarak bildirilmiştir (7). İlgili çalışmada genel ya da rekürrensiz sağkalım üzerine etkili olabilecek herhangi bir faktör belirtilmemiştir (7). Bizim çalışmamızda ilk kontrolde tam ablasyon oranı %64.2 olarak izlenmiştir. Ortalama rekürrensiz sağkalım hızı 24 ay, 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım hızları; %84.8, %63.9 ve %47.9 olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalımı etkileyen en önemli risk faktörü lezyon sayısı olarak bulunmuştur. Tam ablasyon oranımız Yun ve arkadaşlarının (7) çalışması ile karşılaştırıldığında daha düşük olmakla birlikte rekürrensiz ve genel sağkalım hızlarının bizim çalışmamızda daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Kolorektal dışı tümörlerin karaciğer metastazlarında cerrahi rezeksiyon temel tedaviyi oluşturmaktadır (8,9). Ancak kolorektal dışı tümörlerin karaciğer metastazlarının sahip olduğu farklı biyolojik özellikler nedeniyle rezeksiyonun uzun dönem sonuçları tartışmalıdır (10).

RFA tedavisi kolorektal dışı tümörlere bağlı karaciğer metastazlarında rezeksiyon kadar sıklıkla tercih edilen bir yöntem olmamasına karşın çalışmamız bir

takım önemli olabilecek sonuçlar vermektedir. Karaciğer metastazlı meme kanseri olgularında 3 yıllık genel sağkalım hızı %50-71 arasında değişmekte olup hepatik yetmezlik bu popülasyondaki majör ölüm nedenidir (11,12). Sofocleus ve arkadaşları (13) karaciğer metastazlı meme kanseri olgularından oluşan ve toplamda 220 RFA seansı uyguladıkları çalışmalarında; rekürrensiz sağkalımı 12 ay olarak belirtmiştir. Serinin 3 ve 5 yıllık genel sağkalım hızları ise; %70 ve %30'dur. Bu bulgular göstermektedir ki; RFA meme kanseri karaciğer metastazlarında tedaviye eklenebilecek iyi bir seçenektir (13). Meloni ve arkadaşlarının yaptığı çalışma karaciğer metastazlı meme kanseri olgularında sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerin; metastaz tanısı konmasına kadar geçen süre ve tümör boyutu olduğunu göstermektedir. Çalışmada bu tür olgularda RFA'nın etkili bir tedavi yöntemi olduğunu belirtilmektedir (14). Literatürdeki son yayınlarla karşılaştırıldığında genel ve rekürrensiz sağkalım oranlarımızın çoğu çalışmadan daha yüksek ve cerrahi tedavi uygulanmış çalışmalar ile karşılaştırıldığında ise benzer olduğu dikkati çekmektedir.

Mide kanserinin karaciğer metastazlı olgularında cerrahi rezeksiyon sonrası 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım hızları sırasıyla; %62, %30 ve %26.5'dir (15). Yun ve arkadaşları (7) bu olgularda RFA sonrası sağkalım hızlarını %78, %22 ve %0 olarak bildirmektedir. RFA sağkalıma cerrahi rezeksiyon kadar katkı sağlamasa da, lokal tümör kontrolünde etkili olduğu görülmektedir. Gastrik kanserin yüksek lokal rekürrens eğilimi nedeniyle, RFA hepatik metastazlarda ek tedavi yöntemi olarak kullanılmalıdır (7). Bizim serimizde mide kanseri karaciğer metastazlarında rekürrensiz sağkalım oranı 2.75 ay, 1. yılda genel sağkalım oranı %50 olarak izlenmiştir. İlgili çekici bir şekilde en kötü prognoz mide kanserinin karaciğer metastazlı olgularında görülmektedir. Bu durumdan hastalığın agresif seyrinin ve yüksek lokal rekürrens oranlarının sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda lezyon sayısı ve yapılan RFA seansı sayısının rekürrensiz sağkalım hızları üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Bu bulgu zaten lokal rekürrens eğilimi yüksek olan tümörlerde RFA seans sayısının bununla orantılı olarak artmasına bağlanabilir. Yaptığımız RFA seanslarının büyük çoğunluğu (n=39, %81.25) perkütan yolla gerçekleştirilmiştir. Perkütan

yaklaşım, genel anestezi sonucu ortaya çıkabilecek riskleri taşımayan pratik ve güvenilir bir yol sağlamaktadır. Verilerin analizi sonucunda RFA'nın uygulanma şeklinin sağkalım hızları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı.

Berber ve arkadaşları (16) lokal rekürrenslerin yarısının ilk 6 ayda görüldüğünü belirtmektedir. Nöroendokrin tümörlerin rekürrens eğilimi düşük olup rekürrens için en önemli parametre lezyon boyutudur. Çalışmamızda lokal rekürrenslerin %84.2'si ilk 6 ayda görülmüş olup rekürrens saptanan 11 olguya reRFA uygulanmıştır. Lezyon boyutu ile sağkalım hızları arasında ilişki saptanmamıştır.

Sağkalım oranlarımız metastazektomi uygulanmış son çalışmalara kıyasla daha düşüktür. Ancak RFA uygulanmış çalışmalarla kıyaslandığında sağkalım hızlarımızın daha yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle karaciğer metastazlı nöroendokrin tümör olguları RFA tedavisinden küratif ya da palyatif olarak fayda görebilmektedir.

Çalışmamızda hiçbir olguda RF ablasyonu kararı alınırken karaciğer dışı metastaz bulunmamaktaydı. Bununla birlikte takipler esnasında 16 olguda başta lenf nodları olmak üzere karaciğer dışı metastazlar saptandı. Yapılan analizde karaciğer dışı metastazların genel sağkalım hızları üzerine takiplerde herhangi

bir etkisi bulunmadı.

Biz de son yayınlarla benzer şekilde (17,18), intraperitoneal %5 dekstroz solüsyonu verilerek yapılan hidrodiseksiyonu savunmaktayız. Bu şekilde işlem esnasında gelişebilecek organ hasarı önlenmektedir.

Mortalite ve komplikasyon oranlarımız diğer çalışmalar ile benzerdir (7,19). Kanama, apse formasyonu ve pnömotoraks literatürdeki en sık komplikasyonlardır. Serimizdeki komplikasyon oranı %10.5'tir.

Çalışmamızdaki temel kısıtlamalar; olgu sayısının az olması, çalışmanın retrospektif bir çalışma olması ve hasta grubundaki heterojeniteydi. Sunduğumuz veriler tek bir merkezin deneyimlerini yansıtmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları göstermektedir ki; RFA kolorektal dışı tümörlerin karaciğer metastazlarında uygulanabilecek güvenli, etkin ve minimal invaziv bir yöntemdir. Özellikle rezektabl olmayan kitlelerde, RFA sağkalım oranlarını arttırmada faydalı olmaktadır. Daha geniş katılımlı kontrollü seriler üzerinde yapılacak çalışmalar metodun etkinliği hakkında daha kesin sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD 3rd, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 493-508. [CrossRef]
2. Zealley IA, Skehan SJ, Rawlinson J, Coates G, Nahmias C, Somers S. Selection of patients for resection of hepatic metastases: improved detection of extrahepatic disease with FDG pet. *Radiographics* 2001; 21: 555-69. [CrossRef]
3. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1967-72. [CrossRef]
4. Mahnken AH, Pereira PL, de Baère T. Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology* 2013; 266: 407-30. [CrossRef]
5. de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1619-25. [CrossRef]
6. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al; Association Française de Chirurgie. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244: 524-35. [CrossRef]
7. Yun BL, Lee JM, Baek JH, Kim SH, Lee JY, Han JK, et al. Radiofrequency ablation for treating liver metastases from a non-colorectal origin. *Korean J Radiol* 2011; 12: 579-87. [CrossRef]
8. Lindell G, Ohlsson B, Saarela A, Andersson R, Tranberg KG. Liver resection of noncolorectal secondaries. *J Surg Oncol* 1998; 69: 66-70. [CrossRef]
9. Buell JF, Rosen S, Yoshida A, Labow D, Limsrichamrern S, Cronin DC, et al. Hepatic resection: effective treatment for primary and secondary tumors. *Surgery* 2000; 128: 686-93. [CrossRef]
10. Treska V, Liska V, Skalicky T, Sutnar A, Treskova I, Narsanska A, et al. Non-colorectal liver metastases: surgical treatment options. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 245-8.
11. Elias D, Lasser PH, Montrucolli D, Bonvallot S, Spielmann M. Hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 510-3. [CrossRef]

12. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Salmon R. Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 155-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Sofocleous CT, Nascimento RG, Gonen M, Theodoulou M, Covey AM, Brody LA, et al. Radiofrequency ablation in the management of liver metastases from breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 883-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, Livraghi T, Sironi S, Lee FT Jr. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation--intermediate and long-term survival rates. *Radiology* 2009; 253: 861-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. Liver resections in metastatic gastric cancer. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 589-96. [\[CrossRef\]](#)
16. Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2757-64. [\[CrossRef\]](#)
17. Hinshaw JL, Laeseke PF, Winter TC 3rd, Kliewer MA, Fine JP, Lee FT Jr. Radiofrequency ablation of peripheral liver tumors: intraperitoneal 5% dextrose in water decreases postprocedural pain. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(Suppl5): S306-10. [\[CrossRef\]](#)
18. Laeseke PF, Sampson LA, Brace CL, Winter TC 3rd, Fine JP, Lee FT Jr. Unintended thermal injuries from radiofrequency ablation: protection with 5% dextrose in water. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(Suppl5): S249-54. [\[CrossRef\]](#)
19. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226: 441-51. [\[CrossRef\]](#)