



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

**KOLOREKTAL KANSERİN KARACİĞER
METASTAZLARINDA HASTALIKLI VE
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM ANALİZİ VE
BUNLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

Dr. Muhammed Tahir Akça

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

**KOLOREKTAL KANSERİN KARACİĞER
METASTAZLARINDA HASTALIKLI VE
HASTALIKSIZ SAĞ KALIM ANALİZİ VE
BUNLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

Dr. Muhammed Tahir Akça

Tez Danışmanı: Op. Dr. Metin Tilki

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Hayatın her alanında kendisini örnek aldığım, iyi bir cerrah olmanın ötesinde emek, merhamet, fedakârlık, tevazu ve cömertlik gibi kavramları bizlere yaşantısıyla çok güzel bir şekilde öğreten, kendisiyle her zaman gurur duyduğum, en değerli hocam olan çok kıymetli babam Op. Dr. Süleyman AKÇA' ya,

Bu süreçte ve her zaman desteğini, yardımını esirgemeyen; kendisinden çok fazla şey öğrendiğim güzel insan, abim, hocam, tez danışmanım sevgili Op. Dr. Metin TILKI' ye,

Uzmanlık eğitimim süresince emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen, haklarını ödeyemeyeceğim başta klinik hocalarım Op. Dr. Mehmet TALU, Prof. Dr. Meryem Günay GÜRLEYİK ve Doç. Dr. Mehmet Ali UZUN' a, değerli abilerim ve ablalarım olan Doç. Dr. Aysun ŞİMŞEK, Doç. Dr. Ali AKTEKİN, Op. Dr. Doğan ERDOĞAN, Op. Dr. İsmail Ege SUBAŞI, Op. Dr. Sevcan ALKAN KAYAOĞLU, Doç. Dr. V. Melih KARA, Op. Dr. Ali SÜRMELOĞLU, Op. Dr. Gülten ÇİÇEK OKUYAN, Op. Dr. Hakan ÖZDEMİR, Op. Dr. Zehra ÜNAL ÖZDEMİR, Doç. Dr. Münire KAYAHAN, Doç. Dr. Erkan ÖZKAN, Doç. Dr. Oğuzhan SUNAMAK, Doç. Dr. Hacı Hasan ABUOĞLU, Doç. Dr. CebraİL AKYÜZ, Op. Dr. Emre GÜNAY, Op. Dr. Hakan UZUNOĞLU' na ve asistanlık sürem bir kısmında beraber olabildiğimiz değerli hocalarım Prof. Dr. Osman YÜCEL ve Prof. Dr. Tolga MÜFTÜOĞLU' na, Op. Dr. Rüştü KURT, Doç. Dr. Hacı Mehmet ODABAŞI, Op. Dr. Mehmet ASLAN ve Op. Dr. GülDen ÖZDEN' e,

Zorlu eğitim sürecimizi kolay ve eğlenceli hale getiren, abilerim, ablalarım ve kardeşlerim olan, kendileriyle aynı çatı altında çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız servis ve ameliyathane hemşireleri ile personellerine,

Üzerimdeki büyük emeklerinden dolayı sevgili annem Dt. Sakine AKÇA ve ablalarım Uzm. Dr. Hatice Şeyma AKÇA ile Uzm. Dr. Hanife Merve AKÇA' ya,

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim, daha birlikte yapacak çok işimiz olan, çok kıymetli eşim Dr. Hilal AKÇA' ya,

Çok teşekkür ederim.

Dr. Muhammed Tahir AKÇA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
KARACİĞERİN ANATOMİSİ.....	2
Karaciğerin Vasküler Anatomisi.....	3
Portal venöz anatomi.....	3
Hepatik arteryel anatomi.....	5
Hepatik venöz anatomi.....	6
Biliyer Anatomi.....	6
KOLOREKTAL KANSER.....	8
Kolorektal Kanserde Etyoloji.....	9
Patogenez	10
Kolorektal Kanserlerde Tanı, Evreleme ve Tedavi.....	10
KARACİĞER REZEKSİYONLARI.....	12
Hasta Seçimi Ve Buna Etki Eden Faktörler.....	13
Hasta ile ilgili faktörler	13
Tümör ile ilgili faktörler.....	13
Anatomik ve fonksiyonel faktörler	14
Ekstrahepatik Hastalık	15
Portal Ven Embolizasyonu.....	16
Rekürrenslerde Rezeksiyon.....	16
Cerrahi Yaklaşımlar	16
Metakron metastazlar	16
Senkron metastazlar	17
1.Eş zamanlı rezeksiyon.....	17

2. Klasik (kolorektal- first) yaklaşım	17
3.Ters (liver- first) yaklaşım	18
Cerrahi Teknikler.....	18
Sağ hepatektomi.....	18
Genişletilmiş sağ hepatektomi (Sağ Triseksiyonektomi).....	19
Sağ anterior seksiyonektomi	19
Sağ posterior seksiyonektomi	19
Santral hepatektomi.....	20
Sol hepatektomi.....	20
Sol medial seksiyonektomi	20
Sol lateral seksiyonektomi	21
Rezeksiyon Sonrası Takip.....	21
Rekürrenslerde Rezeksiyon.....	22
LOKAL TÜMÖR ABLASYON YÖNTEMLERİ	
(RADYOFREKANS VEYA MİKRODALGA ABLASYON)	22
Radyofrekans Ablasyon	23
Mikrodalga Ablasyon.....	23
KOLOREKTAL KANSERİN KARACİĞER METASTAZLARININ	
ONKOLOJİK TEDAVİSİ VE KEMOTERAPÖTİKLER.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	54
8. ÖZGEÇMİŞ	64

KISALTMALAR

FCAT	: Federative Committee on Anatomical Terminology
CT	: Computed Tomography
PVE	: Portal Ven Embolizasyonu
IVC	: Inferior Vena Cava
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
FAP	: Familial Adenomatous Polyposis
APC	: Adenomatous Polyposis Coli
MSI	: Mikrosatellit instabilite
MR	: Manyetik Rezonans
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
CEA	: (Carcinoembriyonic Antigen) Karsinoembriyonik Antijen
CUSA	: Cavitron UltraSonic Aspirator
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
MWA	: Mikrodalga ablasyon
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
HCC	: Hepatocellular Carcinoma
ESMO	: European Society for Medical Oncology
TNM	: Tümör Nod Metastaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Demografik özellikler	32
Tablo 2: Kolorektal tümör lokalizasyonu, obstrüksiyonu, T evresi, N evresi, diferansiyasyon dağılımları.....	33
Tablo 3: Karaciğer metastaz özelliklerinin dağılımları.....	34
Tablo 4: Ameliyat özelliklerinin dağılımları.....	35
Tablo 5: Risk faktörleri (Log- rank univariate analiz)	49
Tablo 6: Bağımsız risk faktörleri (Cox multivariate analiz)	49



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Karaciğerin segmental anatomisi ve arteryel, venöz ve biliyer sistem	8
Şekil 2: Genel sağ kalım eğrisi	36
Şekil 3: Hastaliksız sağ kalım eğrisi	36
Şekil 4: Kombine ablasyon hastaliksız sağ kalım eğrisi.....	37
Şekil 5: Metastaz sayısı genel sağ kalım eğrisi	38
Şekil 6: Metastaz sayısı hastaliksız sağ kalım eğrisi	38
Şekil 7: Metastaz çapı genel sağ kalım eğrisi.....	39
Şekil 8: Bilober hastalık genel sağ kalım eğrisi.....	40
Şekil 9: Bilober hastalık hastaliksız sağ kalım eğrisi	40
Şekil 10: CEA düzeyi genel sağ kalım eğrisi	41
Şekil 11: CEA düzeyi hastaliksız sağ kalım eğrisi	41
Şekil 12: CA 19-9 düzeyi genel sağ kalım eğrisi	42
Şekil 13: CA 19-9 düzeyi hastaliksız sağ kalım eğrisi	42
Şekil 14: Lenf nodu tutulumu genel sağ kalım eğrisi	43
Şekil 15: Lenf nodu tutulumu hastaliksız sağ kalım	43
Şekil 16: Diferansiyasyon genel sağ kalım eğrisi	44
Şekil 17: Diferansiyasyon hastaliksız sağ kalım eğrisi	44
Şekil 18: Cerrahi sınır pozitifliği genel sağ kalım eğrisi	45
Şekil 19: Cerrahi sınır pozitifliği hastaliksız sağ kalım eğrisi	45

ÖZET

Amaç: Evreleme açısından da yüksek önemi olan kolorektal kanserin karaciğer metastazlarının cerrahi tedavisi, yapılan çalışmalarda halen güncelliğini korumaktadır. Günümüzde kolorektal kanserin karaciğer metastazlarında cerrahi tedavi, lokal ablatif yöntemler ve anjiyografik kemoembolizasyon yöntemlerinin gelişerek yaygın kullanımı ve bununla birlikte tekniklerde ve hasta yönetiminde kazanılan tecrübeyle birlikte hastaların sağ kalımında çok iyi gelişmeler kaydedilmiştir. Karaciğer metastazlı hastaların % 80'i, metastazların anatomik yerleşimi nedeniyle inoperable kabul edilmektedir. Son zamanlarda bu hasta grubunu operable hale getirmek için çeşitli yöntemler üzerinde çalışılmaktadır. Bunlardan bir tanesi de karaciğer rezeksiyonuna kombine olarak ablasyon eklenmesidir. Güncel bilgilerden yola çıkılarak kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazlı hastalarda cerrahi rezeksiyon ve cerrahi rezeksiyonla birlikte kombine ablasyon uygulanmasının genel ve hastalıksız sağ kalımdaki rolü ve bu sağ kalımlara etki eden risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazı nedeni ile 2004-2019 yılları arasında SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kür amacıyla ameliyat edilen hastaların retrospektif olarak verileri değerlendirildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri, genel ve hastalıksız sağ kalım oranları ile bunlara etki eden risk faktörleri analiz edildi. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS statistics (Version 23) programı kullanıldı.

Bulgular: Toplam 157 hastaya kolorektal kanser karaciğer metastazı nedeniyle ameliyat yapıldı. Perioperatif mortalite 1,9% (3 hasta), majör morbidite 26% olarak bulundu. Hastaların ortalama takip süresi 48,1 aydır. Ortalama sağ kalım süresi 68,6 ay, medyan sağ kalım süresi 49 aydır. 5 yıllık genel sağ kalım % 43,4, 10 yıllık sağ kalım oranı ise %22.7, beş yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %31.9, 10 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı ise %21.0 olarak hesaplandı.

Sonuç: Kolorektal kanserin karaciğer metastazı nedeni ile cerrahi rezeksiyon yapılan hastalardaki 5 yıllık sağ kalım oranları literatür ile uyumlu bulunmuştur. Kombine ablasyon, rezeksiyon için uygun olmayan seçilmiş olguları operable hale getirebilir ve tek evreli ameliyat ile kabul edilebilir sağ kalım avantajı sağlar. Remetastazektominin sağ kalım avantajı ile birlikte kür potansiyeli vardır. Sağ

kalıma etki eden bağımsız risk faktörleri; multimetastatik hastalık, kolorektal primer tümörün lenf nodu pozitifliği, diferansiyasyon, CA 19-9 yüksekliğidir.

Anahtar kelimeler: kolorektal karaciğer metastazı, radyofrekans ablasyon, senkron kolorektal metastaz, metastazektomi



ABSTRACT

Aim: The treatment of liver metastases, which are of high importance in terms of staging, is still up to date. Nowadays, surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer, local ablation methods and angiographic chemoembolization methods have been developed and used widely and with the experience gained in techniques and patient management, very good improvements have been made in the survival of patients. 80% of patients with liver metastasis are considered inoperable due to anatomical location of metastases. Recently, various methods have been studied to make the group of patients operable. One of these is combined ablation in liver resection. Based on current information, we aimed to investigate the role of surgical resection and combined ablation in combination with surgical resection in patients with liver metastases due to colorectal cancer in general and disease-free survival and the risk factors affecting these survival.

Materials(Patients) and Methods: We retrospectively evaluated the data of patients who underwent cure surgery at SBU Istanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital for colorectal cancer due to liver metastasis between 2004-2019. Clinicopathological characteristics, overall and disease-free survival rates and the risk factors affecting them were analyzed. IBM SPSS statistics (Version 23) was used for statistical analysis.

Results: A total of 157 patients underwent surgery for colorectal cancer liver metastasis. Perioperative mortality was 1.9% (3 patients) and major morbidity was 26%. The mean follow-up period was 48.1 months. The mean survival time was 68.6 months. The 5-year overall survival rate was 43.4%, the 10-year survival rate was 22.7%, the five-year disease-free survival rate was 31.9%, and the 10-year disease-free survival rate was 21.0%.

Conclusion: The 5-year survival rates in patients who underwent surgical resection for liver metastasis of colorectal cancer were consistent with the literature. Combined ablation can render selected cases unsuitable for resection and provide an acceptable survival advantage with single-stage surgery. Remetastazectomy has the advantage of survival and cure potential. Independent risk factors affecting survival; multimetastatic disease, colorectal primary tumor lymph node positivity, differentiation, CA 19-9 height.

Keywords: colorectal liver metastasis, radiofrequency ablation, synchronous colorectal metastasis, metastasectomy



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser dünyada 3. sıklıkta görülen kanser türüdür. Kolorektal kanser olgularının yaklaşık yarısında, ilk başvuru esnasında tespit edilen ya da takipte gelişen karaciğer metastazı mevcuttur. Evreleme açısından da yüksek önemi olan karaciğer metastazlarının tedavisi, yapılan çalışmalarda halen güncelliğini korumaktadır. Günümüzde kolorektal kanserin karaciğer metastazlarında cerrahi tedavi, lokal ablatif yöntemler ve anjiyografik kemoembolizasyon yöntemlerinin gelişerek yaygın kullanımı ve bununla birlikte teknikler ve hasta yönetiminde kazanılan tecrübeyle birlikte hastaların sağ kalımında çok iyi gelişmeler kaydedilmiştir. Tedavi yöntemlerinin seçimi ve hasta gruplarına göre avantajlı olarak uygulanması ile ilgili halen tartışmalar devam etmektedir. Güncel bilgilerden yola çıkılarak kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazlı hastalarda cerrahi rezeksiyon ve cerrahi rezeksiyonla birlikte kombine ablasyon uygulanmasının genel ve hastalıksız sağ kalımdaki rolü ve bu sağ kalımlara etki eden risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2004-2019 yılları arasında kolorektal kanserin karaciğer metastazı nedeniyle ameliyat edilen hastaların genel ve hastalıksız sağ kalım oranları ile istatistik verileri ışığında risk faktörleri değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

KARACİĞERİN ANATOMİSİ

Karaciğer metastazı tespit edilen kolorektal kanserli hastaların cerrahiye uygunluğunun değerlendirilmesi için, karaciğer anatomisinin iyi bilinmesi ve buna göre cerrahi planlaması yapmak son derece önemlidir. Dual kan akımına sahip tek parankimatöz organ karaciğerdir ve kanlanmasının %75 i portal venle sağlanırken, %25 i de hepatik arterden sağlanmaktadır. Hepatik venler ise karaciğerin venöz drenajından sorumludur. Karaciğerin segmental anatomisinin tarifi ile ilgili çalışmalar, 1898'de ilk defa fonksiyonel anatomi kavramını ortaya atan Cantlie'den günümüze dek süregelmiştir. 1957 senesinde Goldsmith ve Woodburne tarafından hepatik venöz dağılıma göre sağ lob; sağ hepatik ven tarafından posterior ve anterior segmentlere, sol lob ise sol hepatik ven tarafından medial ve lateral segmentlere ayrılmıştır (1). Fransız cerrah Couinaud tarafından da aynı sene, karaciğerin kendi vasküler ve biliyer drenajına sahip bağımsız fonksiyonel segmentlerden oluştuğu ilk defa öne sürülmüş ve karaciğer 8 segmente ayrılmıştır (2). Couinaud tarafından yapılan tanımlama, ameliyat yapan cerrah için en eksiksiz, kesin ve kullanışlı olan tanımlamadır (3) ve bu nedenle de günümüzde hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Couinaud, kaudat lobu segment I kabul ederek ve buradan başlayarak karaciğeri saat yönünde 8 segmente bölerek numaralandırmıştır. Bilindiği gibi karaciğer, safra kesesi yatağından Vena Cava İnfiora uzanan, 'Cantlie çizgisi' denilen hayali planla sağ ve sol loba ayrılmaktadır. Couinaud sınıflamasına göre sol lob II, III ve IV. segmentlerden, sağ lob ise V, VI, VII ve VIII. segmentlerden oluşmaktadır. Segment I olarak adlandırılan Kaudat lob ise karaciğerin posteroinferiorunda, sağ ve sol lob arasında ayrı bir lob olarak izlenmektedir. Segment II ve III sol lob lateral segmenti oluştururken, segment IV sol lob medial segmenti oluşturur. Segment V ve VIII sağ lob anterior segmenti oluştururken, segment VI ve VII de sağ lob posterior segmenti oluşturur. Bu dört alt bölüm Goldsmith ve Woodburne (1957) tanımında segmentler olarak adlandırılır, ancak Couinaud'un terminolojisinde (1957), sektörler olarak adlandırılır (4). Karaciğer sol lob medial segment (segment IV), aslında fonksiyonel açıdan sol loba ait olmakla birlikte, ventral yüzden bakıldığında karaciğerin sağında yer almaktadır. Ayrıca segment IV kendi içinde segment IVa ve IVb olarak ikiye

ayrılır. IVb, daha inferiorda yer alan ve safra kesesi yatağına bitişik olan bölümdür. Bismuth tarafından 1982 senesinde karaciğerin segmental anatomisi, Couinaud sınıflaması esas alınarak yeniden gözden geçirildi. Couinaud sınıflamasından farklı şekilde Segment IV, IVa(superior) ve IVb(inferior) olarak iki kısım şeklinde tanımlandı (5). Bu ayrımın yapılabilmesi için ayrı portal venöz dallanmaya sahip olgular mevcut olmakla birlikte, bazı bireylerde radyolojik olarak bu ayrımın yapılabilmesi mümkün değildir (6). 1998 senesinde FCAT (Federative Committee on Anatomical Terminology); ortak terminolojiyi sağlamak açısından Couinaud sınıflamasının kullanılmasını önermiştir (7). Çeşitli lob ve segment anomalileri ile varyasyonlar tarif edilse de karaciğerde bunların görülme sıklığı oldukça azdır.

Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Daha önce de belirtildiği gibi karaciğerin dual(portal ven %75, hepatik arter %25) beslenme özelliği, karaciğer enfarktlarının çok nadir görülmesinin nedenidir (8). Karaciğerin damarlanmasının preoperatif olarak radyolojik değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 150.000 yeni kolorektal kanser vakası tanı almakta olup, hastaların çoğunda(yaklaşık %60'ı) hayatları boyunca karaciğer metastazı gelişecektir. Bu nedenle karaciğerde en sık görülen tümör metastatik kolorektal kanserdir (9). Bu nedenle preoperatif radyolojik değerlendirmeye günümüzde en sık ihtiyaç duyulan alan metastazlar nedeniyle yapılacak olan karaciğer rezeksiyonudur. Rezeksiyon sonrası geride kalacak olan sağlam karaciğer dokusunun hacminin değerlendirilmesine olanak sağlaması ve rezeksiyon sonrasında yeterli damarlanma ve safra drenajın sağlanabileceğinden de emin olunması açısından preoperatif radyolojik değerlendirme son derece önemlidir. Preoperatif olarak karaciğerin vasküler anatomisinin radyolojik değerlendirmesinin kesinlikle gerekli olduğu bir diğer konu da, karaciğer transplantasyonudur.

Portal venöz anatomi

Inferior ve superior mezenterik venler portal veni oluşturmak için splenik ven ile birleşir ve ortak olarak tüm prehepatik splanknik vasküler yataktan (alt özofagustan rektuma kadar olan intestinal kanal ile dalak ve pankreastan) venöz çıkışı toplarlar (10). Üç büyük venin birleşmesiyle oluşan portal ven; hepatoduodenal ligamentte koledok ve hepatik arterin arkasında yer alarak, porta hepatisinde sağ ve sol olmak üzere ana dallarına ayrılır. Sağ ana portal ven, anterior ve posterior dallarını

verir. Anterior dal; sağ anterior segmenti (segment V ve VIII), posterior dal ise sağ posterior segmenti (segment VI ve VII) besler. Sol ana portal ven, yatay seyirli olarak ligamentum teresin medialinde yer almaktadır. Ana gövdesi sol lateral segmenti(segment II ve III) beslerken, süperior ve/veya inferior dalları sol lob medial segmenti(segment IV) besler. Segment I (kaudat lob) ise sağ ve sol ana portal venlerin her ikisinden de gelen dallarla beslenebilir. Bu şekilde tarif edilen anatomik yapı tip 1 olarak sınıflandırılmıştır ve diğer tüm farklılıklar varyasyon olarak kabul edilmiştir. İnsanların % 20-35 inde portal ven trifurkasyonu ya da sağ anterior lobun kanlanmasını sağlayan, sol portal venden çıkan aberan dalın olduğu aberan portal venöz anatomi görülebilir (11). 967 hasta üzerinde, trifazik multidedektör CT görüntüleriyle retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, olguların 773'ünde (% 79.94) normal anatomi (Tip I) görülmüştür. Trifurkasyon (Tip II) anomalisi olguların 66'sında (% 6.83) görüldü. Olguların 48'inde (% 4.96) ana portal venin ilk dalı olarak sağ posterior ven (Tip III) anomali olarak saptanmıştır (12). Sağ anterior portal ven, sağ posterior portal ven ve sol ana portal venin aynı trunkustan köken almasına portal ven trifurkasyonu adı verilir ve bu varyasyon cerrahi işlemler için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Portal venöz sisteme ait olası varyasyonların preoperatif radyolojik değerlendirmede saptanması operasyon planı ve güvenliği açısından önem taşır. Ana portal vende rastlanan varyasyonların dışında, tek başına sağ ana portal venin dallanmasında da önemli varyasyonlar bulunmaktadır ve bunlar Takayashu sınıflaması adı altında sınıflandırılır (13). Bu varyasyonlar, özellikle sirotik hastalarda olduğu gibi kısıtlı rezeksiyon düşünülen olgular dışında rutin cerrahi açısından fazla önem arz etmez. Karaciğer majör rezeksiyonu yapılacak ve kalan karaciğer dokusunun küçük olacağı beklenen olgularda majör cerrahi riskini azaltmak için Portal ven embolizasyonu (PVE) kullanılır (14). PVE, embolize edilmemiş bölümlerin hipertrofisini başlatmak amacıyla portal kan akışını, ameliyat sonrası kalacak karaciğer dokularına yönlendirir ve ameliyat öncesinde, kalacak olan karaciğer dokusunun fonksiyonel rezervini iyileştirdiği gösterilmiştir. Uygun şekilde seçilmiş hastalarda, PVE'nin ayrıca perioperatif morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir ve kalan karaciğer dokusunun yeterli olmayacağı düşünülerek rezeksiyon için uygun görülmeyen hastalar için güvenli, potansiyel olarak küratif hepatektomi yapılmasına olanak sağlar (15). İşlem genellikle rezeksiyondan 4-6 hafta öncesinde

gerçekleştirilir ve portal venöz sistemdeki olası varyasyonlar yaklaşımları oldukça değiştirmektedir (16).

Hepatik arteryel anatomi

Hepatik arter normalde karaciğere total kan akımının %25 ini sağlar. Ancak arteryel dolaşımın yüksek oksijenizasyonu nedeniyle karaciğer oksijen gereksiniminin %30-%50 sinden sorumludur (17). Abdominal aortanın ana dallarından olan çölyak trunkus; ortak hepatik arter, splenik arter ve sol gastrik arter dallarına ayrılır. Ortak hepatik arter, sağ gastrik arter dalını ve gastroduodenal arter dalını verdikten sonra proper hepatik arter adını alır. Proper hepatik arter, sağ ve sol ana dallara porta hepatisinden itibaren ayrıldıktan sonra daha distale doğru da segmental dallarını verir. Sol hepatik arter segment II, III ve IV ün beslenmesini sağlamak amacıyla umbilikal fissüre doğru vertikal olarak seyreder. Aynı zamanda genellikle orta hepatik arter dalını verir ve bu arter segment 4 ün beslenmesi için umbilikal fissürün sağ tarafına doğru ilerler. Sağ hepatik arter ise ana safra kanalının posterioruna doğru ilerler ve Calot üçgenine girer (18). Portal ven anatomisinin aksine hepatik arter anatomisi çok fazla sıklıkta varyasyon gösterir. Hepatik arter varyasyonları ilk defa 1966 senesinde Michels tarafından sınıflandırılmıştır. Karaciğerde herhangi bir segment, hepatik arterden gelen segmental dallar dışında, başka bir arterden daha besleniyorsa, aksesuar hepatik arterden bahsedilir. Karaciğerde herhangi bir segment ya da segmentler, hepatik arter dallarından beslenmiyor ve kanını sadece aberran bir arter aracılığıyla alıyorsa, replase hepatik arterden bahsedilir. Replase ve aksesuar hepatik arterler, oldukça sık karşılaşılan varyasyonlar olup, Michels tarafından yapılan sınıflandırılmada yerini almıştır (19). Karaciğer transplantasyonu hazırlığı sırasında hepatik arteryel anatomi ve muhtemel varyasyonların ortaya konması hayati önem taşımaktadır. Tespit edilen varyasyonun alıcıya mı yoksa vericiye mi ait olduğu, ameliyatta uygulanacak strateji açısından yüksek öneme sahiptir (20). Transplantasyon cerrahisinin aksine, karaciğerde tümör rezeksiyonlarında, arteryel varyantların değerlendirilmesinin çok kompleks olmasına gerek yoktur. Dikkat edilmesi gereken husus, tümörü negatif cerrahi sınırlar elde edilebilecek şekilde, arteryel yaralanmalardan kaçınarak rezeke edebilmektir.

Hepatik Venöz Anatomi

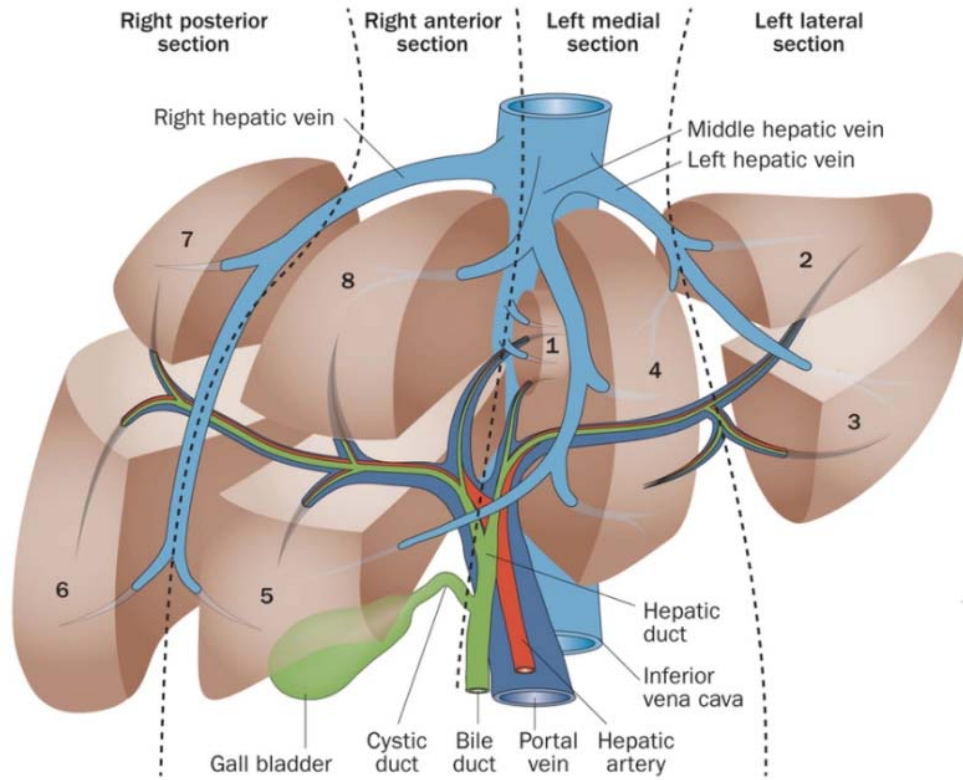
Klasik olarak hepatic venöz anatomi, İVC 'ye akan 3 ana ven ile karakterizedir. Bunlar sol hepatic ven, orta hepatic ven ve sağ hepatic vendir. Sol hepatic ven, segment II ve III ün venöz drenajını sağlarken, orta hepatic ven segment IV, V ve VIII in, sağ hepatic ven de segment V, VI, VII nin venöz drenajını sağlar. Orta hepatic ven ile sol hepatic ven nüfusun yüzde 60'ında ortak bir trunkus oluşturmak üzere birleşir ve bu şekilde İVC' ye açılır (21). Segment I(kaudat lob) in İVC' ye drenajı, diğer segmentlerin hepatic venöz drenajlarından bağımsız olarak direkttir. Hepatic venöz sistemde, portal venöz, hepatic arteryel ve bilier sistemde bulunmayan, segmentler arasındaki yaygın intrahepatik bağlantıların varlığı nedeniyle ameliyatlarda majör hepatic venler dışında venlerin farkında olunmadan kesilmesi ya da bağlanması sıklıkla olumsuz sonuçlara yol açmaz (6). Hepatic venöz anomalilerin preoperatif olarak ortaya konulması, tıpkı hepatic arter anomalilerinde olduğu gibi transplantasyon cerrahisinde operasyon planı için önemlidir. Orta hepatic venin seyri, Cantlie hattını belirlemesi açısından önemlidir ve buna ek olarak orta hepatic vene drene olan segment V ve VIII den gelebilecek venöz dalların da ortaya konulması, ameliyat sonrası gelişebilecek konjesyon, nekroz ve atrofiyi önlemek açısından önem teşkil eder (22). Karaciğer sağ lobundan getirdiği kanın İVC' ye direkt şekilde drenajını sağlayan aksesuar inferior sağ hepatic ven de sıklıkla görülebilen ve transplantasyon cerrahisinde önemli bir varyasyondur (23). Tümör rezeksiyonları öncesinde de venöz anatominin değerlendirilmesinin temel amacı, cerrahi sınırların negatif olmasını sağlayabilecek şekilde tümör rezeksiyonunu yapmak ve bunu gerçekleştirirken de konjesyona neden olabilecek venöz damarsal yapıların yaralanmasını önlemektir. Örneğin, karaciğerin sağ lobunda yerleşimli bir tümöre rezeksiyon planlanıyorsa, aksesuar inferior hepatic venlerde dikkatli olunmalıdır. Böylelikle postoperatif süreçte segment V ya da VI da oluşabilecek konjesyona bağlı iskemi önlenebilecektir (21).

Biliyer Anatomi

Sağ lobun 4 farklı bölgesinden kaynaklanan anterosüperior, anteroinferior, posterosuperior ve posteroinferior dallar birleşerek önce anterior ve superior segment kanallarını, bu kanallar da birleşerek sağ hepatic kanalı oluştururlar. Sol lob segmentlerinden gelen dallar da birleşerek sol hepatic kanalı oluştururlar (24). Sağ

ve sol hepatik kanalların birleşmesiyle de ana safra kanalı oluşur. Segment I (kaudat lob) in sağ ve sol ana safra kanalları aracılığıyla kendi safra yolu drenajı vardır. Ancak toplumun %15 ine kadar sadece sol hepatik kanal sistemi yoluyla, %5 inde de sadece sağ hepatik kanal yoluyla safra drenajı sağlanır (25). Sistik kanal, sıklıkla lateral kenarından ana safra kanalı ile birleşir. Ana safra kanalı, sistik kanalla birleştikten sonra “koledok” şeklinde isimlendirilir. Koledok, vena portanın anteriorunda ve hepatik arterin lateralinde bulunarak hepatoduodenal ligamentin içerisinde yerini alır. Koledok, ana pankreatik kanal ile birleştikten sonra duodenumun 2. kıtasına açılır. Olguların bir kısmında da ana pankreatik kanal ve koledok birleşmeden ayrı şekilde duodenuma açılırlar. Biliyer anatomide de oldukça sık şekilde varyasyonlara rastlanır. Healey ve Schroy, 1953 senesinde intrahepatik duktal sistemin başlıca varyasyonlarını tanımlamışlardır. Bu tanımlamada segment II, III, ve VII nin drenajına ait varyasyon yoktur (26). Herhangi bir hepatobiliyer cerrahi uygulamasında normal anatomiye ek olarak tanımlanmış sık varyasyonların tüm bilgisine sahip olmak gerekir. Tarif edilen sağ ve sol ana hepatik kanalların normal birleşimi, olguların %72 sinde rapor edilmiştir (26). Bireylerin %12 sinde sağ anterior ve sağ posterior kanallar ile sol hepatik kanalın trifurkasyonu tespit edilmiştir ve bir segmental safra kanalının direkt olarak ana safra kanalına açılması %20 olguda tespit edilmiştir. Bunların %16 sında sağ anterior segmental , %4 ünde sağ posterior segmental dalın bu şekilde direkt açıldığı görülmüştür (4). Choi ve ark., intraoperatif kolanjiyografi yardımıyla intrahepatik safra yolları varyasyonlarını 6 grupta ele almışlardır. Biliyer trifurkasyon ve sol ana hepatik kanala drene olan sağ posterior hepatik kanal en sık rastlanan varyasyonlar olarak dikkati çekmektedir (27). Her iki varyasyon da karaciğer transplantasyon cerrahisinde özellikle çok önem arz etmektedir. Karaciğer operasyonları sonrası karşılaşılan safra kaçağı ya da hepatik kanal striktürleri gibi komplikasyonların büyük bir bölümünde biliyer sistem varyasyonları rol oynar. MR-kolanjiyografi ya da BT-kolanjiyografi ile operasyon öncesi radyolojik değerlendirme yapılan vakalarda, bu varyasyonların yol açabileceği komplikasyonların yüksek ölçüde engellenebileceği ortaya konmuştur (28). İntrahepatik safra yollarının görüntülenmesinde, günlük pratikte, radyasyon maruziyetinden korunmak amacıyla ilk tercih olarak MR-kolanjiyografi kullanılmaktadır. Ancak kolanjiyografik kontrast maddenin intravenöz olarak

uygulanması sonrası yapılacak BT-kolanjiyografinin, safra yolları anatomisini sergilemede MR-kolanjiyografiden daha üst düzeyde olduğu da belirtilmektedir (29). Bazı durumlarda safra yolu vasıtasıyla atılımı gerçekleştiren hepatosit spesifik ajanlar da MR görüntülemesinde yardımcı olarak kullanılmaktadır. Safra yolları ile ilişkili komplikasyonların, karaciğerde tümör rezeksiyonu yapılan vakalarda da morbiditeye önemli katkısı mevcuttur. Cerrahi tekniklerde kaydedilen ilerlemeler olsa da, başta safra kaçağı olmak üzere tümör rezeksiyonu yapılan vakalarda izlenen safra yolları komplikasyonlarında anlamlı düşüş görülmemektedir. Özellikle genişletilmiş rezeksiyon planlanan vakalarda, muhtemel safra yolları varyasyonlarının operasyon öncesi radyolojik olarak değerlendirilmesi büyük önem taşır (30).



Şekil 1: Karaciğerin segmental anatomisi ve arteriyel, venöz ve biliyer sistem

KOLOREKTAL KANSER

Kolorektal kanser, ABD, Avrupa ve diğer batılı ülkelerde kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Dünya Sağlık örgütü (WHO) nün GLOBOCAN veri tabanına göre küresel çapta kolorektal kanser,

erkeklerde 3. sıklıkta, kadınlarda ise 2. sıklıkta görülen teşhis edilmiş kanser tipidir. 2018 yılında 1,8 milyon yeni vaka tespit edilmiş ve yaklaşık olarak 861000 ölüme yol açmıştır. Sağ kalımın tümörün evresiyle doğrudan ilişkili olduğu ortaya konulmuş ve karaciğer metastazının mevcut olup olmamasının evreleme kriterleri içerisinde en önemlilerden biri olduğu tespit edilmiştir (31). Hastaların yaklaşık yarısında, hastalık seyri sırasında karaciğer metastazının geliştiği tespit edilmiştir. Başvuran hastaların %20 sinde başvuru esnasında metastatik hastalık olduğu saptanmıştır (32). Kolorektal kanserle ilişkili tipik semptom ve bulgular; hematokezya veya melena, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/veya barsak alışkanlıklarında değişiklikleri içerir (33-36).

Son yıllarda gün geçtikçe gelişerek daha da efektif hale gelen lokorejyonel tedaviler ile sistemik kemoterapi rejimleri ve daha agresif cerrahi uygulamalarıyla kolorektal kanser hastalarının sağ kalımında artma görülmüştür. Yaygın metastatik kolorektal kanserlerde bu tedavi protokollerini uyguladığımızda 3 yıllık sağ kalımın %75 lere kadar ulaştığı bildirilmektedir (37).

Kolorektal kanserin metastazları, hematogen, lenfatik, peritoneal yayılım ve direk invazyon şeklinde olabilmektedir. Kolonun venöz drenajı, portal venöz sistem vasıtasıyla gerçekleştiğinden dolayı sıklıkla ilk uzak metastazlar karaciğerde görülür. Bunu akciğerler takip eder. Diğer kolon segmentlerinden farklı olarak rektum distalinin venöz dönüşü caval sistemle, inferior rektal arterler vasıtasıyla iştiraklı olduğu için bu bölgenin tümörlerinde direkt olarak akciğere de metastaz olabilmektedir.

Kolorektal Kanserde Etiyoloji

Yaş, kolorektal kanser için önemli bir risk faktörüdür, insidans 50 yaşından sonra giderek artar. 50 yaş üzeri olanlar, olguların %90'ından daha fazlasını oluşturur. Asemptomatik bireylerde tarama programlarının 50 yaşında başlatılmasının da temel nedeni budur (38,39). Kolorektal kanser daha genç yaşlarda da görülebileceğinden semptomatik hastalarda ileri araştırmaların gerekebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Kolorektal kanserlerin %80'i sporadik olarak gelişirken %20'sinde bilinen ailesel kolorektal kanser vardır. Ailesel sendromlardan şüphelenilen tüm hastalara genetik konsültasyon yapılmalıdır (38).

Diyetle ilgili öncelikle yağdan zengin posadan fakir diyetle beslenme olmak üzere, alkol kullanımı gibi faktörlerin kolorektal kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir (40).

Bunların dışında inflamatuvar barsak hastalığı, erkek cinsiyet, sigara kullanımı gibi faktörler de etyoloji de risk faktörü olarak rol oynar.

Ülseratif kolit hastalarında kolorektal kanser gelişme riski, hastalığın süresiyle ilişkili olarak artar. 30 yılda %35, 40 yılda %65 kolorektal kanser gelişme riski vardır (41). Crohn hastalığında da hastalık süresiyle ilişkili olarak kanser riski artmaktadır.

Kolorektal kanser yatkınlığının bazı genetik sendromlarda da olduğu bilinmektedir. En sık rastlanılanlardan bir tanesi herediter non-poliposis kolorektal kanser (Lynch Sendromu)'dir. Bunlar kolorektal kanserli hastalarda sadece %2'lik bir paya sahiptir. Etiyolojide öne çıkan diğer sendromlar; famiyal adenomatosis poliposis sendromu ve Gardner sendromudur. Gardner ve FAP sendromlu hastaların hemen hemen tümünde kanser geliştiği bilinmektedir. Bu gruptaki hastalar da tüm kolorektal kanserli hastalarda sadece %1 lik bir paya sahiptir (42,43).

Kolorektal kanserler çok nadir olarak adenom zemini olmadan normal mukozadan gelişebilir. Bununla birlikte çok büyük bir bölümü (>%90) önceden gelişmiş olan adenomlardan köken alır (44).

Patogenez

Kolorektal kanserlerin gelişiminde genetik defektlerin ve moleküler anormalliklerin rolü vardır. Mutasyonlar onkogenlerin aktivasyonu (K-ras) veya tümör süpressör genlerin (APC, DCC, p53) inaktivasyonu ile sonuçlanabilir. Kolorektal kanserlerin adenomatöz poliplerden bu mutasyonların etkisi ile geliştiği düşünülür ve buna 'adenom-karsinom sekansı' adı verilir. Sporadik kolon kanserlerinin %80 inde APC geninde mutasyon vardır (45).

Kolorektal kanserde rol oynayan tanımlanmış genetik yollar; heterozigozitenin kaybı yolağı (LOH), mikrosatellit instabilite yolağı (MSI), CpG Ada metilasyon (CIMP) yolağıdır (46).

Kolorektal Kanserlerde Tanı, Evreleme ve Tedavi

Kolorektal kanser tanısında kolonoskopi altın standarttır. Tüm kolon segmentlerinin izlenmesiyle metakron polipler veya kanserlerin tanısına olanak

sağlarken, biyopsiyle de kanserin doğrulanmasını izin verir. Senkron tümörlerin insidansı yaklaşık %3 tür (47).

Bilgisayarlı tomografi, karaciğer metastazı taraması ve evreleme amacı ile en sık kullanılan tetkiklerdendir. İntravenöz, oral ve rektal kontrast uygulamalar daha küçük kitlelerin tanınmasına ek olarak, yayılımın daha doğru yapılabilmesine de olanak sağlar. Anorektal kitlelerde ise lokal evrelendirmede, intravenöz kontrastlı MR tetkiki ile, BT den daha doğru sonuçlar elde edilmiştir (48-50).

Karaciğer metastazlarının saptanmasında, özellikle yağlı karaciğere sahip hastalarda, MR' nin daha başarılı olması, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bununla birlikte yeni 3 fazlı tomografi cihazlarıyla elde edilen görüntülerde de kolorektal kanserlere bağlı gelişen karaciğer metastazları başarıyla ortaya konulabilmektedir (51).

Preoperatif değerlendirme sırasında Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) in, konvansiyonel tomografiye bariz üstünlüğü olmasa da (52,53), Karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi artmakta olan fakat diğer görüntüleme teknikleriyle ortaya konulamayan gizli lezyonların tayin edilmesinde başarılı olduğu görülmüştür (54-57).

Karaciğer metastazı tespit edilen olgularda PET ile görüntülemenin kemoterapi öncesi yapılması, ekstrahepatik metastaz tayininde daha avantajlı olabilir. Çünkü, yeni uygulanmış bir kemoterapi sonrası tümör metabolizması da azalacağı için PET' in lezyonları tespit etmedeki etkinliği de azalacaktır. Nitekim yapılan bir araştırmada kemoterapi alımını takiben 4 haftalık süre içerisinde yapılan PET görüntülemenin %87 oranla yanlış negatif sonuç verdiği tespit edilmiştir (58).

Konvansiyonel görüntülemelere ek olarak PET-BT ile görüntüleme yapılması, hastaların üçte birinde tedavi stratejisinin değişmesine yol açmıştır (59) ve hastaların yaklaşık %37 sinde gereksiz laparotomiye engel olmuştur (60).

Kolorektal kanserlerin tedavisinde primer yaklaşım cerrahi rezeksiyondur ve hastaların yarısında kür elde edilebilmektedir. Cerrahi yaklaşım, barsağın tutulmuş olan segmentiyle birlikte, vasküler ve lenfatik damarlar ile birlikte lenf nodlarını da içeren mezo ile beraber rezeksiyondur.

Swanson ve arkadaşlarının çalışmasında (61), 35.787 vaka prospektif olarak incelenmiş ve T3N0 olgularda, çıkarılan lenf nodu sayısı 1-2 adet olan hastalarda 5

yıllık sağ kalımın daha düşük olduğu gözlenmiş ve 25'den fazla lenf nodu disseke edilen hastalarda ise %86'lara ulaşan 5 yıllık sağ kalım tespit edilmiştir. Bu çalışma neticesinde de kolon rezeksiyonlarında en az 13 adet lenf nodu disseke edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

West ve arkadaşları ile Le Voyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da çıkarılan lenf nodu sayısının artmasının sağ kalıma olumlu katkı sağladığı görülmüştür (62,63).

Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarının cerrahi tedavisi sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları, son 20 yılda, geçmişe göre neredeyse iki katına ulaşmıştır. Bu nedenle karaciğer metastazı tespit edilen kolorektal kanserlerde operasyon uygunluğu açısından iyi bir preoperatif radyolojik değerlendirme ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi çok önemlidir.

KARACİĞER REZEKSİYONLARI

Rezektabilité

Bilindiği gibi kolorektal kanserlerde sağ kalım, hastalığın evresi ile direkt ilişkilidir. Bu sebepten kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarının yönetimi, sağ kalımda özellikle önemli duruma gelmektedir (64).

Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarının cerrahi tedavisinin sağ kalım oranlarını arttırdığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Fong ve arkadaşları ile Choiti ve arkadaşlarının çalışmalarına göre 5 yıllık sağ kalım oranları % 40'a yaklaşmakta ve ortanca sağ kalım 40 ayı geçmektedir (65,66). Bu sonuçlar, Foster tarafından 1978 senesinde yapılan ve karaciğer rezeksiyonu sonrası 5 yıllık sağ kalımın % 20 olarak rapor edildiği çalışmaya göre bu konuda anlamlı bir gelişme kaydedildiğini ortaya koymuştur (67). Birçok çalışma tarafından bildirilen olumlu verilere dayanarak, karaciğer rezeksiyonu, kolorektal kanserlerin metastazları için standart tedavi haline gelmiştir.

Yakın zamanda yapılan birçok vaka serilerinde de, rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağ kalım oranlarının %24 ile %58 arasında değiştiği, ortalama %40 olduğu görülmüştür ve cerrahi sonrası mortalite oranlarının genellikle % 5 in altında olduğu tespit edilmiştir (68-72).

Neoadjuvan tedavi sonrası rezektabel hale getirilen tümörün R0 rezeksiyonu sonrası elde edilen sağ kalım ile neoadjuvan tedavisiz direkt olarak cerrahi yapılan hastalardaki sağ kalım arasında anlamlı fark olmadığı ortaya konulmuştur (73).

Karaciğer metastazına ek olarak, akciğer ya da peritoneal hastalık (senkron uzak metastazlar) olması durumunda 'Elias'ın 5'ler kuralı' uygulanabilir. Cerrahi ile R0 temiz cerrahi sınır elde edilebilecek 5 veya daha az yerde lezyonu olan olgularda cerrahi denenmeli, ancak mortalite ve morbiditenin daha yüksek olacağı akılda tutulmalıdır. Öte yandan bu amaçla laparotomi yapılan vakaların %30'unda tam rezeksiyon yapılamayacağı saptanarak, laparotomi sonrası herhangi bir cerrahi işlem yapılamamaktadır (74).

Hasta seçimi ve buna etki eden faktörler: Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında cerrahi için uygun hasta seçimi, en iyi perioperatif ve uzun dönem onkolojik sonuçlar açısından anahtar rol oynar. Uygun hasta seçiminde; hasta ile ilgili faktörler, tümör ile ilgili faktörler ve anatomik-fizyolojik faktörler mevcuttur. Bütün hastalar, operasyon öncesinde cerrah, radyoloji uzmanı, medikal onkolog, patolog ve anestezi uzmanı tarafından multidisipliner bir şekilde değerlendirilmelidir

Hasta ile ilgili faktörler: Karaciğer rezeksiyonu, hastalarda önemli bir fizyolojik strese neden olur. Bununla birlikte önemli medikal ko-morbiditeleri olan hastalarda, karaciğer metastazları rezeke edilebilir bile olsa, perioperatif riskler ameliyata engel olabilir. Bu ko-morbiditeler; ileri yaş, altta yatan karaciğer hastalığı, ileri kardiyopulmoner hastalık gibi örneklendirilebilir.

Tümör ile ilgili faktörler: Tümör biyolojisi, rekürrens ve sağ kalıma etki eden en önemli faktörlerden biridir. Rezeksiyon sonrası rekürrens riskini belirlemek, cerrahi tedaviye uygun olup olmamasına rehberlik etmek ve hastaların neoadjuvan kemoterapiden fayda görüp göremeyeceğinin belirlenmesi amacıyla klinikopatolojik özelliklere dayalı prognostik araçlar ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir (65,71,75,76). Ne yazık ki, bu skorlama sistemlerinin hiçbiri, 5 yılın ötesinde hastalığa özgü sağ kalımı belirleyememektedir. Klinik pratikte bunlar, sıklıkla sonuçları tartışmada ve hastaların tedavi planlaması yapılırken karar vermede kullanılır (77).

Fong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hastaların hangi kriterlerle ilişkili olarak nüks olduğu araştırılmış ve sonuç olarak birtakım yüksek riskli

durumlar ortaya konulmuştur. Kolon tümöründe lenf nodu pozitifliği, hastaliksız sağ kalımın 12 aydan az sürmesi, tümör büyüklüğünün 5 cm'den fazla olması, 1den fazla tümör olması ve CEA seviyesinin 200 üzerinde olması, ayrı ayrı birer puan olacak şekilde incelenmiş ve 5 puan alan hastalarda 5 yıllık sağ kalımın belirgin şekilde düşüşü tespit edilmiştir (65).

Primer kolon kanserinin embriyogenik orijini de karaciğer metastazı geliştiren hastalarda prognozu etkiler. Karaciğer metastazlarında, primer tümörü sağ kolon yerleşimli olanlarda (midgut orijinli), sol ve sigmoid kolon yerleşimli (hindgut orijinli) olanlara göre kemoterapiye kötü patolojik cevap ve rezeksiyon sonrası kötü sağ kalım ile tespit edilmiştir. Bu etki RAS mutasyonundan bağımsızdır (78).

Anatomik ve fonksiyonel faktörler: Günümüzde kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarının rezektabilitesine basit bir şekilde, tümörün tamamıyla rezeke edilebiliyor olması ve rezeksiyon sonrası yeterli karaciğer dokusunun kalması şeklinde bakılmaktadır (79).

Tümör nedeniyle cerrahi planlanan karaciğerin anatomik ve fonksiyonel değerlendirilmesi, Amerikan Hepatopancreato-biliary association, Society of Surgery of Alimentary Tract ve Society of Surgical Oncology tarafından 2006 yılında konsensüs sağlanarak ortaya konulmuştur (80). Buna göre;

-Kolorektal kanser karaciğer metastazları nedeniyle rezeksiyon planlanan hastalarda pozitif cerrahi sınır; yüksek lokal nüks ve daha kötü sağ kalım ile ilişkilidir. Bu nedenle mümkünse kaçınılmalıdır.

-Karaciğer rezeksiyonu sırasında 1 cm üzerinde cerrahi sınırdan kalmak hedef olmalıdır ancak beklenen sınır 1 cm altında olacaksa dahi bu rezeksiyondan kaçınmayı gerektirmez.

-Hepatik kolorektal metastazların rezektabilitesi değerlendirilirken, negatif cerrahi sınırla R0 rezeksiyon elde edilebilirliği üzerine yoğunlaşılmalıdır.

-Karaciğer rezeksiyonunun uygulanabilirliği aynı zamanda, rezeksiyon sonrası beklenen karaciğer dokusu ile ilişkili 3 kritere bağlıdır. Bunlar; komşu 2 segmentin korunabilmesi, yeterli vasküler inflow ve outflow ile biliyer drenajın korunması, kalan karaciğer dokusunun yeterliliğinin korunabilmesi (sağlıklı karaciğerde %20, kemoterapi sonrası %30 volüm) dir.

-Ekstrahepatik hastalık olması artık kesin kontrendikasyon olarak düşünülmemeli ve dikkatlice seçilmiş ve R0 rezeksiyon yapılabilecek hastalarda hem hepatic hem de ekstrahepatik lezyonlar için cerrahi düşünülmelidir.

Artık, portohepatik lenf nodu metastazları da cerrahi için kesin kontrendikasyon olarak düşünülmemektedir. Ana hepatic arter ve paraaortik lenf nodlarının aksine, nodal yayılım porta hepatice sınırlı ise sonuçlar daha olumludur (81).

Rezektabilitenin ortaya konmasında preoperatif radyolojik görüntüleme teknikleri kullanılır. Daha önce de bahsedildiği gibi MR ve trifazik BT, vasküler ve biliyer yapıların ortaya konmasında ve tümörle ilişkisinin değerlendirilmesinde önemlidir. Ekstrahepatik hastalığın tespit edilmesinde PET kullanılabilir. Majör rezeksiyon planlanıyorsa ameliyat sonrası karaciğer yetmezliği gelişmesini önlemek için geride kalacak karaciğerin volümü CT-volümetri ya da MR-volümetri ile hesaplanmalıdır. Sağlıklı bir karaciğerde volümün en az %20'si, hastalıklı bir karaciğerde (hepatit, yağlı karaciğer) volümün en az %30'u, sirotik hastada ise volümün en az %40'ı kalacak şekilde cerrahi planlanmalıdır.

Bu yöntemlerle lezyonların tam karakterize edilemediği olgularda intraoperatif ultrasonografi en iyi yöntemdir. Alışılmışın dışında karaciğer fonksiyonu olan hastalarda ameliyat öncesi parankim kalitesi ile ilgili bilgilenebilmek için biyopsi, sağlam karaciğer dokusundan yapılabilir (82).

Rutin biyokimyasal tetkikler, karaciğer fonksiyonlarının kalitesini tespit edemez. Günümüzde karaciğer fonksiyonlarını ön görmede kullanılan bazı testler vardır. Bunlardan en sık tercih edileni de İndosiyanın yeşili temizleme testidir (IGC). Bu testte majör rezeksiyonu hastanın tolere edip edemeyeceği 15. dakikadaki retansiyon miktarı ölçülerek yapılır. %20'nin altında ise majör rezeksiyonun tolere edilebileceği düşünülür (83).

Ekstrahepatik hastalık: Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu ile beraber sınırlı ekstrahepatik hastalıkların da cerrahi rezeksiyonu uygun hastalarda uzun dönem sağ kalımı arttırabilmektedir. Bunlar; ablasyona uygun veya rezeke edilebilir akciğer metastazları, rezeke edilebilir portal lenf nodu metastazı veya lokal nüksler, karaciğer metastazının lokal invazyon yaptığı diafragma, böbrek üstü bezi tutulumu gibi durumlardır.

Birliktelik gösteren akciğer metastazlarında mediastinal lenf nodülü tutulumu olmadığı ortaya konmalıdır. Akciğer metastazının rezeksiyona uygun olduğuna karar verilmişse önce karaciğer metastazının ameliyat etmek gerekir. Böylelikle abdominal eksplorasyon sırasında peritoneal hastalık ekarte edilmiş olur. Bu grup hastaların takibinde 5 yıllık sağ kalımın %30 olduğu bildirilmiştir (83).

Bazı çalışmalarda lokalize peritoneal hastalıkta cerrahi uygulamalarıyla yüz güldüren sonuçlar bildirilse de yararı henüz ispat edilmemiştir.

Portal ven embolizasyonu: Portal ven embolizasyonunda amaç, embolize edilen karaciğer bölümünü atrofiye uğratmak ve karşı tarafın hipertrofini sağlamaktır. Major rezeksiyon planlanan ve kalacak karaciğer volümünün küçük olacağı öngörülen hastalarda düşünülebilir. Hipertrofi cevabı, kalacak olan karaciğerin kapasitesi ile ilgili de fikir verir. Hipertrofi yanıtı %5' den fazla ise ameliyattan sonra karaciğerde yetmezlik riski düşüktür. Hipertrofi amacıyla salınan büyüme faktörlerinin kalacak karaciğer dokusunda okkült metastazlarda aktivasyon oluşturabileceği akılda tutulmalıdır (83).

Rekürrenslerde rezeksiyon: Metastazların rekürrensinde de uygun hastalarda rezeksiyon yapılabilir. Sağ kalım avantajının ilk rezeksiyondan farkı yoktur. Buna ek olarak cerrahi sonrası dönemde morbidite ve mortalitenin de ilk rezeksiyondan farkı yoktur. Karaciğere rezeksiyon uygulanmış hastalarda sonradan akciğer metastazı tespit edilmesi durumunda ya da akciğerde metastazektomi geçirmiş hastalarda sonradan karaciğer metastazı tespit edilmesi durumunda yeni lezyonunda cerrahi rezeksiyonu önerilmektedir.

Cerrahi Yaklaşımlar

Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazları senkron ya da metakron şekilde karşımıza çıkabilir. Metakron metastazlar sıklıkla primer kolorektal kanserin tedavi edilmesinden sonra ortaya çıkar. Metastazların senkron ya da metakron olması ile ilgili kesin bir tanımlama yoktur. Çeşitli çalışmalar primer tümörün saptanmasından itibaren 3, 6 veya 12 ay içerisinde ortaya çıkan metastazları, senkron metastaz olarak tanımlamışlardır (84).

Metakron metastazlar: Metakron metastazların cerrahi yönetimi senkron metastazlara göre nispeten daha kolaydır. Cerrahi teknikler herhangi başka bir karaciğer lezyonundan farksızdır.(örn: hepatoselüler kanser)

Yaygın bilobar hastalıkta, tek operasyonla kür elde etmek mümkün olmayabilir. Küratif rezeksiyon 2 aşamalı cerrahiyle gerçekleştirilebilir. İlk aşamada mümkün olan çok sayıda lezyon rezekte edilir. Hastanın toparlanması ve kalan karaciğer dokusunun hipertrofiye olması esnasında, hastalığın kontrol altında tutulması için sistemik kemoterapi verilir (85,86).

İlk operasyon sonrası kalan karaciğer hacmini arttırmak için portal ven embolizasyonu uygulanabilir. Bu süreçte hastaların bir kısmında hastalık ilerleyebilmekte ve ikinci aşama cerrahi şansı kaybedilebilmektedir.

Senkron metastazlar: Kolorektal kanser ve karaciğer metastazları birlikte saptandığında cerrahi yaklaşım çok değişkenlik göstermektedir. Eş zamanlı ya da aşamalı rezeksiyon tercih edilebilir. Aşamalı rezeksiyonlarda iki farklı yaklaşım vardır. Bunlar klasik yaklaşım (kolorektal-first) ya da ters yaklaşım (liver-first) dir.

1-Eş zamanlı rezeksiyon: Primer kolorektal kanserin yerleşimi elverişli olan (ör: sağ kolon tümörleri) ve karaciğerde sınırlı sayıda metastazı olan olgularda tercih edilen yaklaşımdır.

Eş zamanlı rezeksiyon planlanıyorsa, ameliyata önce karaciğer rezeksiyonuyla başlamak gereklidir. Transeksiyon tamamıyla sonlanana kadar kan kaybını en aza indirmek için sıvı kısıtlamasına gidilmeli ve mümkünse düşük santral venöz basınç altında çalışılmalıdır. Karaciğer rezeksiyonu tamamlandıktan sonra hidrasyon artırılabilir ve kolon rezeksiyonu da tamamlandıktan sonra karaciğer, safra kaçağı ve kanama açısından mutlaka tekrar kontrol edilmelidir. Karaciğer rezeksiyonu beklenenden geniş olduğunda veya karaciğer rezeksiyonu esnasında beklenenden çok daha fazla kan kaybı olmuşsa ve/veya hasta prosedürü tolere edemediğinde kolon rezeksiyonu ertelenerek aşamalı yaklaşım tercih edilebilir. Bu karar hastalar için çok kritiktir. Çünkü kalan karaciğer dokusu ek cerrahi stresi ve kan kaybını tolere edemeyebilir. Bu da karaciğer yetmezliğiyle sonlanabilir.

Majör bir hepatektomi yapıldığında (>3 segment) eş zamanlı rezeksiyon, aşamalı rezeksiyona göre yüksek morbidite ve mortalite oranları gösterir (87).

2-Klasik (kolorektal-first) yaklaşım: İlk olarak kolorektal primer tümörün rezeksiyonu yapılır. Postoperatif toparlanma sonrasında ve 2-3 ay süreyle kemoterapi verilir. Hastalığın stabil seyretmesi veya kemoterapiye iyi yanıt alınması durumunda karaciğer rezeksiyonu gerçekleştirilir. Bir çalışmada klasik yaklaşım tercih edilen

hastalarda kemoterapi sonrası hastalıkta progresyon olmayan hastaların 5 yıllık sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (88).

3-Ters (liver-first) yaklaşım: Klasik yaklaşım tercih edildiğinde, karaciğerdeki lezyonların gecikmiş rezeksiyon nedeniyle progrese olabileceği ve irrezektable hale gelebileceği hastalarda önce karaciğer rezeksiyonu tercih edilir. Bu yaklaşımın savunucularına göre; gecikmiş kolorektal primer tümör rezeksiyonunda gecikmeye bağlı rezektabilitenin kaybı, gecikmiş metastazektomide karaciğer lezyonlarının gecikmeye bağlı rezektabilitelerinin kaybına göre daha düşük ihtimaldir.

Cerrahi Teknikler

Tüm ameliyatlarda, hastanın pozisyonu ve insizyon tipi ameliyatın rahat ve konforlu olabilmesi için ne kadar önemliyse, karaciğer cerrahisinde de aynı şekilde önem arz etmektedir. Ters Trandelenburg pozisyonu tercih edilebilir. Orta hattı geçen sağ subkostal insizyon, Mercedes insizyon ve ksifoidden göbek altına uzanan orta hat insizyonları yapılacak cerrahiye göre tercih edilen insizyon tipleridir. Günümüzde bazı merkezlerde uygun hastalarda laparoskopik karaciğer rezeksiyonları da yapılmaktadır.

The Brisbane, hepatik anatomi ve rezeksiyonların isimlendirme sistemi, 2000 yılında, kafa karıştırıcı ve uygunsuz olan terminolojiyi ortadan kaldırmak ve evrensel ortak bir terminoloji oluşturmak amacıyla ortaya konuldu (89).

Sağ hepatektomi: Karaciğer, asıci ligamanları kesilerek serbestlendikten sonra ilk olarak, sistik arter ve sistik kanalın bağlanıp kesilmesiyle kolesistektomi yapılır. Sol hepatik kanalın korunmasıyla sağ hepatik kanal bağlanıp kesilir. Sağ hepatik arter önce bulldog klemp ile tutularak demarkasyon hattı kontrol edilir. Bu şekilde Sağ hepatik arter teyit edildikten sonra bağlanır ve kesilir. Sonrasında sağ portal ven de bulunarak bağlanır ve kesilir. Sol portal ven, sol hepatik kanal ve sol hepatik arter, hiler platede dikkatli şekilde disseke edilerek güvenli bir şekilde uzaklaştırılır. Sağ lobdan İVC'ye açılan küçük venler bağlanıp kesilerek karaciğer İVC üzerinden kaldırılır. Sağ hepatik ven disseke edilerek bulunduktan sonra elle bağlayıp kesilerek ya da vasküler stapler yardımıyla ligate edilerek İVC'den ayrılır. Oluşan demarkasyon hattından parankim transeksiyonuna başlanır ve posteriora doğru ilerlenir. Transeksiyon sırasında isteğe bağlı olarak Cavitron UltraSonic

Aspirator (CUSA) kullanılabilir. Küçük vasküler ve biliyer yapılar titanyum klipslerle ligate edilerek sağ lobun ayrıştırılmasına devam edilir. Karaciğerin sağ lobunun İVC den ayrıştırılması sırasında retrohepatik venöz yapıların çok dikkatli şekilde ortaya konarak mümkünse ayrı ayrı ligate edilmesi olası kanamaların önlenmesi açısından önemlidir. Sol biliyer kanalın yakın seyirinden dolayı sağ taraflı vasküler ve biliyer yapıların ayrıştırılması sırasında çok dikkatli olmak gereklidir. Bazı olgularda segment 4'ün drenajının sağ inferior hepatik vene olabileceği akılda tutulmalı ve segment 4'te olası konjesyona yol açmamak için dikkatli olunmalıdır. Bazı olgularda sağ taraflı biliyer kanalların sol hepatik kanala açılması söz konusu olabilir. Daha önce bahsedilen hepatik arteriyel, portal venöz, hepatik venöz ve bilier kanal varyasyonları açısından her zaman dikkatli olmak gereklidir.

Genişletilmiş sağ hepatektomi (Sağ triseksiyonektomi): Sağ hepatektomiye ek olarak sol lob medial segmentin rezeksiyonunu da içerir. Sol portal ven, sol hepatik arter ve sol hepatik kanalın segment 4A ve 4B yi besleyen dalları bağlanır ve kesilir. Sağ hepatik ven ile birlikte orta hepatik ven de bağlanıp, kesilir. Falsiform ligaman hizasında oluşan demarkasyon hattı transeksiyonun temelidir. Posteriore doğru ilerlenerek sağ hepatektomi ile birlikte segment 4A ve B nin de rezeksiyonu gerçekleştirilmiş olur. Sol hepatektomide yapıldığı gibi, falsiform ligaman sol lateral segmentlerin sabit hale getirilmesi için kullanılabilir.

Sağ anterior seksiyonektomi: Segment 5 ve 8 in rezeksiyonu içerir. İki uzun hat şeklinde transeksiyon gerektirdiği için segment 6-7 rezeksiyonundan biraz daha zordur. Rezeke edilecek lezyon imkan verdiği takdirde anterior pedikülün bağlanıp kesilmesi ameliyatın temelidir. Orta hepatik ven trasesi takip edilerek derinleşildiğinde anterior pediküle ulaşılır. Orta hepatik venin sonlanışı anterior pedikülün solunda ve anteriorundadır. Orta hepatik ven feda edilebilir ancak sağ hepatik ven, posterior segmentin venöz drenajını gerçekleştirdiği için korunmalıdır. Posteriorda kaudat lob görüldüğü takdirde parankim diseksiyonunun yeterli olduğunu düşünmek gerekir. İVC seviyesine kadar derinleşmek gereksizdir.

Sağ posterior seksiyonektomi: Segment 6 ve 7 rezeksiyonunu içerir. Sağ hepatik ven ve sağ portal oluk arasında kalan bölgenin transeksiyonuyla yapılır. Segment 6 ve 7 ye gelen pediküller, sağ biliyer ve vasküler yapıların Rouviere sulkusunda genellikle ayrılmasından dolayı fazla problem oluşturmamaktadır.

Anterior sektörün venöz drenajı, orta hepatik ven vasıtasıyla rahat bir şekilde sağlandığından dolayı sağ hepatik venin korunamaması durumunda fazla problem olmamaktadır.

Santral hepatektomi: Segment 5 ve 8 in rezeksiyonuna (sağ anterior sektörektomi) ilaveten segment 4 ün de rezeksiyona dahil edilmesini içerir. Bu durumda orta hepatik venin de bağlanıp kesilmesi gereklidir. Segment 4 tabanına inilmesini takiben sağa doğru keskin bir açıyla dönmek gerekir. Bunun nedeni sol taraflı vasküler yapılarda olası bir yaralanmaya neden olmamaktır.

Sol hepatektomi: Asııcı ligamanlar kesilerek karaciğer sol lobu serbestlendikten sonra sol lobun medial sınırının safra kesesi yatağına uzanmasından dolayı kolesistektomi ile ameliyata başlanır. Sol hepatik kanal bulunduktan sonra sağ hepatik kanal korunacak şekilde bağlanır ve kesilir. Alt kısımda orta hepatik arter orijinli bir sol hepatik arter varyasyonu olabilir. Tıpkı sağ hepatektomideki gibi bu ameliyatta da arterin teyidi amacıyla bu sefer sol hepatik arter bulldog klempiyile tutularak demarkasyon hattı gözlenir. Emin olunduktan sonra arter bağlanır ve kesilir. Sol portal ven de bulunarak bağlanıp kesilir. Sol hepatik ven ortaya konulur. Vasküler stapler kullanılarak ya da bağlanarak kesilir. Oluşan demarkasyon hattında transeksiyona başlanır. Clemp crush yöntemiyle parankim ezilerek veya CUSA yardımıyla ilerlenir. Küçük vasküler ve bilier yapılar titanyum klipslerle kapatılarak kesilir. Sağ hepatektominin aksine, IVC diseksiyonuna ve serbestlenmesine gerek yoktur. Çünkü sol lob, anatomik olarak kaudat lobun üzerinde oturmuş şekildedir. Nadiren, segment 4'ü orta hepatik arterden gelen aberan bir dal besleyebilir. Diseksiyon sırasında tespit edilirse bu dal bağlanıp kesilmelidir. kaudat loba giden sol portal ven dalları akılda tutulmalı ve korunmasına özen gösterilmelidir. Sol hepatik safra kanalı, segment 4'ün tabanında seyredir. Sağ taraflı safra drenajının bazen sol hepatik kanala olabileceği bilindiğinden dolayı intraparakimal diseksiyonla böyle varyasyonlara hazırlıklı olunmalıdır. Rezeksiyon sonrası kalan karaciğer dokusunun venöz drenajı sağ hepatik vene yeterli düzeyde olduğu için, sol hepatektomide orta hepatik ven korunamayıp bağlanıp kesilse dahi sorun teşkil etmez.

Sol medial seksiyonektomi: Segment 4 rezeksiyonudur. Segment 4' ün Medial sınırı safra kesesi yatağına bitişik olduğu için kolesistektomi gereklidir.

Segment 4 e giden pedikül ortaya konulmalı ve bağlanıp kesilmelidir. Diseksiyon sırasında portal venöz, hepatik arteriyel, hepatik venöz ve safra kanalı varyasyonları açısından dikkatli olunması gereklidir.

Sol lateral seksiyonektomi: Segment 2 ve 3 rezeksiyonunu içerir. Segment 2 ve 3 e ulaşan pediküllerde sıklıkla varyasyon görülmediği için kısmen kolay bir ameliyattır. Umbilikal fissürden başlayarak posteriora doğru transeksiyon yapılması, segment 2 ve 3 ün çatallanmasını göstererek cerrahın anatomiyi daha iyi anlamasına olanak sağlar. Sol hepatik venin parankim dışında diseksiyonla ortaya konulması zor olabilir. Çünkü orta hepatik vene intraparakimal olarak açılabilir. Bu nedenle umbilikal venin takibiyle sol hepatik venin bulunması ve takip edilerek orta hepatik vene açıldığı yerin ortaya konması daha uygun olabilir.

Rezeksiyon Sonrası Takip

American cancer society ve National Comprehensive Cancer Network(NCCN) in kılavuzlarına göre, Evre 4 kolorektal kanser hastalarının cerrahi tedavi sonrası hastalıksız hale gelmelerinden sonraki takiplerinde;

- ilk 2 yıl boyunca 3-6 ay aralıklarla, sonraki 3 yıl boyunca da 6 ay aralıklarla Karsinoembriyonik Antijen (CEA) bakılması,
- ilk 2 yıl boyunca her 3-6 ayda batin ve toraks BT ile görüntüleme yapılması, sonraki 3 yıl boyunca da 6-12 ayda bir BT görüntülemeye devam edilmesi,
- yilda bir kolonoskopi yapılması, yeni gelişen adenom tespit edilmemesi durumunda 3 yılda bir kolonoskopi yapılması, daha sonra 5 yılda bir çıkılması, yeni gelişen adenom tespit edildiği takdirde tekrar aralıkları sıklaştırarak yılda 1 kolonoskopi yapılması önerilmektedir.

Kolorektal kanserin karaciğer metastazları için cerrahi sonrası nükslerin tespiti ile ilgili yapılan bir çalışmada; olguların %23 ünde rutin görüntülemelerde pozitif bulgular olmadan CEA artışı ile, %46 sında pozitif görüntüleme ile eş zamanlı CEA artışı ile, %31 inde ise yalnızca pozitif görüntüleme ile rekürrens tespit edilmiştir (90).

Günümüzde CEA ve CA 19-9 sensitivite ve spesiviteilerinin düşüklüğü nedeniyle tarama ve tanı amaçlı kullanılmamaktadır.

Öte yandan yeni tanı alan kolorektal kanser hastalarının serum CEA düzeyinin prognostik değeri mevcuttur. Aynı evredeki CEA düzeyi normal olan

hastalar ile preoperatif CEA düzeyi 5'ten fazla olan hastalar kıyaslanmış ve CEA seviyesi yüksek olan hastaların diğer hasta grubuna göre kötü prognozla seyrettiği görülmüştür. CEA seviyesinin takipte de rolü önemlidir. Evre 2 ve 3 kolorektal kanser hastalarında 5 yıl süreyle CEA takibinin yapılması ve artış eğiliminde olduğunun gözlenmesi durumunda nüks şüphesiyle radyolojik olarak tetkik edilmesi önerilmektedir (91).

Rekürrenslerde rezeksiyon: Karaciğer metastazı nedeniyle rezeksiyon yapılan 705 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların takibi sırasında 444 ünde nüks geliştiği ve nüks gelişen bu hastaların 404 ünde ilk 2 yıl içerisinde nüks tespit edildiği bildirilmiştir. Nüks gelişen hastaların %36 sında sadece karaciğerde, %38 inde yalnızca ekstrahepatik, %26 sında hem karaciğerde hem de ekstrahepatik olarak nüks olduğu tespit edilmiştir. Nüks tespit edilen 124 hasta yeniden cerrahi olarak tedavi edilmiş ve bu hastalardaki median sağ kalımların, palyatif kemoterapi verilen hastalarla kıyas edildiğinde, her aşamada daha iyi olduğu tespit edilmiştir (92).

Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarında ilk operasyondan sonra nüksler %57 ye kadar hastada görülebilmektedir ve nükslerin en yaygın görüldüğü yer karaciğerdir (93). İlginç şekilde, cerrahi sınırdaki nüksler nadirdir (94- 96). Perioperatif mortalite olmaksızın %33-73 oranlarında 5 yıllık sağkalım bildirilen çalışmalarla denilebilir ki; tekrarlanan karaciğer rezeksiyonu güvenli ve uygulanabilir bir seçenektir (97-99). Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde, ilk en büyük metastaz çapının >5 cm olması ve ilk rezeksiyonda pozitif cerrahi sınır olması daha kötü sağ kalım ile ilişkili tespit edilmiştir (97).

LOKAL TÜMÖR ABLASYON YÖNTEMLERİ (RADYOFREKANS VEYA MİKRODALGA ABLASYON)

Tümör yerleşimi, çok sayıda odak ve yetersiz karaciğer rezervi nedeniyle küratif cerrahiye aday olamayan hastalarda lokal tümör ablasyon yöntemleri sistemik kemoterapiye alternatif sunar. Açık teknikle, laparoskopik ya da perkütan uygulanabilen bu tekniklerin rekürrens oranları da değişkenlik göstermektedir. Bir dönem kriyoablasyon kullanılmıştır, ancak hipertermik yöntemlere (RFA ve MWA) göre uygulama zorluğu fazla olduğu için günümüzde çok nadir uygulanır hale gelmiştir. Hipertermik ablasyon yöntemleri (radyofrekans ve mikrodalga), güvenli

profil ve sonuçlar zemininde, 5cm'yi aşmayan çapa sahip metastazı olan, 3 veya daha az sayıda metastazı olan hastalarda tercih edilen yöntemler haline gelmiştir.

Cerrahi için yüksek risk nedeniyle aday olamayan hastalarda ayaktan bile uygulanabilir olması nedeniyle daha az morbid kabul edilen bu yöntemlerin uzun vadeli sonuçlarının rezeksiyon kadar faydalı olup olmadığının anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Radyofrekans Ablasyon

Potansiyel olarak rezeke edilebilir, 5cm in altındaki metastatik lezyonları olan ancak cerrahiye aday olmayan hastalarda radyofrekans ablasyon uygulanabilecek bir seçenektir. Radyofrekans ablasyon açık teknikle, laparoskopik ya da perkütan olarak uygulanabilmektedir. Lokal nüks oranları en düşükten yükseğe doğru sırasıyla açık teknik, laparoskopik ve perkütan uygulamadır (100-102). Bununla birlikte lokal nüks oranları, uygulamayı yapan hekimin deneyimi (Radyofrekans için kullanılan ekipman farkı da önem arz eder.) ile ters orantılıdır (103,104).

En yüksek ablasyon başarısı, soliter metastazı olan ya da az sayıda 3 cm in altında metastazı olan hastalarda elde edilmiştir (105,106). Termal ablasyonun amacı, hedef tümörün koagülasyon nekrozu ile birlikte sağlam çevre parankiminin de (5 mm- 10 mm arasında) uyarılması olduğu için, en iyi sonuçlar tümör boyutunun koagülasyon nekroz boyutundan küçük olduğu durumlarda elde edilir (Günümüzde tek prob yaklaşık 4 cm etkinlik sağlar.). Tümör boyutu arttığında (özellikle 3,5- 4cm in üzerinde) lokal yetmezlik oranları çarpıcı şekilde artar (107,108).

Tümörün yerleşimi de RFA' nın başarısını etkiler:

Büyük (≥ 1 cm) kan damarlarının yakınında bulunan lezyonlar, hızlı kan akışının ısı emici etkisi nedeniyle yetersiz tedavi olabilirler (109,110).

Diyafragma hasarı ve intestinal perforasyon endişesi nedeniyle kubbe ya da inferior yerleşimli lezyonlarda perkütan yaklaşımdan kaçınılabilir. Uygun teknikle dikkatli şekilde barsaklar korunarak perkütan ya da laparoskopik veya açık yaklaşımla bu lezyonlar başarılı şekilde tedavi edilebilirler.

Mide, duodenum ve transvers kolona yakın yerleşimli inferior lezyonlarda perkütan yaklaşım tercih edilmemelidir. Laparoskopik veya açık teknikle işlem uygulanmalıdır.

Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarında Radyofrekans ablasyonun etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle takip süresi sınırlı(20 ay veya daha az), retrospektif çalışmalardır. Bu konuda daha fazla randomize kontrollü prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Radyofrekans ablasyon uygulanan hastalarda, lokal nüks riskinin de (%3,6 ile %60 arası), 5 yıllık sağ kalımların da (%14 ile %55 arası) çok geniş aralıkta olduğu tespit edilmiştir (111).

Potansiyel rezektabl karaciğer metastazları olan seçilmiş hastalarda cerrahi yerine radyofrekans ile tedavinin sonuçlarının, sistemik kemoterapi ilave edilsin veya edilmesin, cerrahi rezeksiyon kadar iyi olup olmadığı hala net değildir. Bunun için randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Pek çok retrospektif karşılaştırmalı seri, cerrahinin, daha iyi genel sağ kalım, daha düşük oranda lokal nüks ve daha iyi hastaliksız sağ kalım avantajı sağladığını ortaya koymuştur (112-115). Ancak bunlar gibi retrospektif çalışmalar, cerrahinin Radyofrekans ablasyona üstünlüğünü kesin olarak ortaya koyamaz. Her iki yaklaşımı doğrudan karşılaştırmak amacıyla randomize şekilde yapılan COLLISION ve LAVA çalışmalarının hali hazırda hastalarının toplanması devam etmektedir.

ASCO uzman panelinin değerlendirmelerine göre, ekstrahepatik hastalığı olmayan hastalarda cerrahi rezeksiyonun avantajları bilindiğinden dolayı, radyofrekans ablasyonun henüz cerrahi rezeksiyona tercih edilebileceğine dair yeterli kanıt olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (111).

Aynı şekilde yine ASCO uzman paneli, ekstrahepatik hastalığı olan ve rezeksiyona uygun olmayan karaciğer metastazları olan hastalarda RF ablasyon tedavisini haklı çıkaracak yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmışlardır (111).

Sistemik kemoterapiye ilave olarak RF ablasyon yapılmasını araştıran tek prospektif çalışmada; karaciğere sınırlı metastatik hastalığı olan ancak cerrahi rezeksiyona uygun olmayan 119 hasta (%85 i daha önce hiç tedavi almamış) rastgele sadece kemoterapi veya radyofrekans ablasyon ilave edilmiş kemoterapi(6 ay FOLFOX -Bevacizumab kombine veya değil-) gruplarına ayrılmıştır (116). %53'üne sadece radyofrekans uygulanmış, geri kalanına ise cerrahi rezeksiyon ve kombine RF ablasyon da eklenmiştir. Kombine tedavi alan grupta anlamlı 3 yıllık hastaliksız sağ kalım farkı görülmüş (%28'e karşı %11) fakat 30 aylık genel sağ kalımda anlamlı bir

fark tespit edilmemiştir (%62'ye karşı %58). Daha sonra yapılan 10 yıllık genel sağ kalım analizi sonuçlarında, RF kombine kemoterapi alan hasta grubunun belirgin şekilde yüksek ortanca sağ kalıma sahip olduğu görüldü (45,6'ya karşı 40,5 ay) ve 8 yıllık genel sağ kalımın %36 ya %9 olduğu tespit edildi (117). Sistemik kemoterapiye RF ablasyon eklenen hastalarda daha düşük karaciğer rekürrensi(%65 e karşı %82) ve daha yüksek ekstrahepatik rekürrens oranı tespit edildi (%35 e karşı %14). RF uygulanan bölgelerde 170 lezyonun 11 tanesi nüks etmiştir (%6,5). Bu nüksler 9 hastada oluşmuştur (toplamın %15'i).

RF nispeten iyi tolere edilen bir tekniktir ama ciddi ve ölümcül komplikasyonlara da yol açabilir. ASCO sistematik derlemesinde bildirilen mortalite oranı %0- 2 ve çoğu çalışmalarda majör komplikasyon oranı %6- 9 olarak tespit edilmiştir (111). Radyofrekans ablasyonda komplikasyonları araştıran en geniş çalışmada, 312 hasta araştırmaya dahil edilmiş ve bu hastalara 350 uygulama yapılmıştır. Bu işlemlerin 226 tanesi perkütan olarak uygulanmış, 124'ü ise intraoperatif uygulanmıştır. Toplamda 5 ölüm meydana gelirken bunların biri karaciğer yetmezliğinden, bir diğeri kolon perforasyonundan ve kalan 3 tanesi de portal ven trombozu nedeniyle gerçekleşmiştir. 7 hastada karaciğer apsesi tespit edilmiştir. 5'er hastada plevral efüzyon ve cilt yanıkları, 4 hastada hipoksi, 3 hastada pnömotoraks, 2 hastada subkapsüler hematoma, bir hastada akut böbrek yetmezliği, bir hastada iğne traktusunda tümöral ekim, bir hastada da batın içine kanama saptanmıştır (118).

Mikrodalga Ablasyon

Mikrodalga hipertermik yöntemi, karaciğer dokusunun kesilmesi ve eş zamanlı koagüle edilmesi ile kanamanın kontrol altında tutulduğu bir yöntemdir. Küçük HCC lerin tedavisinde en iyi şekilde çalışılmış olmasıyla birlikte günümüzde de kolorektal kanserin karaciğer metastazlarında kullanımı artmıştır (119,120).

Randomize yapılmış daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikârdır. Yapılan bir randomize çalışmada, kolorektal kanser metastazı nedeniyle karaciğer rezeksiyonuna uygun 30 hasta rastgele gruplandırılarak, bir gruba laparotomi ile USG eşliğinde mikrodalga ablasyon uygulanmıştır, diğer gruba da laparotomi ile cerrahi uygulanmıştır. 3 yıllık sağ kalım mikrodalga uygulananlarda %14, cerrahi uygulananlarda %23 saptanmıştır. Median sağ kalım oranları da benzerdir (121).

Mikrodalga ablasyon çoğu kurumda girişimsel radyoloji ile perkütan olarak gerçekleştirilmektedir.

MWA'nın RF'den daha etkin ya da daha güvenli olup olmadığı ile ilgili kesin bir bilgi yoktur. Bazı retrospektif olarak yapılan karşılaştırmalı seriler, RF'in daha çok safra kanalı komşuluğundaki lezyonlarda tercih edilebileceğini, MWA'nın da perivasküler tümörlerde daha uygun bir seçim olabileceğini düşündürmektedir (122,123).

KOLOREKTAL KANSERİN KARACİĞER METASTAZLARININ ONKOLOJİK TEDAVİSİ VE KEMOTERAPÖTİKLER

Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarında cerrahiye ek olarak lokal ablatif yöntemlerle birlikte medikal onkolojik tedavinin de yeri vardır. Daha önce bahsettiğimiz gibi neoadjuvan olarak uygulanabildiği gibi, cerrahi sonrası adjuvan ya da cerrahiye uygun olmayan hastalarda sadece palyatif olarak da uygulanabilir.

Tedavi edici sonuç alınamayacağı düşünülen bir hastada laparotomi yerine biyopsi ve evreleme amacıyla laparoskopi yapmak tercih edilebilir. Bu şekilde karaciğer biyopsisi yapılabilir ve diğer solid organların eksplorasyonu ile peritoneal karsinöz durumu değerlendirilebilir. Ancak günümüzde radyolojik tekniklerin gelişmesi ile birlikte laparoskopik ön incelemeye ihtiyaç önemli ölçüde azalmıştır.

Cerrahi işlemin kolaylaşabileceği veya irrezektable hastalığı, rezektable hale getirebileceği düşüncesiyle neoadjuvan kemoterapi popüler olmuştur, ancak irinotekan ve oksaliplatin verilen hastaların bir kısmında gelişen karaciğer toksisitesi sebebiyle perioperatif morbiditeyi arttırdığı düşünülmüş ve neoadjuvan tedavi nispeten gözden düşmüştür. Neoadjuvan tedavi verilmesi planlanan hastaların dikkatli şekilde seçimi önem kazanmıştır. Düşük riskli, iyi kondisyonda bulunan, izole olarak karaciğerde metakron saptanmış 4 veya daha az sayıda metastazı olan hastaların cerrahi rezeksiyonuna öncelik verilmesi, borderline rezeksiyon uygulanabilecek olan hastalarda ise neoadjuvan onkolojik tedavi verilmesi önerilmektedir. Neoadjuvan kemoterapiden sonra en az 4, tercihen 6 hafta beklenmesi ve güncel görüntüleme ile hastanın tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

Başlangıçta rezektable karaciğer metastazı olan hastalar için neoadjuvan tedavide optimal bir rejim oluşturulmamıştır. NCCN kılavuzlarına göre;

Bevacizumab ile birlikte veya olmadan, FOLFOX, FOLFIRI (irinotekan + lökoverin ve kısa süreli fluorourasil) ya da XELOX (kapesitabin ve oksaliptatin); set ksimab veya panitumumab ile birlikte ya da olmadan FOLFIRI; ya da set ksimab veya panitumumab ile birlikte veya olmadan FOLFOX verilebilecek kemoterapi rejimleridir. GüncellenmiŐ 2016 kılavuzlarında da ESMO, neoadjuvan tedavide bu durumda FOLFOX veya XELOX rejimlerini önermektedir (124).

Başlangıçta irrezektable hastalığı olan hastalarda neoadjuvan tedavi uygun bir seçenektir. Ancak irrezektable hastalığın rezektable hale gelmesi sadece %10-15 hastada gerçekleŐmektedir. Neoadjuvan kemoterapinin uzun sürmesi, karaciğer toksisitesi ve postoperatif komplikasyon riskini arttırır. Bu nedenle radyolojik olarak 6-8 hafta aralıklarla yanıt değerlendirmesi yapılmalı, metastazlar rezeksiyona uygun hale gelir gelmez cerrahi uygulanmalıdır. En etkili rejimlerle bile, neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tam yanıt %4 ile %9 arasındadır (125,126). Başlangıçta irrezektable hastalığı olanlarda da bir çok kemoterapi rejimi kombinasyonları mevcuttur. NCCN kılavuzlarına göre;

-Beverizumab ile birlikte ya da olmadan FOLFOX, XELOX, FOLFİRİ veya infüzyon halinde fluorourasil/lökoverin veya bevacizumab ile birlikte ya da olmadan Kapesitabin,

-Panitimumab veya set ksimab ile birlikte ya da olmadan FOLFOX veya FOLFIRI

(wild tip RAS/BRAF, sol taraflı tümörler)

-Beverizumab ile birlikte ya da olmadan FOLFOXIRI

- Metakron metastazlı hastalarda son 12 ay içinde FOLFOX rejimi almış olanlarda, bevacizumab ile birlikte ya da olmadan FOLFIRI veya İrinotekan; veyahut Panitimumab veya set ksimab ile birlikte FOLFIRI ya da İrinotekan(sadece wild tip RAS/BRAF mut olanlarda) tedavi rejimleri önerilmektedir. Aynı diğer komitelerin kılavuzlarında da farklı rejim  nerileri mevcuttur.

Hepatik intraarteryel kemoterapi de güncelliğini koruyan ve neoadjuvan tedavide yeri olan bir tekniktir.

Rezeksiyon  ncesi özellikle irinotekan ve oksaliptatin içeren rejimlerle kemoterapi alan hastalarda uzun süreli steatohepatit, vasküler yaralanma, sirotik olmayan portal hipertansiyon (nodüler rejeneratif hiperplazi) geliŐimi gözlenmiştir

(126-131). Hepatik sinüsoidal obstrüksiyon sendromu, özellikle oksaliplatin verilen hastalarda venöz oklüzif hastalığa benzer bir durum olarak gözlenmiştir (127,129,130,131). Bu sendromun tespit edildiği ameliyat öncesi kemoterapi alan hastaların, yaklaşık %77'sinin oksaliplatin aldığı tespit edilmiştir (131).

Vasküler değişikliklere ek olarak, idiopatik sirotik olmayan portal hipertansiyon, ameliyat öncesi oksaliplatin ve florourasil birlikte verilen hastalarda rapor edilmiştir (128). İrinotekan içeren rejimler daha yüksek oranda steatoz ve steatohepatit ile ilişkili bulunmuştur (127,130,132).

Sinüzoidal hasar ve steatoz ya da steatohepatitin perioperatif morbidite ve mortaliteyi arttırıp arttırmadığına dair veriler çelişkilidir.

Öte yandan preoperatif tedavinin zamanlaması ve süresi de risk açısından önem taşır. 12 haftadan daha uzun süre kemoterapi gören veya kemoterapi bitişiyle ameliyat arasında 4 haftadan daha kısa süre bulunan hastalarda daha yüksek komplikasyon oranları, daha fazla tekrar ameliyat gereksinimi ve daha uzun hastanede kalış süresi tespit edilmiştir (133).

Bevacizumab, Panitumumab, Cetuximab gibi yeni ilaçların neoadjuvan tedavide kullanılmasının bazen sadece kısmi bir fayda sağladığı, bazen de ağır komplikasyonlara yol açtığı gösterildiği için neoadjuvan tedavide kullanılması önerilmemektedir.

Hepatik rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi stratejisi, buna yol gösterecek randomize çalışmaların yetersiz olması nedeniyle net değildir. Sağ kalım yararına ilişkin yetersiz verilere rağmen, NCCN güncel kılavuzları kolorektal kanserin karaciğer metastazı nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda toplam 6 aylık perioperatif tedavi önerir.

Rezeksiyon sonrası sistemik kemoterapide ilaç seçiminde yapılan birçok çalışma ışığında, günümüzde bevacizumab, cetuximab ve panitumumab gibi yeni nesil ajanların sağladığı avantajın çok eksik olması ve ciddi toksisite risklerinin bulunması nedeniyle, öte yandan irinotekan'ın da sağ kalıma belirgin katkısının olmaması nedeniyle NCCN kılavuzları tarafından FOLFOX veya XELOX rejimlerinin öncelikli olarak tercih edilmesi önerilmektedir.

Rezektile olmayan karaciğer metastazlı kolorektal kanser hastalarında oksaliplatin, irinotekan, bevacizumab ve cetuksimab gibi yeni nesil ilaçların

kullanılmasıyla, seçilmiş hastalarda medyan sağ kalımda 6-7 aydan hemen hemen 3 yıla kadar belirgin iyileşme görülmüştür.

Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu sonrası nüks geliştiğinde tekrar karaciğerde olmasının yüksek ihtimali ve tümöral dokunun kanlanmasıyla sıklıkla arteriyel dolaşımın olması, hepatik arter yoluyla sadece karaciğere kemoterapi verilmesi fikrini ortaya çıkarmıştır. Yapılan çalışmalarda, önceleri yalnızca hepatik arterden infüzyon kemoterapisi yapılmış ancak çok iyi sonuçlar vermemesi üzerine sistemik kemoterapiyle birlikte hepatik arterden infüzyon yapılmış ve bunun bir takım kriterler dahilinde fayda verebileceği bildirilmiştir (134).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haydarpaşa Numune Hastanesinde 2004-2019 yılları arasında kolorektal kanserin karaciğer metastazı nedeni ile ameliyat edilen hastalar geriye dönük olarak incelendi. Küratif ameliyat yapılamayan ve takipten çıkmış olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastaların yaşı, cinsiyeti, primer tümörün lokalizasyonu ve TNM evresi, ameliyat öncesi CEA ve CA 19-9 düzeyleri, rezeke edilen veya ablate edilen metastazların sayıları, büyüklükleri ve pozitif cerrahi sınırı olan piyesler belirlendi.

AMELİYAT ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Ameliyat öncesi rutin hemogram ve biyokimyasal incelemeler ve tümör belirteçleri çalışıldı. Hastalığın evrenmesi için torakoabdominal görüntüleme (BT, MRI, PET-CT, Ultrasonografi) yapıldı. Neoadjuvan kemoterapi, başlangıçta rezektabl olmayan hastalara, kolon ve karaciğer metastazı senkron olan hastalara, multimetastatik hastalara (4 ve üzeri sayıda metastazı olan hastalar) uygulandı. Ameliyattan en az 3 ay önce kolorektal tümör nedeni ile kemoterapi almış olan hastalar da neoadjuvan almış olarak kabul edildi. Ameliyat için karar genel cerrah, onkolog ve radyoloğun olduğu multidisipliner toplantı ile değerlendirme sonrası verildi.

AMELİYAT STRATEJİSİ

Cerrahi tedavi ile, belirlenen tüm karaciğer lezyonlarının negatif cerrahi sınır ile rezeksiyonu amaçlandı. Hastaların tümüne intraoperatif ultrasonografi (Aloka, alpha 10 probu ile) tek bir radyolog tarafından yapılarak ameliyat öncesi görüntülemelerde mevcut lezyonlara ek lezyonlar araştırıldı. Ameliyata ablasyon eklenmesi, rezeksiyonu halinde yeterli karaciğer parankimi kalmayacağı düşünülen lezyonlarda tercih edildi. Ayrıca derin yerleşimli küçük lezyonlarda lezyon ile orantısız şekilde karaciğer parankimi feda etmek zorunda kalınacak hastalarda tercih edildi. Ablasyonun en fazla 2,5 cm çapında olan ve büyük damar veya intrahepatik safra yolu komşuluğu olmayan lezyonlarda uygulanması planlandı. 2011 yılına kadar ablasyon yöntemi olarak radyofrekans ablasyon sonrasında ise daha kısa sürmesi ve intravasküler akımın neden olduğu ısı çalma etkisinden daha az etkileneceği için

mikrodalga ablasyon kullanıldı. Ablasyon, introperatif usg kılavuzluğunda uygulandı. Elektrot uygun bir şekilde yerleştirildikten sonra tümör ve etrafındaki 1 cm sağlam parankimi kapsayacak şekilde ablasyon yapıldı.

Eşlik eden ekstrahepatik rezektabl lezyonlar rezeke edildi. Rezektabl akciğer metastazı olan hastalara önce karaciğer cerrahisi uygulanmış sonrasında göğüs cerrahisine verilmiştir.

AMELİYAT SONRASI TAKİP

Tüm ameliyat sonrası komplikasyonlar, Clavien-Dindo sınıflaması ile sınıflandı. Majör komplikasyon, grade-3 komplikasyon ve üzeri kabul edildi. Ameliyat sonrasında hastalar taburcu edildikten sonra serum tümör belirteçleri ve görüntüleme yöntemleri ile düzenli olarak takip edildi. İlk 2 yıl, 3 ay aralar ile biyokimyasal tetkikler, karaciğer ultrasonografisi ile; 6 ay arayla da batın MR ve toraks BT, gerekirse PET-CT ile kontrol edildi. İkinci yıl sonrası takipler 6 ay aralar ile yapılmıştır.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Sürekli değişkenleri tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi için Ki-kare, uygun yerlerde Fisher exact test kullanılmıştır. Sağ kalım analizi Kaplan Meier metodu ile yapılmıştır. Gruplar arasındaki sağ kalımların karşılaştırılması için Log-Rank testi kullanılmış, sonrasında anlamlı çıkan parametreler ile çok değişkenli analiz için Cox regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edilmiştir. Analizler için IBM SPSS statistics (Version 23) programı kullanıldı.

4. BULGULAR

DEMOGRAFİK, KLİNİKOPATOLOJİK VE PERİOPERATİF ÖZELLİKLER

170 hepatektomi yapılan hastanın 13'ü küratif olmayan cerrahi ve yetersiz takip nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Kür amaçlı cerrahi veya cerrahi ile birlikte kombine ablasyon yapılan toplam 157 kolorektal karaciğer metastazı olan hasta çalışmaya dahil edildi. 3 hastada perioperatif mortalite olduğu için sağ kalım analizinde 154 hastanın verileri kullanıldı. Hastaların temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortalama yaş 58.60 ± 10.84 olup, hastaların çoğunluğu erkek (%57,8) ve yine çoğunluğu T3-4 primer tümürlü (%79,2), lenf nodu metastazlı (%59,1) olarak bulunmuştur. Medyan CEA düzeyi 9,75 ng/mL ve median CA 19-9 düzeyi 16 olup, hastaların %50'sinin ameliyat öncesi kemoterapi aldığı tespit edildi. Metastaz çapları 0,6 cm ile 16 cm arasında değişmekte olup, ortalaması $3,65 \pm 2,53$ cm, medyanı 3 cm'dir. Hastaların %22,1'inin metastaz büyüklüğü 5 cm ve üzerindedir. Metastaz sayısı 1 ile 19 arasında değişmekte olup, ortalaması $2,96 \pm 2,82$, medyanı 2'dir. Bununla beraber %30,5'inde metastaz sayısı 4 ve üzerindedir. Bilober hastalık, hastaların %44,8 inde mevcuttu. Patoloji raporunda mikroskopik olarak cerrahi sınır pozitifliği 154 hastanın 10'unda (%6,49) mevcuttu. 33 hastaya karaciğer rezeksiyonu ile birlikte ablasyon yapıldı, hastaların ameliyat özellikleri tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir. Ablate edilen median tümör çapı 1,5 cm, ortalaması 1,52 cm'dir.

Tablo 1: Demografik özellikler

		n	%
Yaş	70 in altında	133	86,4
	70 ve üzeri	21	13,6
Cinsiyet	Kadın	65	42,2
	Erkek	89	57,8

Çalışma, yaşları 26 ile 79 arasında değişmekte olan, 89'u (%57,8) erkek, 65'i (%42,2) kadın olmak üzere toplam 154 olgu üzerinde yapılmıştır. Yaş ortalaması 58.60 ± 10.84 yıl olup, %13,6'sı (n=21) 70 yaş ve üzerindedir.

Tablo 2: Kolorektal tümör lokalizasyonu, obstrüksiyonu, T evresi, N evresi, diferansiyasyon dağılımları

		n	%
Kolon Lokalizasyon	Rektum	56	36,4
	Sağ Kolon	26	16,9
	Sol Kolon	72	46,8
Kolon obstrüksiyonu	Yok	111	72,1
	Var	37	24,0
	Bilinmiyor	6	3,9
T evresi	T2	9	5,8
	T3	106	68,8
	T4	16	10,4
	Bilinmiyor	23	14,9
N evresi	Negatif	38	24,7
	N1-3	56	36,4
	N4 ve üzeri	35	22,7
	Bilinmiyor	25	16,2
Diferansiyasyon	Orta	139	90,3
	Kötü	10	6,5
	Bilinmiyor	5	3,2

Kolorektal tümörlerin %36,4'ü rektumda, %16,9'u sağ kolon, %46,8'i sol kolondadır. %24'ünde kolon obstrüksiyonu vardır. %5,8'inin T evresi T2 iken, %68,8'inin T3, %10,4'ünün T4'tür. %14,9'unun T evresi bilinmemektedir. Kolorektal tümörlerin %24,7'sinin N evresi negatif iken, %36,4'ünün N1-N3, %22,7'sinin N4 ve üzeridir. %16,2'sinin N evresi bilinmemektedir. Ayrıca %90,3'ünün diferansiyasyonu orta iken, %6,5'inin kötüdür ve %3,2'sinin diferansiyasyonu bilinmemektedir.

Tablo 3: Karaciğer metastaz özelliklerinin dağılımları

		n	%
Kolon - karaciğer ameliyatı zamanlaması	Metakron ameliyat	105	68,1
	Kolon ile eş zamanlı	49	31,9
Bilober hastalık	Yok	85	55,2
	Var	69	44,8
Metastaz sayısı	4'ün altı	106	68,8
	4 ve üzeri	47	30,5
	Bilinmiyor	1	0,6
En büyük metastaz çapı	5 cm'den küçük	119	77,3
	5 cm ve üzeri	34	22,1
	Bilinmiyor	1	0,6
CEA	<5	52	33,8
	≥5	102	66,2
CA19-9	<37	98	63,6
	≥37	50	32,5
	Bilinmiyor	6	3,9

Olguların %68,1'inde yalnız karaciğer rezeksiyonu yapılmıştır. Olguların %31,9'inde kolon ile karaciğer eş zamanlı olarak ameliyat edilmiştir.

Olguların %44,8'inde bilober hastalık vardır.

Metastaz sayısı 1 ile 19 arasında değişmekte olup, ortalaması $2,96 \pm 2,82$, medyanı 2'dir. %30,5'inde metastaz sayısı 4 ve üzerindedir.

Metastaz çapları 0,6 cm ile 16 cm arasında değişmekte olup, ortalaması $3,65 \pm 2,53$ cm, medyanı 3 cm'dir. %22,1'inin metastaz büyüklüğü 5 cm ve üzerindedir.

CEA düzeyleri 0 ile 6650 arasında değişmekte olup, ortalaması $121,46 \pm 612,92$ ng/mL, medyanı 9,75 ng/mL'dir. %66,2'sinin CEA düzeyi 5 ve üzerindedir.

CA-19-9 düzeyleri 0 ile 3200 arasında değişmekte olup, ortalaması $142,82 \pm 441,16$, medyanı 16'dır. %32,5'inin CA-19 düzeyi 37 ve üzerindedir.

Tablo 4: Ameliyat özelliklerinin dağılımları

		n	%
Rezeksiyon genişliği	Minör	96	62,3
	Majör	58	37,7
Ekstrahepatik rezeksiyon	Yok	128	83,1
	Var	24	15,6
	Bilinmiyor	2	1,3
Ablasyon kombine ameliyat	Yok	121	78,6
	Var	33	21,4
Cerrahi sınır	Negatif	142	92,2
	Pozitif	10	6,5
	Bilinmiyor	2	1,3

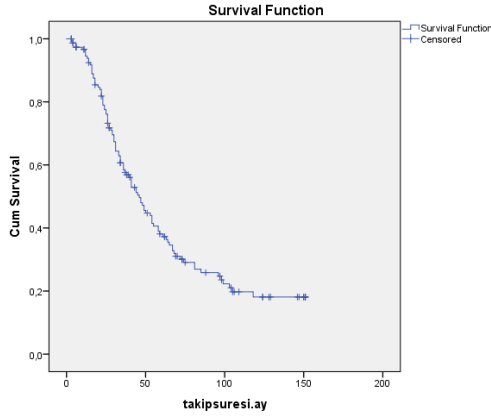
Olguların %37,7'sinde rezeksiyon genişliği majör iken, %62,3'ünde minördür. %15,6'sına ekstrahepatik rezeksiyon (Akciğer, hepatoduodenal lenf nodu, batın içi lokal nüks, sürrenal bez) yapılmıştır. %21,4'üne ablasyon kombine ameliyat yapılmıştır. %6,5'inde cerrahi sınır pozitifdir.

UZUN DÖNEM SAĞ KALIM SONUÇLARI VE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

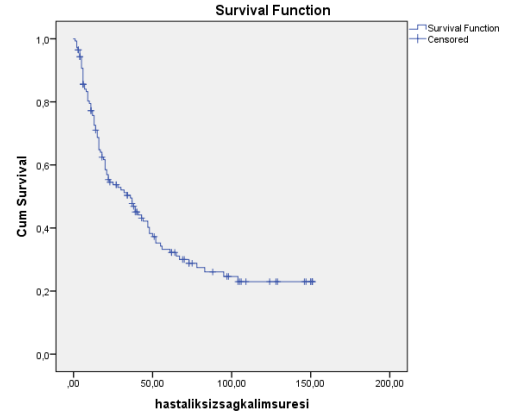
Sağ kalım analizine dahil olan 154 olgunun 91'i (%59.1) ex olmuştur. En son ölüm 118. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi **68.69±4.72 ay**, medyan süre **49 aydır**. Ortalama takip süresi 48,1 ay, medyan takip süresi 37 aydır. Takiplerde 91 hasta ölmüştür, 63 hasta hayattadır, 102 hastanın rekürrensi vardır. **1, 3, 5, 10** yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla **%98; 84,6; %43,4; %22,7** dir.

(şekil 2)

Hastaliksız sağ kalım analizine 142 olgu dahil edilmiştir. 12 olgunun nüks zamanları tespit edilememiştir. 142 olgunun 91'inde (%64) hastalık nüks etmiştir. En son nüks 104.ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi **57,2 ay**, medyan süre **36 aydır**. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile **%49.5, %32,1**'dir.) (şekil 3)



Şekil 2: Genel sağ kalım eğrisi



Şekil 3: Hastaliksiz sağ kalım eğrisi

Tek değişkenli analizde gruplar karşılaştırıldığında, *metastaz sayısının 4 ve üzerinde olması, bilober hastalık, CEA düzeyi, CA 19-9 düzeyi, primer kolorektal tümörün lenf nodu tutulumu olması ve tümör diferansiyasyonu* genel ve hastaliksiz sağ kalımda risk faktörü olarak belirlenmiştir. *Kombine ablasyon ve cerrahi sınır pozitifliği* yalnız hastaliksiz sağ kalımda risk faktörü iken, *metastaz çapının 5 cm ve üzerinde olması* da yalnız genel sağ kalımda risk faktörü olarak bulunmuştur. **(Tablo5)**

Çok değişkenli analizde *multimetastatik hastalık, primer kolorektal tümörün lenf nodu metastazı, tümör diferansiyasyonu ve yüksek CA 19-9 düzeyi* genel sağ kalımda bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir. **(Tablo 6)**

Klinikopatolojik ve tümöre ait parametreler karşılaştırıldığında;

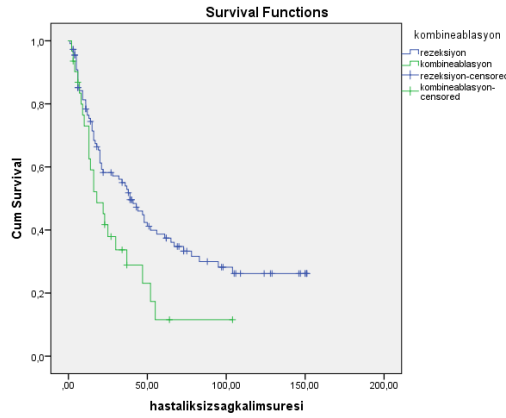
Ablasyon Karşılaştırılması

Yalnız rezeksiyon yapılan grupta medyan sağ kalım 54 ay, 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %46,8 ve %24,2'dir. Kombine rezeksiyon ve ablasyon yapılan grupta medyan sağ kalım 44 ay, 5 yıllık sağ kalım %26,7'dir. Genel sağ kalımda, gruplar karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Rezeksiyon yapılan 111 olgunun 68'inde (%61,3) hastalık nüks etmiştir. En son nüks 104. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksiz sağ kalım süresi 62,3±6 ay, medyan süre 39 aydır. 3 ve 5 kümülatif hastaliksiz sağ kalım oranları sırası ile %54, %37,4 dür.

Ablasyon eklenen 31 olgunun 23'ünde (%74,2) hastalık nüks etmiştir. En son nüks 55. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $31,72 \pm 6,15$ ay, medyan süre 18 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %28,9 ve %11,6'dır.

Rezeksiyon yapılan olguların hastaliksız sağ kalım oranları, ablasyon eklenen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (Log Rank Test $p:0,022$; $p<0,05$). (şekil 4)



Şekil 4: Kombine ablasyon hastaliksız sağ kalım eğrisi

Metastaz Sayısı

Metastaz sayısı 4'den az olan 107 olgunun 56'sı (%52,3) ex olmuştur. En son ölüm 118. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $77,74 \pm 5,96$ ay, medyan süre 61 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %68 ve %50,5'tir.

Metastaz sayısı 4 ve üzerinde olan 47 olgunun 35'i (%74,5) ex olmuştur. En son ölüm 98. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $46,53 \pm 5,32$ ay, medyan süre 31 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %46,1 ve %27,4 dür.

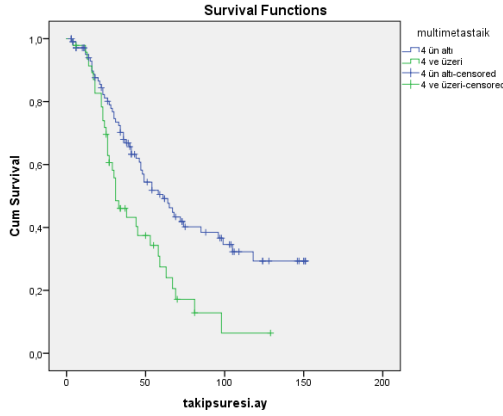
Metastaz sayısı 4 ve üzerinde olan olguların genel sağ kalım oranları, 4'ün altında olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktür (Log Rank Test $p:0,002$; $p<0,05$). (şekil 5)

Metastaz sayısı 4'den az olan 100 olgunun 56'sında (%56) nüks olmuştur. En son nüks 104. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi

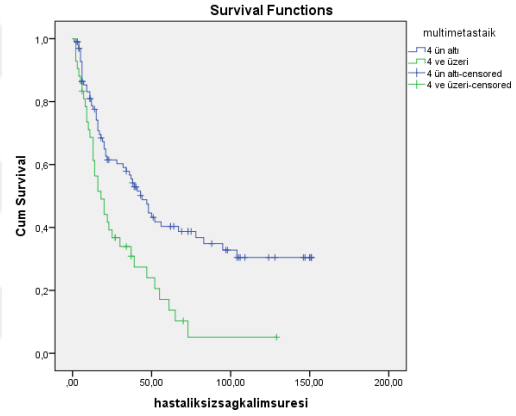
68,07±6,67 ay, medyan süre 44 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastalıksız sağ kalım oranları sırası ile %56,6 ve %40,3' dür .

Metastaz sayısı 4 ve üzerinde olan 42 olgunun 35'inde (%83,35) nüks olmuştur. En son nüks 73. ayda görülmüş olup ortalama hastalıksız sağ kalım 30,77±5,26 ay, medyan süre 18 aydır. 5 ve 10 yıllık kümülatif hastalıksız sağ kalım oranları sırası ile %33,9, %17 dir.

Metastaz sayısı 4 ve üzerinde olan olguların hastalıksız sağ kalım oranları, 4'ün altında olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (Log Rank Test p:0,001; p<0,05). (şekil 6)



Şekil 5: Metastaz sayısı genel sağ kalım eğrisi



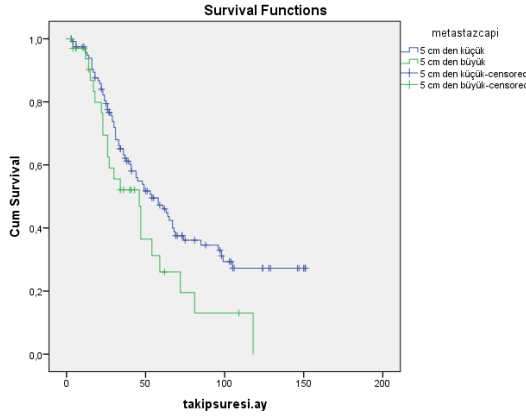
Şekil 6: Metastaz sayısı hastalıksız sağ kalım eğrisi

Metastaz Büyüklüğü

Metastazı 5 cm'den küçük olan 120 olgunun 69'u (%57,5) ex olmuştur. En son ölüm 105. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi 73,1±5,44 ay, medyan süre 54 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %63,2 ve %47,2'dir.

Metastazı 5 cm ve üzerinde olan 34 olgunun 22'si (%64,7) ex olmuştur. En son nüks 118. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi 48,56±7,05 ay, medyan süre 46 aydır. 1 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %52,1 ve %26'dır.

Metastaz büyüklüğü 5 cm ve üzerinde olan olguların genel sağ kalım oranları, 5 cm'den küçük olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (Log Rank Test p:0,045; p<0,05). (şekil 7)



Şekil 7: Metastaz çapı genel sağ kalım eğrisi

Bilober Hastalık

Bilober hastalığı olmayan 85 olgunun 42'si (%49,4) ex olmuştur. En son ölüm 105. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $80,59 \pm 6,80$ ay, medyan süre 61 aydır. 1, 5 ve 10 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile $99 \pm 0,01$, $51 \pm 0,06$ ve $33 \pm 0,07$ 'dir.

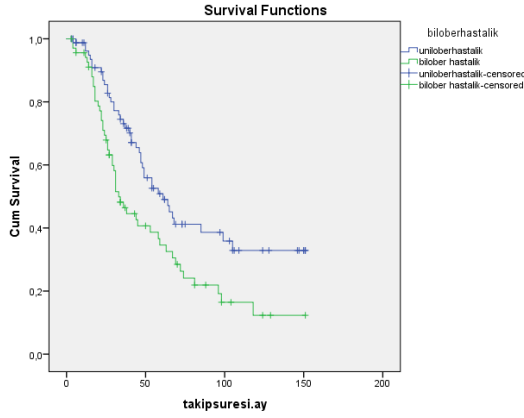
Bilober hastalığı olan 69 olgunun 49'u (%71) ex olmuştur. En son ölüm 118. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $55,63 \pm 6,09$ ay, medyan süre 33 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %46,4 ve %34,6'dır.

Bilober hastalığı olan olguların genel sağ kalım oranları, bilober hastalığı olmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (Log Rank Test $p:0,005$; $p<0,05$). (şekil 8)

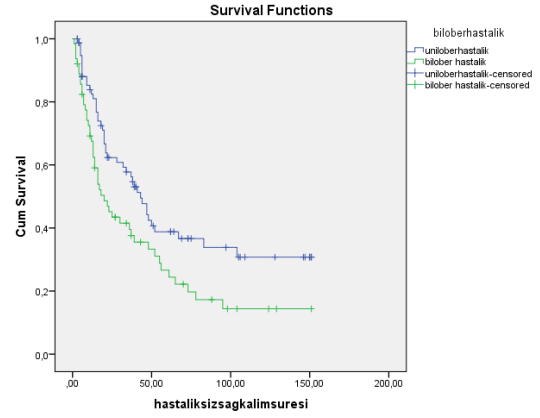
Bilober hastalığı olmayan 79 olgunun 44'ünde (%55,7) nüks görülmüştür. En son nüks 104. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $68,11 \pm 7,51$ ay, medyan süre 43 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %57,8 ve %37,8'dir.

Bilober hastalığı olan 63 olgunun 47'sinde (%74,6) nüks görülmüştür. En son nüks 95. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $44,64 \pm 6,81$ ay, medyan süre 20 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %39,6 ve %24,4'dür.

Bilober hastalığı olan olguların hastaliksız sağ kalım oranları, bilober hastalığı olmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (Log Rank Test $p:0,015$; $p<0,05$). (şekil 9)



Şekil 8: Bilober hastalık genel sağ kalım eğrisi



Şekil 9: Bilober hastalık hastaliksız sağ kalım eğrisi

CEA Düzeyi (ng/dL)

4 hastanın karaciğer ameliyatı öncesi CEA düzeylerine ulaşamamıştır. CEA düzeyi 5'in altında olan 48 olgunun 22'si (%45,8) ex olmuştur. En son ölüm 99. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $86,51 \pm 9,32$ ay, medyan süre 64 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %72 ve %55.7'dir.

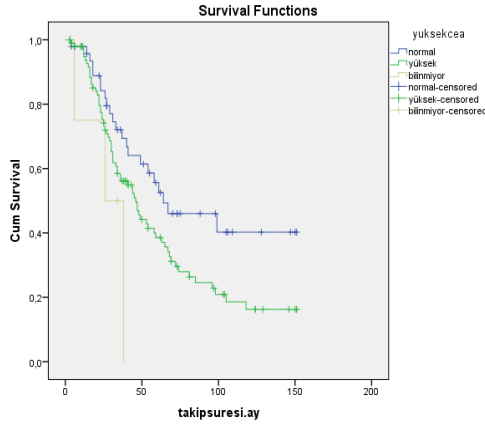
CEA düzeyi 5 ve üzerinde olan 102 olgunun 66'sı (%64,7) ex olmuştur. En son ölüm 118. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $61,99 \pm 5,32$ ay, medyan süre 46 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %58,4 ve %38,6'tir.

CEA düzeyi 5 ve üzerinde olan olguların genel sağ kalım oranları, CEA düzeyi 5'in altında olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. (Log Rank Test $p:0,031$; $p<0,05$). (Şekil 10)

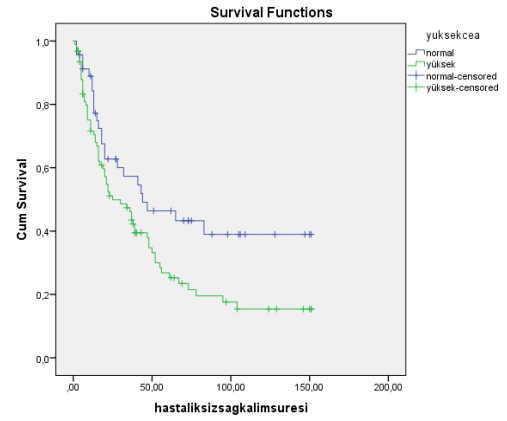
Hastaliksız sağ kalım için bakıldığında, CEA düzeyi 5'in altında olan 46 olgunun 24'ünde (%52,1) nüks görülmüştür. En son nüks 83. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $75,47 \pm 10$ ay, medyan süre 44 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %57,3 ve %46,4'dür.

CEA düzeyi 5 ve üzerinde olan 93 olgunun 65'inde (%69,8) nüks görülmüştür. En son nüks 104. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $48,54 \pm 5,8$ ay, medyan süre 25 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %46,1 ve %26,8'dir.

CEA düzeyi 5 ve üzerinde olan olguların hastaliksız sağ kalım oranları, CEA düzeyi 5'in altında olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (Log Rank Test $p:0,026$; $p<0,05$). (Şekil 11)



Şekil 10: CEA düzeyi genel sağ kalım eğrisi



Şekil 11: CEA düzeyi hastaliksiz sağ kalım eğrisi

CA 19-9 (U/mL)

Toplam 137 hastanın ameliyat öncesi CA19-9 düzeyine ulaşılabildiği görülmüştür. CA 19-9 düzeyi 37'nin altında olan 99 olgunun 52'si (%52,5) ex olmuştur. En son ölüm 118. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $78,74 \pm 6,23$ ay, medyan süre 58 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %65,7 %48,5'dir.

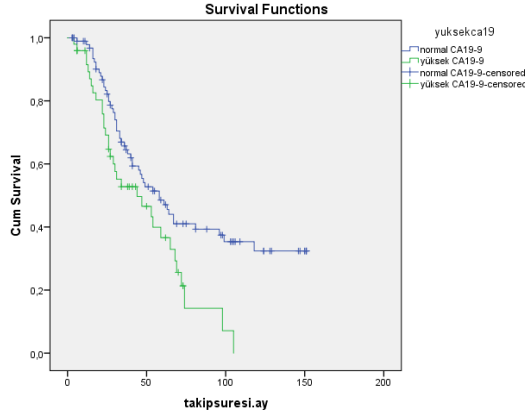
CA 19-9 düzeyi 37 ve üzerinde olan 49 olgunun 33'ü (%67,3) ex olmuştur. En son ölüm 105. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $48,26 \pm 5$ ay, medyan süre 44 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %52,8 ve %36,6'dır.

CA 19-9 düzeyi 37 ve üzerinde olan olguların genel sağ kalım oranları, CA 19-9 düzeyi 37'nin altında olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (Log Rank Test $p:0,011$; $p<0,05$). (Şekil 12)

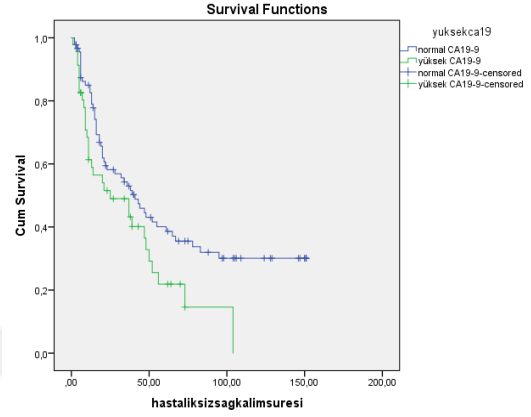
CA 19-9 düzeyi 37'nin altında olan 91 olgunun 54'ünde (%59,3) nüks görülmüştür. En son nüks 95.ayda görülmüş olup ortalama hastaliksiz sağ kalım süresi $65,87 \pm 6,8$ ay, medyan süre 41 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksiz sağ kalım oranları sırası ile %53 ve %40,1 dir.

CA 19-9 düzeyi 37 ve üzerinde olan 46 olgunun 32'sinde (%69,5) nüks görülmüştür. En son nüks 104. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksiz sağ kalım süresi $37,07 \pm 5,83$ ay, medyan süre 25 aydır. 1 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksiz sağ kalım oranları sırası ile %43,2 ve %21,9'dur.

CA 19-9 düzeyi 37 ve üzerinde olan olguların hastaliksız sağ kalım oranları, CA 19-9 düzeyi 37'nin altında olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (Log Rank Test p:0,034; p<0,05). (şekil 13)



Şekil 12: CA 19-9 düzeyi genel sağ kalım eğrisi



Şekil 13: CA 19-9 düzeyi hastaliksız sağ kalım eğrisi

Kolon Tümörünün Lenf Nodu Metastazı

129 hastanın kolon ameliyatının lenf nodu durumunun patolojisine ulaşılmıştır. N0 olan 38 olgunun 14'ü (%36,8) ex olmuştur. En son ölüm 98. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $95,23 \pm 10,38$ ay, medyan süre 96 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %79,7 ve %63'dür.

Lenf tutulumu olan 91 olgunun 34'ü (%37,3) ex olmuştur. En son ölüm 118. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $63,83 \pm 5,8$ ay, medyan süre 48 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %58,6 ve %40,8'dir.

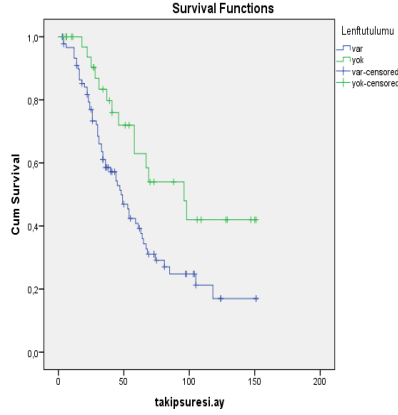
Lenf nodu tutulum olan olguların hastaliksız sağ kalım oranları lenf nodu tutulumu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. (Log Rank Test p:0,012; p<0,05). (şekil 14)

N0 olan 36 olgunun 15'inde (%41,7) nüks görülmüştür. En son nüks 78. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $85,71 \pm 11,67$ ay, medyan süre 73 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %73,8 ve %53,4'dür.

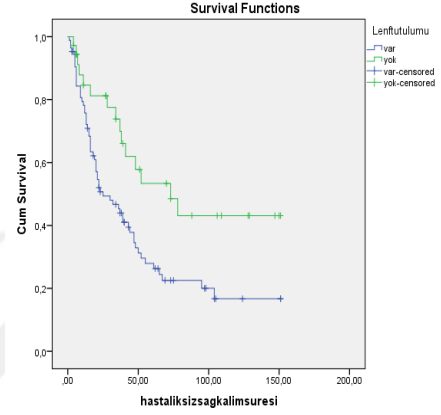
Lenf nodu tutulumu olan 85 olgunun 60'ında (%70,5) nüks görülmüştür. En son nüks 104. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $50,2 \pm 6,18$

ay, medyan süre 25 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %45,3 ve %26,3'tür.

Lenf nodu tutulum olan olguların hastaliksız sağ kalım oranları lenf nodu tutulumu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. (Log Rank Test p:0,007; p<0,05). (Şekil 15)



Şekil 14: Lenf nodu tutulumu genel sağ kalım eğrisi



Şekil 15: Lenf nodu tutulumu hastaliksız sağ kalım eğrisi

Diferansiyasyon

Diferansiyasyonu orta derecede olan 139 olgunun 78'i (%56,1) ex olmuştur. En son ölüm 118. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $72,08 \pm 5,18$ ay, medyan süre 53 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %64, %44,5'tir.

Diferansiyasyonu kötü derecede olan 10 olgunun 9'u (%90) ex olmuştur. En son ölüm 85. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $38,49 \pm 7,44$ ay, medyan süre 30 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %22,9 ve %11,4'dür.

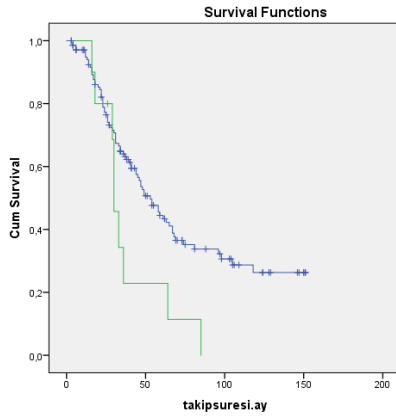
Kötü diferansiyasyonu olan olguların genel sağ kalım oranları, orta düzeyde olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (Log Rank Test p:0,033; p<0,05). (Şekil 16)

Diferansiyasyonu orta derecede olan 128 olgunun 79'unda (%61,7) nüks görülmüştür. En son nüks 104. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım

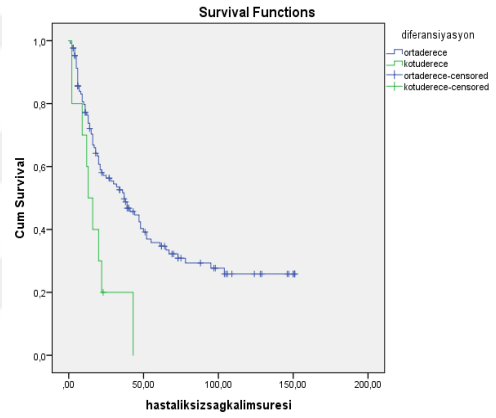
süresi $60,51 \pm 5,64$ ay, medyan süre 38 aydır. 1, 5 ve 10 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile $78 \pm 0,04$, $35 \pm 0,05$ ve $26 \pm 0,05$ 'tir.

Diferansiyasyonu kötü derecede olan 10 olgunun 9'unda (%90) nüks görülmüştür. En son nüks 43. ayda nüks görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $18,20 \pm 4,66$ ay, medyan süre 13 aydır. 1 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları %60'dır.

Kötü diferansiyasyonu olan olguların hastaliksız sağ kalım oranları, orta düzeyde olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (Log Rank Test $p:0,006$; $p<0,05$). (şekil 17)



Şekil 16: Diferansiyasyon genel sağ kalım eğrisi



Şekil 17: Diferansiyasyon hastaliksız sağ kalım eğrisi

Cerrahi Sınır

Cerrahi sınır negatif olan 142 olgunun 82'si (%57,7) ex olmuştur. En son ölüm 118. ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $70,14 \pm 5,0$ ay, medyan süre 49 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %61,4 ve %43,3'tür.

Cerrahi sınır pozitif olan 10 olgunun 9'u (%90) ex olmuştur. En son ölüm 81.ayda görülmüş olup ortalama sağ kalım süresi $42,62 \pm 8,88$ ay, medyan süre 31 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif sağ kalım oranları sırası ile %50, %39'dur.

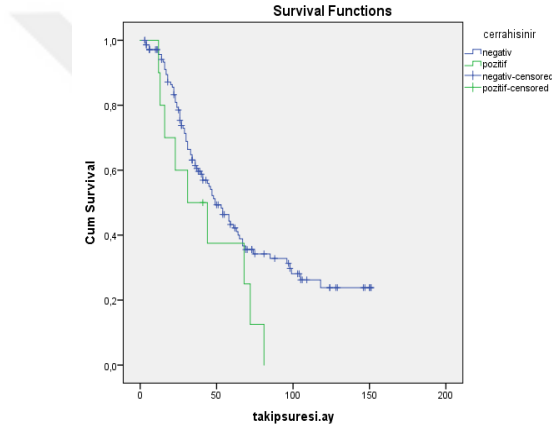
Cerrahi sınır pozitifliğine göre olan olguların genel sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Log Rank Test $p:0,090$; $p>0,05$). (şekil 18)

Cerrahi sınır negatif olan 131 olgunun 82'sinde (%62,6) nüks görülmüştür. En son nüks 104. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi

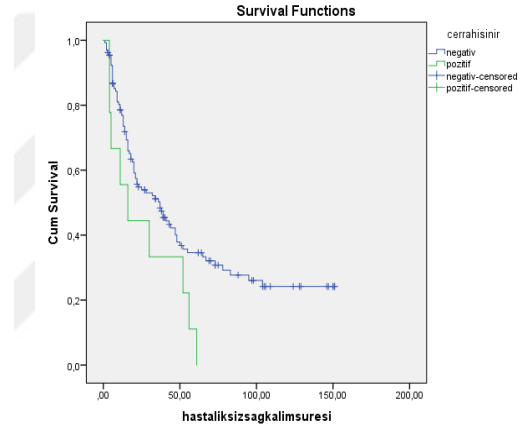
58,63±5,53 ay, medyan süre 37 aydır. 3 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %50,3 ve %36,4'tür.

Cerrahi sınır pozitif olan 9 olgunun 9'unda (%100) nüks görülmüştür. En son nüks 61. ayda görülmüş olup ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 26,56±10,98 ay, medyan süre 16 aydır. 1 ve 5 yıllık kümülatif hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %33,3 ve %11,1'dur.

Cerrahi sınır pozitif olan olguların hastaliksız sağ kalım oranları, negatif olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (Log Rank Test p:0,048; p<0,05). (Şekil 19)



Şekil 18: Cerrahi sınır pozitifliği genel sağ kalım eğrisi



Şekil 19: Cerrahi sınır pozitifliği hastaliksız sağ kalım eğrisi

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser dünyada 3.sıklıkta rastlanan malignitedir. Bu hastaların yaklaşık %50 si ya başvuru karaciğer metastazı ile başvurmaktadır ya da takiplerinde karaciğer metastazı geliştirmektedirler (93). Karaciğer metastazı, kolorektal kanserin beyin metastazı hariç en kötü prognozlu metastazıdır. Karaciğer metastazlarında, karaciğerin cerrahi tedavi ile tümörden arındırılması kür şansı olan tek seçenektir. Bu tedavi şekliyle günümüzde, %68'lere kadar 5 yıllık sağ kalım oranı bildirilmiştir (135). Bununla birlikte kür sağlanamayan hastalarda, hastalık kontrolü sağlanmaktadır ve sağ kalım sürelerinin palyatif kemoterapiye göre daha uzun olduğu görülmüştür (136).

Bu çalışmada, bütün hastalarda medyan sağ kalım süresi 49 ay olarak görüldü. 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %43,4 ve %22,7 olarak bulundu (**şekil 2**). Hastalısız sağ kalım süresi 12 hastada belirlenememiştir. 142 hasta üzerinde yapılan hastalısız sağ kalım analizinde ise medyan hastalısız sağ kalım süresi 36 ay, 5 ve 10 yıllık hastalısız sağ kalım oranları ise sırasıyla %32,1 ve %23 olarak tespit edilmiştir(**şekil 3**). Bu genel ve hastalısız sağ kalım oranları literatür ile uyumludur.

Günümüzde, kolorektal kanserin karaciğer metastazları nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda mortalite, kabul edilebilir oranlardadır. Bu oran merkezler arasında %5 e kadar bildirilmiştir. Bu çalışmaya dahil olan 157 hastanın 3 tanesinde perioperatif mortalite gözlenmiştir (%1,9). Morbidite, cerrahi teknikteki gelişmelere ve tecrübe birikimine rağmen halen yüksek seyretmektedir. Morbidite Clavien-Dindo kalsifikasyonuna göre sınıflandırılmıştır. Grade 3 ve 4 morbidite, majör morbidite olarak kabul edilir. Bu çalışmada majör morbidite 40 hastada gözlenmiştir (%26).

İntraoperatif Ultrasonografi, Karaciğer cerrahisi için bulunması zorunlu olan tetkiklerden bir tanesidir. Kolorektal metastaz cerrahisinde ameliyat öncesi görüntülemelerde farkedilmeyen lezyonları ortaya koyarak R0 rezeksiyon sıklığını arttırır (137). Son zamanlarda ameliyat öncesi görüntüleme teknolojilerinin gelişmesi ile İntraoperatif Ultrasonografi ile ameliyat sırasında ek olarak bulunabilen lezyonların oranlarında düşme gözlenmiştir (138). İntraoperatif Ultrasonun bunların

yanı sıra avantajı, tümörün ana vasküler ve biliyer yapılar ile ilişkisini daha ayrıntılı değerlendirme ve uygun transeksiyon yönünü göstermesidir. Bu çalışmada İntraoperatif Ultrasonografi tüm olgularda kullanılmış ve ablasyon, İntraoperatif Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılmıştır. Ameliyat öncesi görüntülemelerde tespit edilen lezyonlara göre, ek lezyon hastaların %33, 3'ünde tespit edilmiştir.

Kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazlı hastaların 4 te 1 i primer kolorektal hastalıkla beraber başvurmaktadır. Eş zamanlı kolorektal cerrahi ile birlikte karaciğer cerrahisi yapmak literatürde tartışmalıdır. Tartışma iki konu üzerindedir. Birincisi sağ kalım farkı ile ilgilidir. Çalışmalardaki sonuçlar, sağ kalım farkı olmadığını göstermiştir (139). Bu çalışmada da hastaların %31,8 ine kolorektal ameliyatla birlikte eş zamanlı ameliyat yapılmıştır. Bu hastaların sağ kalım analizleri karşılaştırıldığında, sağ kalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,6). Bu çalışmada, eş zamanlı rezeksiyon yapılan ve yapılmayan hastalar arasında morbidite ve mortalite açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarının % 10- 25 i rezeksiyona uygundur (140). Günümüzde irrezekeble karaciğer metastazlarını, operable hale getirmek için birtakım stratejiler geliştirilmiştir. Bunlar tarihsel sıralamayla; portal ven embolizasyonu, dönüştürücü kemoterapi, iki evreli hepatektomiler, ALPSS prosedürü (in situ splitting) ve ablasyon ile kombine rezeksiyonlardır (141). Bu çalışmada, inoperable hastaları operable hale getirmek için kombine ablasyon ile rezeksiyon stratejisi uygulanmıştır. Daha önceden RF ile kombine rezeksiyonlarda yalnız rezeksiyona göre daha kötü prognoz bildirilmiştir. Sonraki çalışmalarda ise birtakım kriterlerin oturtulması ile kabul edilebilir sağ kalım sonuçlarına ulaşılmıştır. EORTC çalışmasında prospektif randomize olarak RF ablasyonun onkolojik olarak etkin bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (117). Ablasyon ile kombine karaciğer rezeksiyonu, başlangıçta inoperable olan hastaları operable hale getiren tek evreli bir ameliyat stratejisidir. Ancak kombine ablasyonla rezeksiyon stratejisine uygun hasta definitif olarak belirlenememiştir. Yapılan çalışmalarda, bu stratejinin izlendiği hastalarda 5 yıllık sağ kalım %36 ile %46,2 arasında bildirilmiştir (142,143). Bu çalışmada kolorektal kanserin karaciğer metastazı nedeniyle opere edilen hastaların %21,4'üne kombine ablasyon uygulanmıştır ve tek evrede ameliyat gerçekleştirilmiştir. Bu hastaları, bilober hastalığı olan ve multimetastatik hastalar

oluşturmaktaydı. Ablasyon ile kombine olgularda medyan sağ kalım süresi 44 ay, 5 yıllık sağ kalım süresi de %29 olarak bulunmuştur. Kombine ablasyon yapılmaksızın sadece rezeksiyon yapılan hastalarla, bu hastalar arasında genel sağ kalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla beraber hastaliksız sağ kalım irdelendiğinde, kombine ablasyon yapılan hastalarda hastaliksız sağ kalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu gördük.(şekil 4) Gözlenen bu fark, diğer çalışmalarda da mevcuttu (144,145). Ancak aynı çalışmalarda ve bu çalışmada da gruplardaki tümör yükü ve dağılımı istatistiksel olarak anlamlı olarak farklılık göstermiştir. Bunların sonucunda ablasyon ile kombine rezeksiyonların, sağ kalım avantajı sağlayabilecek önemli bir tedavi seçeneği olduğunu gördük.

Hastaların çoğu agresif cerrahi ve medikal tedavilere rağmen nüks eder. Çok merkezli çalışmalarda, 16 hafta içerisinde hastaların 3'te 2'sinde nüks geliştiği bilinmektedir (136). Nükslerin %40'ı karaciğer, %30'u ekstrahepatik, %20'si ise kombine metastazlar şeklindedir. Bu çalışmada hastaların %66,2'sinde nüks görülmüştür. Bu çalışmadaki nüks sıklığı ve dağılımı da literatür ile uyumlu bulunmuştur. Nüks gelişen ve rezeksiyona uygun hastalarda re-metastazektomi uygulanan bir tedavidir. Literatürde re-metastazektomi yapılan hastalar ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bununla beraber re-metastazektomi kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranları ile uygulanmaktadır. Bu çalışmada nüks gelişen 102 hastanın 39'una (%38) tekrar cerrahi girişim uygulanmıştır. Bazı hastalarda kür sağladığı bildirilmiştir. Re-metastazektomi ile ilgili 14 serinin meta analizi sonucunda medyan sağ kalım süresi 25-40 ay arasında bildirilmiştir. 5 yıllık sağ kalım oranı ise %29 ile %48 arasında bildirilmiştir (146). Yapılan son meta analizde re- metastazektomi yapılan hastaların sağ kalım oranlarının yapılmayan hastalarla benzer olduğu görülmüştür (146). Bu çalışmadaki re-metastazektomi yapılan hastalarda 5 ve 10 yıllık sağ kalım sırasıyla %45,9 ve %19,3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada re-metastazektomi yapılan hastalarla, yapılmayan hastalar arasında anlamlı bir sağ kalım farkı görülmemiştir, hatta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte re-metastazektomi yapılan hastaların sağ kalım oranları, genel sağ kalım oranına göre daha yüksek bulunmuştur.

Kolorektal kanserin karaciğer metastazı nedeniyle opere olan hastalarda, yüksek nüks oranları nedeniyle risk faktörleri araştırılmış ve böylece hastaların

prognozu ön görülmeye çalışılmıştır. Literatürde bu risk faktörleri belirlenerek skorlama sistemleri de geliştirilmiştir. Bugüne kadar bilinen 13 risk skorlaması vardır (136). Bu risk skorlamaları prognoz hakkında fikir verir ancak tedaviye kılavuzluk etmez. Bu nedenle bu kılavuzların kullanımı sınırlı kalmıştır. Bu çalışmada risk faktörü olarak belirlenen parametreler şöyledir:

Tablo 5: Risk faktörleri (Log- rank univariate analiz)

	Genel sağ kalım	Hastalısız sağ kalım
Kombine ablasyon		p:0.022
Metastaz sayısı ≥ 4	p:0.002	p:0.001
Metastaz çapı ≥ 5 cm	p:0.045	
Bilober hastalık	p:0.005	p:0.015
CEA düzeyi	p:0.031	p:0.066
CA19-9 düzeyi	p:0.011	p:0.034
Kolorektal tümörün lenf nodu metastazı	p:0.012	p:0.007
Tümör diferansiyasyonu	p:0.033	p:0.006
Cerahi sınır		p:0.048

Tablo 6: Bağımsız risk faktörleri (Cox multivariate analiz)

	Genel sağkalım	Hastalısız sağkalım
Multimetastatik hastalık	p:0.002	p:0.018
Kolorektal tümörün lenf nodu metastazı	p:0.025	p:0.037
Tümör diferansiyasyonu	p:0.006	p:0.015
Yüksek CA19-9	p:0.041	

Metastaz sayısının 4 ve üzeri olması, yukarıdaki skorlama sistemlerinin hepsinde bir parametre olarak yer almıştır. Bu çalışmada da metastaz sayısı 4 ve

üzerinde olan hastalarda tek değişkenli analizde, genel ve hastaliksız sağ kalımın anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür($p=0,002,p=0,001$). (**şekil 5, 6**)

Çok değişkenli analizde multimetastatik(4 ve üzeri lezyon) hastalık, hastalıklı ve hastaliksız sağ kalımda bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür. Literatürde 1-3 arası metastazın %50 nin üzerinde sağ kalım oranı gösterdiği, 4-7 arası metastazda %15-30 oranında 5 yıllık sağ kalım görülmüştür ve bu kabul edilebilir bir orandır (147). Bu çalışmada 1-3 arası metastazlarda 5 yıllık sağ kalım oranı %50,5 olarak bulunmuş olup, 4 ve üzeri sayıda metastazlarda ise 5 yıllık sağ kalım oranı %27,4'e düşmektedir. Bu sonuçlar da literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. 8 ve üzeri sayıda olan metastazlarda durum çok açık olmamakla beraber 5 yıllık sağ kalım nadirdir. Bu çalışmada da 8 ve üzeri metastazı olan 12 hastanın 1 tanesi hastaliksız olarak 5. yılını doldurmuştur. 8 hasta da ilk 5 yıl içinde kaybedilmiştir. 3 hasta da palyatif kemoterapi almaktadır. Bu hastaların medyan sağ kalım süresi 31 ay olarak hesaplanmıştır.

Kolorektal tümörlerde lenf nodu metastazı, bağımsız bir risk faktörü olup hastalığın evresini değiştirmektedir. Primer kolorektal tümörün lenf nodu metastazı literatürde tüm analizlerde risk faktörü olarak görülmüştür (136). Bu çalışmada da primer kolorektal tümörün lenf nodu metastazı olması, lenf nodu negatif olan hastalara göre genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmuştur (genel sağ kalım: %40,8 e karşı % 63, $p=0,012$; hastaliksız sağ kalım: %26,3 e karşı %53,4, $p=0,007$) ve çok değişkenli analizde, genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım için, bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür. (**şekil 14, 15**)

Bilober hastalık 2000 li yıllara kadar bir kontrendikasyon olarak görülmekteydi. Bilober hastalığın tartışılan yönü çoklu metastazlarla beraber olmasıdır (136). Bu çalışmada da bilober metastazı olan hastaların %65,3'ünde, 4 ve üzerinde(multimetastatik hastalık) metastaz mevcuttu. Buna bağlı olarak, total tümör volümünün tümör dağılımına göre daha önemli prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada da bilober hastalık olan hastalarda, olmayan hastalara göre genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım oranları anlamlı derecede düşük bulunmuştur.(genel sağ kalım: %34,6'a karşı %51, $p=0,05$; hastaliksız sağ kalım: %24,4'e karşı %37,8, $p=0,015$) (**şekil 8,9**)

Karsinoembriyojenik antijen(CEA) kolorektal kanser karaciğer metastazı nedeniyle ameliyat olan hastaların yaklaşık 4 te 1 inde negatiftir (148). CEA düzeyi, risk skorlaması yapılan 13 çalışmanın 7 sinde bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (148). Tartışmalı olan tarafı, çalışmalardaki cut-off değeridir. Cut- off değeri çalışmalarda geliş güzel alınmıştır. Cut-off düzeyi yüksek alınan çalışmalarda kötü prognostik bir faktör olarak görülmüştür. CEA düzeyi, bu çalışmadaki hastaların %32 sinde normal aralıkta görülmüştür. Bu çalışmada, CEA düzeyi normal ve yüksek olan hastaların genel sağ kalımı karşılaştırıldığında, CEA düzeyi yüksek olan hastaların genel sağ kalım oranı anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir (%55,7 ye karşı %38,6, p=0,031). CEA düzeyi normal ve yüksek olan hastaların hastaliksız sağ kalım oranları da karşılaştırıldığında, CEA düzeyi yüksek olan hastalarda anlamlı düşüklük tespit edilmiştir (%46,4 e karşı %26,8, p=0,026). (şekil 10,11)

Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarında prognoz genelde tümörün total volümü yani tümör yükü ile ilişkili bulunmuştur (149). Literatürde, risk skorlamaları bildirilen bütün çalışmaların hemen hepsinde bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür (136). Bu çalışmada da en büyük metastaz boyutu 5 cm ve üzerinde olan hastalarda, 5 yıllık genel sağ kalım anlamlı olarak düşük görülmüştür (%47,2 ye karşı %26, p=0,045). Hastaliksız sağ kalım oranlarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çok değişkenli analizde ise bağımsız bir risk faktörü olarak görülmemiştir. (şekil 7)

Cerrahi sınır, 1990'lı yıllarda 1 cm'ye kadar pozitif kabul edilmekteydi. 2000'li yıllarda yapılan retrospektif analizlerde cerrahi sınırın 1 mm ile 10 mm arasında olması açısından bir fark görülmemiştir. Cerrahi sınırın 1mm nin altında olması, kötü prognozla ilişkili olarak gösterilmiştir (94). Cerrahi sınırın pozitif olduğu hastalarda(< 1mm) olumsuz başka biyolojik faktörlerin de yer aldığı gösterilmiştir. K- ras mutasyonu olan hastalarda cerrahi sınır pozitifliği yüksektir (136). Çalışmalarda cerrahi sınır, hastaların %5 ile %9'u arasında pozitif olarak görülmüştür (94). Bu çalışmada da cerrahi sınır pozitifliği toplam 10 hastada (%6,5) görülmüştür. Genel sağ kalımda cerrahi sınır pozitif olan hastalarla, olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Cerrahi sınır pozitifliği olan 10 hastanın 9 u nüks etmiştir. Hastaliksız sağ kalım analizleri karşılaştırıldığında, cerrahi sınır pozitif

olan hastalarda oranın anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (%36,4 e karşı %11,1, p=0,048). (**şekil 18,19**)

Tümör diferansiyasyonu ile prognoz arasındaki ilişki son zamanlarda incelenmiştir. Kötü diferansiye tümör bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş, hatta kötü diferansiyasyon kendi içinde grade'lere ayrılmış ve grade yükseldikçe sağkalımın kötüleştiği görülmüş (150). Bu çalışmada kötü diferansiyasyon gösteren 10 olgunun 9'u ex olmuştur. Orta derece diferansiye olgularla genel sağkalım karşılaştırıldığında sağ kalımın anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (%44,5'e karşılık %11,4, p=0,033). Hastalısız sağkalım oranları karşılaştırıldığında da fark anlamlı bulunmuştur (p=0,006). (**şekil 16,17**) Ayrıca çok değişkenli analizde genel ve hastalısız sağ kalım için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (p=0,006, p=0,015). Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Klinikte CA19-9 genellikle CEA ile birlikte kullanılmaktadır. ASCO kolorektal karaciğer metastazında bu belirtecin kullanılması ile ilgili yeterli kanıt olmadığını belirtmiştir ve prognoz öngörmede kullanımı tartışmalıdır. Ancak bazı çalışmalarda bu görüşün tersi savunulmuştur, hatta prognostik önemi CEA'dan daha önemli görülmüştür (151). Bu çalışmada CA19-9'un yüksek bulunduğu hasta grupları, normal olanlar ile karşılaştırıldığında genel sağ kalımın anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (%48,5'e karşı %36,6, p=0,011). (**şekil 12**) Hastalısız sağ kalım için karşılaştırma yapıldığında da farkın anlamlı olduğu görülmüştür (%40,1'e karşı %21,9, p=0,034). (**şekil 13**) Bununla beraber CA19-9 düzeyinin yüksek olması genel sağkalımda bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür (p=0,041).

6. SONUÇLAR

Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarının cerrahi tedavisi sağ kalım avantajı sağlar. Kolorektal kanserin karaciğer metastazı nedeni ile cerrahi rezeksiyon yapılan hastalardaki 5 yıllık sağ kalım oranları literatür ile uyumlu bulunmuştur. Kombine ablasyon, rezeksiyon için uygun olmayan seçilmiş olguları operable hale getirebilir ve tek evreli ameliyat ile kabul edilebilir sağ kalım avantajı sağlar. Metastaz sayısının 4 ve üzerinde olması, bilobler hastalık, CEA düzeyi, CA 19-9 düzeyi, kolorektal tümörün lenf nodu metastazı ve tümör diferansiyasyonu hem genel hem hastaliksız sağ kalımda; kombine ablasyon ve cerrahi sınır hastaliksız sağ kalımda; metastaz çapının 5 cm'den büyük olması da genel sağ kalımda risk faktörü olarak bulunmuştur. Multimetastatik hastalık, kolorektal tümörün lenf nodu metastazı ve tümör diferansiyasyonu genel ve hastaliksız sağ kalıma etkide, CA 19-9 ise genel sağ kalımda bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Remetastazektominin sağ kalım avantajı ile birlikte kür potansiyeli vardır. 5 yılı hastaliksız geçiren hastalar kür kabul edilmemelidir. 10 yılı hastaliksız geçiren hastalar da risk faktörlerini içermektedir, nüks için halen risk altındadırlar. Kötü seyirli hastaları risk faktörleri ile belirlemek mümkün değildir. Risk faktörlerini belirlemek prognoz hakkında fikir verir ancak tedaviye kılavuzluk etmez.

7. KAYNAKLAR

1. Goldsmith NA, Woodburne RT. Surgical anatomy pertaining to liver resection. Surg Gynecol Obstetr 1957; 195: 310-8.
2. Couinaud C. Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson; 1957.
3. Jarnagin, WR. Blumgart, LH. (Eds.). (2012). Blumgart's Surgery of the Liver, Biliar Tract and Pancreas (ss.32). Philadelphia: Elsevier Saunders.
4. Jarnagin, WR. Blumgart, LH. (Eds.). (2012). Blumgart's Surgery of the Liver, Biliar Tract and Pancreas (ss.34). Philadelphia: Elsevier Saunders.
5. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg 1982; 6: 3-9
6. vanLeeuwen MS, Fernandez MA, van Es HW, et al. Variations in venous and segmental anatomy of the liver: two and three-dimensional MR imaging in healthy volunteers. AJR Am J Roentgenol 1994; 162: 1337-45.
7. Terminologia anatomica: international anatomical terminology. FCAT. Thieme, Stuttgart, New York;1998. p. 54-6.
8. Lev-Toaff AS, Friedman AC, Cohen LM, et al. Hepatic infarcts: new observations by CT and sonography. AJR Am J Roentgenol 1987;149: 87-90
9. Brunicaudi, FC. Brandt, ML. Andersen, DK. Biliar, TR. Dunn, DL. Hunter, JG. Matthews, JB. Pollock, RE. (Eds.). (2016). Schwartz Cerrahinin İlkeleri (Özmen. MM, Çev.) (ss.1291) Ankara: McGraw-Hill.
10. Jarnagin, WR. Blumgart, LH. (Eds.). (2012). Blumgart's Surgery of the Liver, Biliar Tract and Pancreas (ss.74). Philadelphia: Elsevier Saunders.
11. Brunicaudi, FC. Brandt, ML. Andersen, DK. Biliar, TR. Dunn, DL. Hunter, JG. Matthews, JB. Pollock, RE. (Eds.). (2016). Schwartz Cerrahinin İlkeleri (Özmen. MM, Çev.) (ss.1267). Ankara: McGraw-Hill.
12. Sureka B, Patidar Y, Bansal K, et al. Portal vein variations in 1000 patients: surgical and radiological importance. Br J Radiol 2015;88(1055):20150326
13. Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al. Intrahepatic portal vein branches studied by percutaneous transhepatic portography. Radiology 1985; 154: 31-6.
14. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, et al. Extended Hepatectomy in Patients With Hepatobiliary Malignancies With and Without Preoperative Portal Vein Embolization. Arch Surg. 2002;137(6):675-681
15. Jarnagin, WR. Blumgart, LH. (Eds.). (2012). Blumgart's Surgery of the Liver, Biliar Tract and Pancreas (ss.1577). Philadelphia: Elsevier Saunders.
16. Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S, et al. Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. J Vasc Interv Radiol 2005; 16: 215-25.

17. Jarnagin, WR, Blumgart, LH. (Eds.). (2012). Blumgart's Surgery of the Liver, Biliar Tract and Pancreas (ss.74). Philadelphia: Elsevers Sounders., Beauchamp, RD, Evers, BM, Mattox KL. (Eds.). (2016). Sabiston Textbook of Surgery (ss.1418). Philadelphia: Elsevier.
18. Townsend JR, CM, Beauchamp, RD, Evers, BM, Mattox KL. (Eds.). (2017). Sabiston Textbook of Surgery (ss.1419). Philadelphia: Elsevier.
19. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. Am J Surg 1966; 112: 337-47.
20. Coskun M, Kayahan EM, Ozbek O, et al. Imaging of hepatic arterial anatomy for depicting vascular variations in living related liver transplant donor candidates with multi-detector computed tomography: comparison with conventional angiography. Transplant Proc 2005; 37: 1070-3.
21. Catalano OA, Singh AH, Uppot RN, et al. Vascular and biliary variants in the liver: implications for liver surgery. Radiographics 2008; 28: 359-78.
22. Kamel IR, Lawler LP, Fishman EK. Variations in anatomy of the middle hepatic vein and their impact on formal right hepatectomy. Abdom Imaging 2003; 28: 668-74.
23. Erbay N, Raptopoulos V, Pomfret EA, et al. Living donor liver transplantation in adults: vascular variants important in surgical planning for donors and recipients. AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 109-14.
24. Skandalakis, JE. (Ed). (2008). Skandalakis Cerrahi Anatomi (Başaklar, CA, Çev.) (ss.1045). Ankara: Palme Yayıncılık
25. Townsend JR, CM, Beauchamp, RD, Evers, BM, Mattox KL. (Eds.). (2017). Sabiston Textbook of Surgery (ss.1419). Philadelphia: Elsevier.
26. Healey JE, Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver. Analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. AMA Arch Surg 1953; 66: 599-616.
27. Choi JW, Kim TK, Kim KW, et al. Anatomic variation in intrahepatic bile ducts: an analysis of intraoperative cholangiograms in 300 consecutive donors for living donor liver transplantation. Korean J Radiol 2003; 4: 85-90.
28. Itamoto T, Emoto K, Mitsuta H, et al. Safety of donor right hepatectomy for adult-to-adult living donor liver transplantation. Transpl Int 2006; 19: 177-83.
29. Yeh BM, Breiman RS, Taouli B, et al. Biliary tract depiction in living potential liver donors: comparison of conventional MR, mangafodipir trisodium-enhanced excretory MR, and multi-detector row CT cholangiography initial experience. Radiology 2004; 230: 645-51.
30. Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, et al. Bile leakage and liver resection: where is the risk? Arch Surg 2006; 141: 690-5.
31. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C (Eds.). (2010). Kolon ve Rektum Kanseri (ss.138-140). İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği.
32. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016
33. Rizk SN, Ryan SS. Clinicopathologic review of 92 cases of colon cancer. South Dakota Journal of medicine 1994; 47(3): 89-93

34. Hamilton W, Round A, Sharp D, et al. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2005;93(4):399-405
35. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East African Medical Journal*. 2008;85(6):259-62
36. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. 1999;94(10):3039-45.
37. Chun YS, Vauthey J, Ribero D, et al. Systemic Chemotherapy and Two-Stage Hepatectomy for Extensive Bilateral Colorectal Liver Metastases: Perioperative Safety and Survival. *J Gastrointest Surg* (2007) 11: 1498-504.
38. Brunicaardi, FC. Brandt, ML. Andersen, DK. Biliar, TR. Dunn, DL. Hunter, JG. Matthews, JB. Pollock, RE. (Eds.). (2016). *Schwartz Cerrahinin İlkeleri (Özmen. MM, Çev.)* (ss.1203). Ankara: McGraw-Hill.
39. Beauchamp, RD. Evers, BM. Mattox KL. (Eds.). (2016). *Sabiston Textbook of Surgery* (ss.1359) . Philadelphia: Elsevier
40. Brunicaardi, FC. Brandt, ML. Andersen, DK. Biliar, TR. Dunn, DL. Hunter, JG. Matthews, JB. Pollock, RE. (Eds.). (2016). *Schwartz Cerrahinin İlkeleri (Özmen. MM, Çev.)* (ss.1204) Ankara: McGraw-Hill.
41. Townsend JR, CM. Beauchamp, RD. Evers, BM. Mattox KL. (Eds.). (2017). *Sabiston Textbook of Surgery* (ss.1342). Philadelphia: Elsevier.
42. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009; 4: 1-22.
43. Juhn E, Khachemoune A. Gardner syndrome: skin manifestations, differential diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2010; 11: 117–22.
44. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532
45. Brunicaardi, FC. Brandt, ML. Andersen, DK. Biliar, TR. Dunn, DL. Hunter, JG. Matthews, JB. Pollock, RE. (Eds.). (2016). *Schwartz Cerrahinin İlkeleri (Özmen. MM, Çev.)*(ss.1204) Ankara: McGraw-Hill.
46. Brunicaardi, FC. Brandt, ML. Andersen, DK. Biliar, TR. Dunn, DL. Hunter, JG. Matthews, JB. Pollock, RE. (Eds.). (2016). *Schwartz Cerrahinin İlkeleri (Özmen. MM, Çev.)*(ss.1205) Ankara: McGraw-Hill.
47. Townsend JR, CM. Beauchamp, RD. Evers, BM. Mattox KL. (Eds.). (2017). *Sabiston Textbook of Surgery* (ss.1372). Philadelphia: Elsevier.
48. Prokop M, Galanski M. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the body*. 541-595, Thieme, Stuttgart, New York 2003
49. Kulinna C, Eibel R, Matzek W, et al. Staging of rectal cancer: diagnostic potential of multiplanar reconstructions with MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:421-427

50. Gore RM, Levine MS. Textbook of Gastrointestinal Radiology. 3rd Ed. 1123-1166, Saunders Elsevier. Philadelphia PA, 2008
51. Nickel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257:674-84.
52. Nahas CS, Akhurst T, Yeung H, et al. Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:704-11.
53. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006; 55:1007-1011.
54. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37:862-9.
55. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, et al. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227:319-323.
56. Libutti SK, Alexander HR Jr, Choyke P, et al. A prospective study of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, 99mTc-labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:779-86.
57. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:759-767.
58. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39:718-27.
59. Deandreis D., Leboulleux S., Dromain C., et al: Role of FDG PET/CT and chest CT in the follow-up of lung lesions treated with radiofrequency ablation. *Radiology* 2011; 258: pp. 270-276
60. Ruers T.J.M., Wiering B., van der Sijp J.R.M., et al: Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with . *Journal of Nuclear Medicine* 2009; 50: pp. 1036-1041
61. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):65-71.
62. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272-8.
63. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2912-9.
64. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-66.

65. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230:309-18.
66. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-66.
67. Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. *The American Journal of Surgery* 1978;135:389-394
68. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-Year Survival After Resection of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer in Patients Screened by Positron Emission Tomography With F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240:438-450
69. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71
70. Steele G Jr, Bleday R, Mayer RJ, et al. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9:1105.
71. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996;77: 1254.
72. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2010;97:1110.
73. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644–57
74. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12(11):900–9.
75. Nagashima I, Takada T, Adachi M, et al. Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: Comparison of our scoring system to the positive number of risk factors. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6305-6309
76. Konopke R, Kersting S, Distler M, et al. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver Int* 2009;29: 89
77. Roberts KJ, White A, Cockbain A, et al. Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014; 101: 856
78. Yamashita S, Brudvik KW, Kopetz SE, et al. Embryonic Origin of Primary Colon Cancer Predicts Pathologic Response and Survival in Patients Undergoing Resection for Colon Cancer Liver Metastases. *Ann Surg* 2018; 267: 514
79. Berri RN, Abdalla EK. Curable metastatic colorectal cancer: Recommended paradigms. *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 200-208
80. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-8

81. Jaeck D, Nakano H, Bacheiller P, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: A prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 430
82. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, et al. Validation of prognostic scorings for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3279-88.
83. P. Brodt (ed.), *Liver Metastasis: Biology and Clinical Management, Cancer Metastasis – Biology and Treatment* 16, part2 chapter 12 p. 353-380
84. Mekenkamp LJ, Koopman M, Teerenstra S, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer* 2010; 103(2): 159
85. Bizmuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224(4):509
86. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232(6): 777
87. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12): 3481
88. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7(1): 109
89. Terminology Committee of the IHPBA (authors). Terminology of liver anatomy and resections. *HPB Surg* 2000;2:333–9
90. Verberne CJ, Wiggers T, Vermeulen KM, et al. Detection of recurrences during follow-up after liver surgery for colorectal metastases: both carcinoembryonic antigen (CEA) and imaging are important. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(2): 457
91. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-27.
92. Gomez D, Sangha VK, Morris-Stiff G, et al. Outcomes of intensive surveillance after resection of hepatic colorectal metastases. *Br J Surg* 2010; 97:1552-60.
93. de Jong MC, Pulitano C, Libero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250(3): 440
94. Pawlik TM, Scoggings CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241(5) :715
95. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008;248(4):626
96. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, et al. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2007;94(9):1133
97. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB(Oxford)* 2011;13(11):774

98. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225(1):51
99. Neal CP, Nana GR, Jones M, et al. Repeat hepatectomy is independently associated with favorable long-term outcome in patients with colorectal liver metastases. *Cancer Med.* 2017;6(2):331
100. Amarsi FF, McElrath-Garza A, Ahmad a, et al. Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. *Arch Surg* 2006;141(6):581
101. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, et al. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45(10):1748
102. Kuvshinoff BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery* 2002;132(4):605
103. Ahmad A, Chen SL, Kavanagh MA, et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? *Am Surg* 2006;72(10):875
104. Hildebrand P, Leibecke T, Kleemann M. Influence of operator experience in radiofrequency ablation of malignant liver tumours on treatment outcome. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(4):430
105. van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(5):651
106. Kosari K, Gomez M, Hunter D, et al. Local, intrahepatic, and systemic recurrence patterns after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *J Gastrointest Surg.* 2002;6(2).255
107. Dodd GD, Frank MS, Aribandi M, et al. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(4):777
108. Jiang HC, Liu LX, Piao DX, et al. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver cancers. *World J Gastroenterol.* 2002;8(4):624
109. Lu DS, Raman SS, Limanond p, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(10):1267
110. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:101
111. Wong SL, Mangu PB, Choiti MA, 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(3):493
112. White RR, Avital I, Sofocleous CT, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2007;11(3):256
113. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239(6):818
114. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(8):945

115. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006;141(5):460
116. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol.* 2012;23(10):2619
117. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9)
118. de Baère T, Risse O, Kuoch V, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(3):695
119. Song P, Sheng L, Sun Y, et al. The clinical utility and outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases. *Oncotarget* 2017;8(31):51792
120. Martin RC, Scoggings CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(1):171
121. Schibata T, Niinobu T, Ogata N, et al. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2000;89(2): 276
122. van Tilborg AA, Scheffer HJ, de Jong MC, et al. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(10):1438
123. Shady W, Petre N, Do KG, et al. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(2):268
124. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386
125. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1635
126. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1829
127. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(7):860
128. Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver Int.* 2007;27(7):938
129. Aloia T, Sebah M, Plasse M, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4983
130. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2065

131. Rubbia- Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(3):460
132. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, et al. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4287-99
133. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007;96(7):1037
134. Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy--an intergroup study. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1499
135. Simmonds PC, Primrose JN, Garden OJ et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94(7):982-99
136. Chakedis J, Squires MH, Beal EW, et al. Update on current problems in colorectal liver metastasis. *Curr Probl Surg.* 2017;54(11):554-602.
137. D'Onofrio M, Gallotti A, Martone E, et al. Is intraoperative ultrasound (IOUS) still useful for the detection of liver metastases? *J Ultrasound.* 2009;12: 144–147.
138. Hoch G, Croise-Laurent V, Germain A, et al. Is intraoperative ultrasound still useful for the detection of colorectal cancer liver metastases? *HPB (Oxford)* 2015;17(6):514-9.
139. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al: Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(9):729-41.
140. Mohammad WM, Balaa FK. Surgical Management of Colorectal Liver Metastases. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(4):225-32.
141. Philips P, Grohsl T, Hanna EM et al. Single-stage resection and microwave ablation for bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2016;103(8):1048-54
142. Kornprat P, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from 15 colorectal cancer. *Arch Surg.* 2007;142(11):1087-92.
143. Elias D, Baton O, Sideris L, et al. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2005;90(1): 36-42
144. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg.* 2008;143(12):1204-12.
145. Abbott DE, Sohn VY, Hanseman D, Curley SA. Cost-effectiveness of simultaneous 1 resection and RFA versus 2-stage hepatectomy for bilobar colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2014;109(6):516-20.
146. Wurster EF, Tenckhoff S, Probst P, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of repeated versus single hepatic resection for colorectal cancer liver metastases.

HPB (Oxford). 2017;19(6):491-497

147. Viganò L, the late Capussotti L, Majno P, et al. Liver resection in patients with eight or more colorectal liver metastases. *BJS* 2015; 102: 92–101
148. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(1):16-24.
149. Jaeck D, Pessaux P. Bilobar colorectal liver metastases: treatment options. *Surg Oncol Clin N Am.* 2008;17(3):553-68
150. Yunemura K, Kajiwara Y, Ao T et al. Prognostic value of poorly differentiated clusters in liver metastatic lesions of colorectal carcinoma. *American journal of surgical pathology.* 2019(43),1341-1348
151. Zhenhai L, Jianhong P, Zhiqiang W et al. High preoperative serum CA19-9 level is predictive of poor prognosis for patients with colorectal liver oligometastases undergoing hepatic resection. *Med Oncol* 2016 (33),121

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Muhammed Tahir AKÇA

Doğum yeri ve tarihi: KONYA / 04.02.1990

İletişim adresi ve telefonu: mtahirakca7@gmail.com

0505 604 38 48

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitim Bilgileri

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor (Aralık 2014-)

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2014)

Konya Meram Fen Lisesi (2003-2006)

III- Mesleki Deneyimi

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Genel Cerrahi Kliniği, Asistan Doktor (Aralık 2014-)

Hakkari Şemdinli Toplum Sağlığı Merkezi, Pratisyen Hekim

(Ekim 2014-Aralık 2014)