



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**KOLOREKTAL METASTAZ NEDENİYLE KARACİĞER
REZEKSİYONU YAPILAN HASTALARIN HASTALIKSIZ VE GENEL
SAĞKALIMINI ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ.**

Dr. Bakhtiyar CHAKHALOV

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2018



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**KOLOREKTAL METASTAZ NEDENİYLE KARACİĞER
REZEKSİYONU YAPILAN HASTALARIN HASTALIKSIZ VE GENEL
SAĞKALIMINI ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ.**

Dr. Bakhtiyar CHAKHALOV

Tez Danışmanı: Op. Dr. Ayhan ÖZSOY

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2018

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlığı eğitimim boyunca gerek tıbbi bilgilerinden gerekse hekimlik sanatından meslek hayatıma yön veren, destek ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam eğitim sorumlusu Sayın Prof.Dr. Servet Rüştü KARAHAN'a,

Cerrahi bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı saygı değer hocalarım Sayın Prof.Dr.Hakan GÜVEN'e, Sayın Prof.Dr.Orhan YALÇIN'a ve Sayın Op.Dr.Musa Yavuz ERYAVUZ'a,

Tez çalışmam sürecinde destek, hoşgörü ve yönlendirmesiyle bana destek olan tez danışmanım Sayın Op.Dr.Ayhan ÖZSOY'a;

Tezimin oluşması, tamamlanmasında desteğini hiçbir koşulda esirgemeyen, bana değerli vaktini ayıran ve saatlerce, günlerce tezim için fikir yürüten, cesaret veren, her konuda kolaylık sağlayan ve beni her konuda aydınlatan Sayın Op.Dr.Mehmet GÖKÇEİMAM'a;

Tez verilerimin istatistiki bilgilerinin yapılmasında ve düzenlenmesinde değerli vaktini bana ayıran Sayın Doç.Dr.Sedat KAMALI'ya;

Bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman destek olan tüm değerli Genel Cerrahi kliniği uzmanlarına;

Cerrahi eğitimimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, birbirimizle ailelerimizden bile daha fazla zaman geçirdiğimiz, asistanlık eğitimimiz boyunca yediğimiz içtiğimiz ayrı gitmeyen değerli asistan arkadaşlarıma;

Birbirimize saygı,sevgi ve yardımlarımızı hiçbir zaman esirgemediğimiz çalıştığım bütün hemşireler, sağlık memuru ve yardımcı sağlık personellerine;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve katkılarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme ve bu sıkıntılı dönemde desteği ile yanımda olan çok değerli eşime teşekkür ederim.

Dr. Bakhtiyar CHAKHALOV

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
GRAFİKLERİN DİZİNİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1.KARACİĞER ANATOMİSİ	2
2.2.KOLOREKTAL KANSERLER EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.3.ETYOLOJİK FAKTÖRLER	4
2.3.1.Özgeçmişte adenom varlığı	4
2.3.2.Yaş.....	5
2.3.3.Diyet	5
2.3.4.İnflamatuvar Bağırsak hastalıkları	5
2.3.5.Herediter risk faktörleri	5
2.3.6.Obezite.....	6
2.3.7.Hormonal faktörler.....	6
2.3.8.Sigara.....	6
2.3.9.Diğer risk faktörleri.....	7
2.4.KLİNİK ÖZELLİKLER	7
2.5.EVRELEME	7
2.6.PROGNOZ	9

2.7.KOLOREKTAL KANSERİN KARACİĞER METASTAZI.....	10
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
4-BULGULAR	14
5-TARTIŞMA	36
6-SONUÇ	48
7-KAYNAKLAR.....	49
8-ÖZGEÇMİŞ	59
9-EKLER.....	60

KISALTMALAR DİZİNİ

KRK	: Kolorektal kanser
RF	: Radyofrekans ablasyon
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
BT	: Bilgisayarlı tomografi
USG	: Ultrasonografi
cm	: Santimetre
mm	: Milimetre
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
VKİ	: Vena Kava Inferior
5FU	: 5-Fluorouracil
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalıkları
FAP	: Familiyal Adenomatöz Polipozis
ÜK	: Ülseratif Kolit
HNPCC	: Herediter Non-polipozis Kolorektal kanser
AJCC	: American Joint Committee on Cancer

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	TNM 8'e göre Kolorektal Kanser Evrelemesi	8
Tablo 2:	TNM 8'e göre Kolorektal Kanser Evrelemesi (devamı).....	9
Tablo 3:	Kolorektal Kanser Evrelemesi ve 5-yıllık sağkalımı	10
Tablo 4:	Genel ve hastalıksız sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin tek değişkenli analizi	35



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Grafik 2: Kolon tümörünün yerleşim yerine göre dağılımı

Grafik 3: Kolon tümörü ve karaciğer metastazının senkron/metakron dağılımı

Grafik 4: Hasta yaşının genel sağkalıma etkisi

Grafik 5: Hasta yaşının hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 6: Primer tümör lokalizasyonunun genel sağkalıma etkisi

Grafik 7: Primer tümör lokalizasyonunun hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 8: Kolon operasyonu ile karaciğer rezeksiyonu arasındaki geçen zamanın genel sağkalıma etkisi

Grafik 9: Kolon operasyonu ile karaciğer rezeksiyonu arasındaki geçen zamanın hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 10: Primer tümör histolojik tipinin genel sağkalıma etkisi

Grafik 11: Primer tümör histolojik tipinin hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 12: Primer tümör histolojik diferansiyasyon derecesinin genel sağkalıma etkisi

Grafik 13: Primer tümör histolojik diferansiyasyon derecesinin hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 14: Primer tümör lenf nodu metastazının genel sağkalıma etkisi

Grafik 15: Primer tümör lenf nodu metastazının hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 16: Karaciğer ve kolon senkron/metakron tümörlerinin genel sağkalıma etkisi

Grafik 17: Karaciğer ve kolon senkron/metakron tümörlerinin hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 18: Ameliyat öncesi CEA parametresinin genel sağkalıma etkisi

Grafik 19: Ameliyat öncesi CEA parametresinin hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 20: Metastatik karaciğer tümör lokalizasyonun genel sağkalıma etkisi

Grafik 21: Metastatik karaciğer tümör lokalizasyonun hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 22: Metastatik karaciğer tümör boyutunun genel sağkalıma etkisi

Grafik 23: Metastatik karaciğer tümör boyutunun hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 24: Metastatik karaciğer tümör sayısının genel sağkalıma etkisi

Grafik 25: Metastatik karaciğer tümör sayısının hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 26: Metastatik karaciğer tümör cerrahi sınırın (≥ 1 cm / < 1 cm) genel sağkalıma etkisi

Grafik 27: Metastatik karaciğer tümör cerrahi sınırın (≥ 1 cm / < 1 cm) hastalıksız sağkalıma etkisi

Grafik 28: Metastatik karaciğer tümöre yönelik yapılan cerrahinin genel sağkalıma etkisi

Grafik 29: Metastatik karaciğer tümöre yönelik yapılan cerrahinin hastalıksız sağkalıma etkisi

ÖZET

KOLOREKTAL METASTAZ NEDENİYLE KARACİĞER REZEKSİYONU YAPILAN HASTALARIN HASTALIKSIZ VE GENEL SAĞKALIMINI ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.

Amaç: Kolorektal kanser tanısı konulan hastaların %50-60'ından fazlasında yaşamları içinde karaciğer metastazı gelişecektir. Karaciğer metastazları için rezeksiyon, kolorektal kanser tedavisinin rutin bir parçası haline gelmiştir ve en etkili tedavi yöntemidir. Bu çalışmanın amacı kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda hastalıksız ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin ortaya konmasıdır.

Gereç ve yöntem: SBÜ Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Ocak 2006 – Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemizde kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan 105 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Sürvi analizleri Kaplan-Meier metodu, sürvi farkları Log-Rank (Mantel-cox) testi ile, multivariate analizleri Cox Regression risk modeli ile değerlendirildi. Hastaların genel ve hastalıksız sağkalımını etkileyen yaşı, primer tümör yerleşimi, iki ameliyat arasındaki zaman, primer tümör histolojik tipi, primer tümör diferansiyasyon derecesi, primer tümör lenf nodu durumu, karaciğer metastazının zamanlaması, ameliyat öncesi CEA düzeyi, karaciğer metastazının dağılımı, metastatik karaciğer lezyon boyutu, metastaz sayısı, metastatik karaciğer tümör cerrahi sınırı ve karaciğer rezeksiyon genişliği gibi prognostik faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hastanın yaşı, primer tümör histolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, primer tümör lenf nodu durumu, ameliyat öncesi CEA düzeyi, metastatik lezyonların boyutu, cerrahi sınırı ve cerrahi rezeksiyon genişliğinin (hepsi için $p<0,0001$) genel sağkalıma etkisi olduğu görülmüştür. Aynı şekilde hastanın yaşı, diferansiyasyon derecesi, primer tümör lenf nodu durumu, ameliyat öncesi CEA düzeyi, metastatik lezyonların boyutu ve cerrahi rezeksiyon genişliğinin (hepsi için $p<0,0001$), metastatik lezyonun zamanlaması ($p=0,011$) ve cerrahi sınırının ($p=0,011$) hastalıksız sağkalıma etkisi olduğu görülmüştür. Hastanın primer tümör yerleşiminin, iki ameliyat arasındaki zaman, metastatik lezyonun

dağılımı ve sayısının genel sağkalıma, primer tümör yerleşiminin, histolojik tipinin, metastatik lezyonun dağılımı ve sayısının hastalıksız sağkalıma etkisinin olmadığı görüldü.

Sonuç: Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım birçok faktörlerden etkilenmektedir. Cerrahi planlama yapılırken bu faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir. Çalışmamızda anlamlı çıkan prognostik faktörlerin hastaya cerrahi planlayıp preoperatif hazırlarken ve cerrahi sonrası takiplerinde dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: Kolorektal kanser, karaciğer metastazları, hepatik rezeksiyon, sağkalım.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF PROGNOSTIC FACTORS AFFECTING DISEASE-FREE AND OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH LIVER RESECTION FOR COLORECTAL METASTASES.

Aim: More than 50-60% of patients with colorectal cancer will eventually develop hepatic metastases during the course of their disease. Hepatic resection is a safe and effective therapy for metastatic colorectal cancer and has become a routine part of the treatment and is the only therapy to date to be potentially curative. The aim of this study is to evaluate the prognostic factors affecting the disease-free and overall survival in patients undergoing hepatic resection for colorectal cancer metastasis.

Materials and Methods: Between January 2006 and December 2017, 105 patients underwent hepatic resection for colorectal metastasis at the University of Health Sciences Okmeydani Research and Training Hospital, were retrospectively reviewed using the hospital's medical records. Overall and disease-free survival rates were calculated using the method of Kaplan-Meier, Log-Rank (Mantel-cox) test was used to compare survival in the univariate analysis and multivariate analysis was calculated using a Cox regression risk model. Patients were evaluated for age, site of primary tumor, time between two surgeries (colorectal and hepatic resection), primary tumor histological type, primary tumor differentiation grade, primary tumor lymph node status, timing of hepatic metastasis (metachronous/synchronous), preoperative CEA level, distribution of liver metastasis, size and number of metastatic liver lesions, surgical margin status and extent of liver resection to define prognostic factors affecting overall and disease-free survival.

Results: In our study, age, primary tumor histological type, differentiation grade, primary tumor lymph node status, preoperative CEA level, size of metastatic lesions, surgical margin and extent of liver resection ($p < 0.0001$ for all) were significantly associated with overall survival. Similarly, the patient's age, differentiation grade, primary tumor lymph node status, preoperative CEA level, size of metastatic lesions and extent of liver resection ($p < 0.0001$ for all), timing of hepatic metastasis ($p = 0.011$) and surgical margin ($p = 0.011$) were significantly

associated with disease-free survival. Primary tumor localization, time between two operations, distribution and number of metastatic lesions were found to not associated with overall survival, primary tumor localization, histological type, distribution and number of metastatic lesions were found to not associated on disease-free survival.

Conclusion: In patients undergoing hepatic resection for colorectal metastases, overall survival and disease-free survival are affected by many factors. It is necessary that this factors must consider while planning surgery. Our results suggest that the prognostic factors which are significant in our study should be taken into consideration in the preoperative planning and postoperative follow-up of the patient.

KEYWORDS: Colorectal cancer, liver metastases, hepatic resection, survival.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser tanısı konulan hastaların %50-60'ından fazlasında yaşamları içinde karaciğer metastazı gelişecektir. Karaciğer metastazları için rezeksiyon, kolorektal kanser tedavisinin rutin bir parçası haline gelmiştir. Bu hastalarda hastalıksız dönemin 12 aydan kısa olması, primer hastalıkta lenf nodu tutulumu olması, birden fazla tümör olması, tümör çapının 5 cm'den büyük olması ve CEA'nın 200 ng/mL'den yüksek olması kötü prognoz belirteçleri olarak saptanmıştır (1). Geçmişte, metastatik kolorektal kanser için karaciğer rezeksiyonu eğer teknik olarak mümkünse, ancak dörtten az metastaz için yapılması önerilmekteydi (2).

Yine ayrı bir çalışmada çoklu metastatik kolorektal kanserli hastalara karaciğer rezeksiyonu sonrası daha iyi uzun dönem sağkalıma ulaşılabilceğini bildirmiştir (3). Ek olarak, geliştirilmiş kemoterapötik rejimler ve cerrahi teknikler bu hastalığın tedavisinde agresif stratejiler üretmiştir. Bugün bir çok merkez, cerrahi yaklaşım seçimini tayin ederken tümör sayısı ile aynı anda geride kalacak karaciğer hacmi ve fonksiyonunu hesaba katmaktadır (4,5).

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda hastalıksız ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin ortaya konmasıdır. Elde ettiğimiz bilgilerle bu hastalara cerrahi planlanırken, genel ve hastalıksız sağkalıma etkili prognostik faktörlerin dikkate alınmasının önemini vurgulamayı amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer anatomisi

Yaklaşık 1500 gr ağırlığındaki karaciğer, vücudun en büyük organıdır. Sağ üst kadranda boşluğunda, diyafragmanın altında yer alır ve göğüs kafesi tarafından korunur. Kırmızımsı kahverengi renktedir ve Glisson kapsülü olarak da bilinen fibröz bir kılıfla sarılmıştır. Karaciğer, bazı ligamentler ile bulunduğu yerde sabitlenir. Ligamentum rotundum, oblitere umbilikal ven kalıntısıdır ve falsiform ligamentin ön kenarı hizasında, karaciğer hilusuna sol tarafından girer. Falsiform ligament, sol lateral ve sol mediyal segmentleri umbilikal fissür boyunca ayırır ve karaciğeri karın ön duvarına asar. Kaudat lob ile sol lateral segment arasındaki derin planda, oblitere duktus venosus olan ligamentum venosum bulunur. Sağ ve sol trianguler ligament karaciğerin her iki tarafını diyafragmaya sabitler. Triangüler ligamentlerden çıkan ve karaciğerin anterioru boyunca seyreden ligamentler koroner ligamentlerdir. Karaciğer, safra kesesinin yatağının tam solunda, hepatoduodenal ligament ve gastrohepatik ligament aracılığıyla merkezde tutulur. Hepatoduodenal ligament porta hepatis olarak da bilinir ve koledok, hepatik arter ve portal veni içerir. Karaciğer, safra kesesi yatağından Vena Kava İnferior(VKİ)'a uzanan Cantlie çizgisi olarak bilinen planla sağ ve sol loba bölünmüştür (6). Sağ lob genel olarak karaciğer hacminin %60-70'ini oluşturur. Geri kalanı da sol lob (ve kaudat lob) oluşturur. Karaciğerin segmental anatomisi Healey ve Schroy (1953), Couinaud (1954), Goldsmith ve Woodburne (1957) tarafından tanımlanmıştır. Bu segmentasyon sistemleri anatomik açıdan birbirleriyle örtüşmektedir. Couinaud, segment I olan kaudat lobdan başlayarak, karaciğeri saat yönünde 8 segmente bölerek numaralandırmıştır (7). Segment II ve III sol lateral segmenti oluşturur, segment IV sol mediyal segmenttir. Böylece sol lob, sol lateral segment ve sol mediyal segmentlerden oluşmaktadır. Segment IV, segment IVA ve segment IVB olarak iki alt gruba ayrılır. Bismuth, karaciğeri 3 vertikal (üç hepatik ven yatağı) ve tek bir transvers fissür vasıtasıyla 7 segmente ayırmıştır. Kaudat lobu da bu 7 segmente ekleyerek karaciğeri 8 hepatik alt segment ve orta hepatik ven tarafından ayrılmış iki fonksiyonel lob şeklinde tanımlamıştır (8).

Ana hepatik arter abdominal aortanın ilk visseral dalı olan çölyak trunkustan köken alır. Ana hepatik arter pankreas başı düzeyinde gastroduodenal arter dalını verdikten sonra proper hepatik arter adını alarak hepatoduodenal ligament içinde anteromedialde portal hilusa kadar ilerler. Portal hilusta sağ ve sol hepatik arter dallarına ayrılır. Safra kesesinin arteri olan sistik arter sağ hepatik arterin dalıdır. Hepatik arter karaciğer kan akımının %25'ini oluşturur (9).

Portal ven, mezenterik ven ile splenik venin pancreas arkasında birleşme yerinden çıkar. Portal ven yukarı doğru seyrederken porta hepatiste sağ ve sol dallara ayrılmadan önce sol gastrik venler ve birkaç küçük ven alır. Sağ portal ven karaciğere girer girmez anterior ve posterior dallara ayrılır, dolayısıyla bu dallar diseksiyon sırasında kolayca yaralanabilirler. Sol portal ven daha küçük ve daha uzundur. Medial ve lateral dallara bölünür (10).

Karaciğerin venöz drenajı üç hepatik ven aracılığıyla olur. Hepatik venler, hepatik arter ve portal venin aksine, lob ve segmentler arasındaki planda bulunur. Sağ hepatik ven segment V,VI,VII,VIII'i drene eder ve doğrudan VKİ'ye dökülür. Orta hepatik ven segment IV,V ve VIII'i drene eder ve segment II ve III'ü drene eden sol hepatik ven ile ortak bir ağız aracılığı ile VKİ'ye açılır (11).

Lenf sıvısı karaciğer içerisinde üretilir ve perisinüzoidal 'Disse aralığı' ve periportal 'Mall yarıkları' aracılığıyla, koledok, hepatik arter, retropankreatik ve çölyak lenf nodları yanısıra hiler sistik kanal lenf nodları gibi büyük lenfatiklere drene olur (11).

2.2. Kolorektal Kanserlerin Epidemiyolojisi

Kolorektal kanserler tüm kanserler içinde üçüncü sıklıkta izlenen kanser türüdür (12). Kanser nedenli ölümlerin en sık ikinci nedeni olup, gastrointestinal sistem kanserleri içinde ise en sık görülen malignite türüdür (13). Ülkemizde kolorektal kanserler, tüm kanserler içinde %7,6 oranında bulunmakta ve tüm kansere bağlı ölümler içinde %7,4 mortaliteden sorumludurlar (14). Seyri boyunca en sık karaciğere metastaz yapmaktadır, aynı zamanda rekürrens de en sık karaciğerde ortaya çıkmaktadır (15). Hastaların yaklaşık %25'inde tanı anında karaciğer metastazı mevcuttur, metastatik olmayan hastaların %50'sinde ise hastalığın seyri

sırasında karaciğer metastazı gelişmektedir (16). Uzak metastaz sonrasında 5 yıllık sağ kalım %11,7 olarak bildirilmiş olup, bu hastalarda karaciğer metastazlarına bağlı gelişen karaciğer yetmezliği mortalitenin en önemli sebebidir (17,18).

Kolorektal kanserler (KRK) için yaş, şişmanlık, kırmızı ve işlenmiş et tüketimi, sigara ve alkol tüketimi, aile öyküsü artmış risk ile ilişkilendirilirken, fiziksel aktivite, kalsiyum ve süt tüketimi ise azalmış risk ile ilişkilidir.

KRK'nın erken tanı ve tedavisinde özellikle 50 yaşın üzerindeki ve genetik risk faktörleri bulunan bireylerde tarama programları önemli yer tutmaktadır (19). Tarama şu şekillerde yapılabilir:

- yılda bir defa gaytada gizli kan testi
- her beş yılda bir fleksible sigmoidoskopi
- her 5-10 yılda bir çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi
- her 10 yılda bir kolonoskopi

2.3. Etyolojik Faktörler:

2.3.1. Özgeçmişte adenom varlığı: Kolorektal karsinomların büyük bir kısmı daha önce var olan adenomlardan kaynaklanmaktadır. Kolorektal poliplerin en sık izlenen tipidir. Kanser gelişme riski, adenomların sayısı ile artar. Çapı 1 cm'den büyük olan, villöz karakterde, şiddetli displazi gösteren adenomlarda kanser riski artmıştır. Proksimal yerleşimli adenomlara KRK için aile öyküsü pozitif olduğunda, özellikle de HNPCC varlığında daha sık rastlanmaktadır. Adenomlar boyut, makroskopik konfigürasyon, tubüler ya da villöz komponent oranı ve displazi derecesi temel alınarak sınıflandırılmaktadır (20). Buna göre tubüler adenomlar, villöz adenomlar ve tubülovillöz adenomlar olarak 3 grupta incelenmektedir (21,22). Kanser gelişme riski adenom sayısı ve boyutu ile artar. Adenom ile KRK sıklıkları arasında korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Villöz adenomda %10-18, tubülovillöz adenomda %6-8, tubüler adenomda %2-3 oranında KRK gelişebilir (23). Bu oran, çapı 1 cm'nin altında olan tubüler adenomlarda %0,3, tubülovillöz adenomlarda %1,5, villöz adenomlarda %2,5 iken, 2 cm'nin üstündeki tubüler adenomlarda %6,5, tubülovillöz adenomlarda %11,4, villöz adenomlarda %17'dir (24,25). KRK tanısı konan hastalarda, kolonda aynı anda ikinci bir kanserin de bulunması ya da daha sonra

ikinci bir kanser gelişme olasılığı, normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat artmıştır ve ortalama %5 civarındadır (26).

2.3.2. Yaş: Kolorektal kanserde yaş önemli bir etiyolojik faktördür. Vakaların sadece %5'i 40 yaşın altında görülürken, % 90 vaka 50 yaşından sonra görülür (26).

2.3.3. Diyet: KRK etiyolojisinde kanıtlanmış en önemli ekzojen faktör diyetdir. Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü'nün yayınladığı bir çalışmada diyet, fiziksel aktivite ile en iyi önlenabilir kanserin KRK olduğunu ortaya koymuştur. Kırmızı et, işlenmiş et, 30 gr/gün'den fazla alkol tüketimi, şişmanlık, karın bölgesinde yağlanma KRK gelişimi için risk faktörleridir. Lifli gıdalar, sarımsak, süt ve kalsiyum KRK'ye karşı koruyucudur. Karbonhidrattan fakir sebze ve meyveler, folat, D vitamini ve selenyum içeren besinlerinde koruyucu olduğuna; demir, peynir, hayvansal yağ ve şeker içeren yiyeceklerin ise risk faktörü olduğuna dair yayınlar mevcuttur (27). Diyetteki lif, dışkı hacmini ve buna bağlı transit hızını artırarak intraluminal karsinojenlerin mukoza ile temasını azaltır. Ayrıca lifli gıdalar, bağırsaktaki karsinojen safra asitlerinin konsantrasyonunu azaltırlar (28).

2.3.4. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları: Crohn ve Ülseratif kolit (ÜK)'in oluşturduğu bir grup hastalıktır. ÜK'de daha belirgin olmak üzere her iki hastalıkta da KRK riski artmıştır (22). Ülseratif kolit; etyolojisi bilinmeyen hem çocukları hem erişkinleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığı 15 yaşından önce başlayan ve 30 yıldan uzun pankoliti bulunan ÜK'li hastalarda KRK gelişim riski %30'dur. Toplum temelli çalışmalarda KRK bağlı ölümlerde 4,4 kat artış vardır (22). Tümörler sıklıkla az diferansiye, müsinöz tipte ve infiltratif görünümde olup polipoid gelişim göstermezler. Crohn hastalığı; bu hastalıkta hem ince bağırsak karsinomu hem de KRK gelişiminde artmış risk vardır. İBH olmayanlara göre KRK gelişiminde 3 kat artmış risk vardır. Crohn hastalığı temelinden gelişen tümörler genelde kötü prognozludur (22).

2.3.5. Herediter risk faktörleri: KRK'lerin %80'i sporadik olarak gelişirken %20'sinde bilinen ailesel kolorektal kanser vardır. Genetik faktörler iki ana başlık altında toplanabilir:

1-Familial Adenomatöz Polipozis (FAP):

Otozomal dominant kalıtılan ve kolonda çok sayıda poliple karakterize bir hastalıktır. FAP'taki genetik bozukluk 5q kromozomunda kodlu APC gen mutasyonudur. FAP hastalarında 50'li yaşlara kadar kanser gelişme riski %100'dür. Gardner Sendromu, Turcot Sendromu, Peutz-Jeghers Sendromu FAP'in varyantı olan, kolonda çok sayıda polip varlığı ile seyreden diğer hastalıklardır. Bu sendromlardan gelişen kanserler, sporadik vakalara göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır (29).

2-Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) (Lynch Sendromu)

HNPCC'de mismatch tamir genlerinde mutasyon mevcuttur. Otozomal dominant geçişlidir. Olguların %70'inde kanser gelişir ve ortalama kanser gelişme yaşı 40-45'tir. FAP'den daha sık görülür ve tüm kolorektal kanserlerin %1-3'ünden sorumludur. Tanı için Amsterdam Kriterleri tanımlanmıştır. Bir ailenin ardışık en az iki kuşağında, ailenin en az üç ferde (hastalardan birisi diğer ikisinin birinci derecede akrabası olmak koşuluyla) HNPCC ile ilişkili kanser (kalın barsak, endometrium, incebarsak, üreter yada renal pelvis) saptanırsa, bu fertlerden en az birinin tanısı 50 yaşından önce konmuşsa, FAP tanısı ekarte edilmişse, tanı histopatolojik inceleme ile konulmuşsa, olgu HNPCC olarak kabul edilir (30).

2.3.6. Obezite: Özellikle karın bölgesi yağları fazla ve vücut kitle indeksi artmış olan hastalar daha fazla KRK görülme riskine sahiptir. Bu konuda yapılan çalışmalarda karsinoma oluşum sürecinde geç dönemde kötü ajan olarak obezitenin; iyi ajan olarak fiziksel aktivitenin rol oynadığı görülmüştür (31).

2.3.7. Hormonal Faktörler: Kolorektal karsinom gelişiminde seks hormonları, gastrin ve büyüme hormonu etkilidir. Östrojen düzeyinin yüksekliğinin kolon karsinogenezinde etkili olduğu kabul edilmektedir. Gastrin bazen KRK gelişimine yol açmaktadır. Tümörler gastrin mRNA, progastrin ve gastrin içerebilir (32). Akromegalik hastalarda adenom ve KRK riski artmıştır. Bu risk erkeklerde daha yüksektir. Bu hastalarda KRK erken yaşta görülür ve daha agresif seyreder (33).

2.3.8. Sigara: Japon erkek ve kadınlarını içeren bir çalışmada, sigara öyküsü ile adenom gelişme riskinin 1,6-4,5 kat arttığı bildirilmiştir (34).

2.3.9. Diğer risk faktörler: Dolaşımdaki büyüme hormon ve insülin benzer büyüme faktörü-1arttığı akromegalide de KRK riski artar. Pelvik radyoterapi rektal kanser gelişme ihtimalini arttırır. Ancak bunun direk radyasyonun etkisiyle mi olduğu yoksa rektal kanserin başka bir pelvik maligniteyle ilgisinden mi olduğu kesin değildir, örneğin prostat kanserliler radyoterapi ile tedavi edilir ve bunlarda rektum kanser riski belirgin artmıştır (35).

2.4. Klinik Özellikler:

Kolon ve rektum kanserlerinin semptomları nonspesifiktir. KRK genellikle lokal olarak ilerlediğinde görülürler. İlk klasik semptomlar bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ve rektal kanamadır. Karın ağrısı, şişkinlik ve diğer tıkanma belirtileri büyük tümörlerde olur ve ilerlemiş hastalığı işaret eder. Bağırsak çapının daha dar olması ve dışkıının kıvamı nedeni ile sol kolon tümörleri sağ kolon tümörlerine göre daha fazla tıkanıklık oluştururlar. Rektal tümörler kanamaya, tenesmusa ve ağrıya neden olabilirler. Ancak hastalar asemptomatik ya da açıklanamayan anemi, kilo kaybı veya iştahsızlıkla da gelebilir (11).

2.5. Evreleme.

Kolorektal kanser evrelemesi tümör derinliğine, nodal ya da uzak organ metastaz varlığına ya da yokluğuna göre yapılır. Dukes sınıflaması ve bunun Astler-Coller modifikasyonu gibi eski evreleme sistemler, yerini TNM evreleme sistemine bırakmıştır. Evre I hastalıkta, adenokarsinom muscularis mukozaya invazedir ancak submukoza (T1) ya da muscularis propria (T2)'ye sınırlıdır ve lenf nodu metastazı yapmamıştır. Evre II hastalıkta, tümör bağırsak duvarını tamamen tutup subserozaya, nonperitonealize perikolik ve perirektal dokulara (T3) kadar ilerlemiş ya da diğer doku ve organlara, visseral peritona (T4) lenf nodu metastazı yapmadan invazyon yapmıştır (11).

Kolorektal kanserlerin evrelendirilmesinde en sık kullanılan sınıflandırma American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından geliştirilen ve International Union Against Cancer (UICC) tarafından da onaylanan TNM sınıflandırılmasıdır (11,36). Bu sınıflama Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Primer Tümör (T)
<i>Tx</i>: Primer tümöre ulaşılamıyor <i>T0</i>: Primer tümör yok <i>Tis</i>: Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu <i>T1</i>: Tümör submukozaya invaze <i>T2</i>: Tümör muskularis propriaya invaze <i>T3</i>: Tümör muskularis propria üzerinden perikolorektal dokuya invaze <i>T4a</i>: Tümör visceral periton yüzeyine penetre <i>T4b</i>: Tümör diğer organ veya yapılara doğrudan invaze veya yapışmış
Bölgesel Lenf Nodülleri (N)
<i>Nx</i>: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte <i>N0</i>: Bölgesel lenf nodu metastazı yok <i>N1</i>: Bölgesel 1-3 lenf nodunda metastaz <i>N1a</i>: Bölgesel 1 lenf nodunda metastaz <i>N1b</i>: Bölgesel 2-3 lenf nodunda metastaz <i>N1c</i>: Bölgesel lenf nodunda metastazı olmadan subseroza, mezenter, peritonize olmayan perikolik ve perirektal dokularda tümör birikimlerinin bulunması <i>N2</i>: Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz <i>N2a</i>: 4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz <i>N2b</i>: Yedi veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak Metastaz (M)
<i>M0</i>: Uzak metastaz yok <i>M1</i>: Uzak metastaz mevcut <i>M1a</i>: Bir organ veya bölgeye metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu gibi) <i>M1b</i>: Birden fazla organ metastazı <i>M1c</i>: Bir organa invaze veya olmadan periton metastazı

Tablo 1. TNM 8'e göre Kolorektal Kanseri Evrelemesi (Revizyon, Aralık-2017)

ANATOMİC STAGE/PROGNOSTİC GROUPS					
Stage	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

Tablo 2. TNM 8'e göre Kolorektal Kanser Evrelemesi (Revizyon, Aralık-2017)

2.6. Prognoz:

Hastalık evresi 5 yıllık sağkalımla korelasyon göstermektedir. Evre I ve II hastalarda mükemmel sağkalım oranları beklenebilmektedir. En önemli prognostik faktörler lenf nodu tutulumu, tümörün invazyon derinliği, tümörün vasküler ya da lenfatik invazyonu, uzak organ yayılımı, CEA yüksekliği ve tümör marjini dir. Ayrıca tümörün histolojik derecesi, rektum tümörlerinde radyal cerrahi sınır ve neoadjuvan tedavi sonrası rezidü tümör bulunması da prognoz ile ilişkili bulunmuştur (37). Kolorektal kanserlerin evrelemesi ve beş yıllık sağkalım Tablo 3'de gösterilmiştir (11,38).

EVRE	TNM	5-YILLIK SAĞKALIM (%)
I	T1-2, N0	93,2
IIa	T3, N0	84,7
IIb	T4, N0	72,2
IIIa	T1-2, N1	83,4
IIIb	T3, N1	64,1
IIIc	T3, N2 veya T4, N1-2	44,3
IV	Tany, Nany, M1	16

Tablo 3. Kolorektal kanserlerin evrelemesi ve beş yıllık sağkalımı

2.7. Kolorektal Kanserin Karaciğer Metastazı:

Karaciğer metastazları için rezeksiyon, KRK tedavisinin rutin bir parçası haline gelmiştir ve en etkili tedavi yöntemidir (11). Hastaların yaklaşık %25’inde tanı anında karaciğer metastazı mevcuttur, metastatik olmayan hastaların %50’sinde ise hastalığın seyri sırasında karaciğer metastazı gelişmektedir (16). Primer tümörün rezeksiyonundan sonra ortaya çıkan rekürrenslerin %50’sinin karaciğerde sınırlı olduğu bildirilmektedir (39).

Karaciğer metastazı primer tümörün lokalizasyon ve venöz drenajına bağlıdır. İki tip metastaz vardır; kava ve porta tipi. Kava tipinde metastaz yolu hepatik arterdir; tümör hücreleri direk tümörden veya akciğer filtresinde tutulduktan sonra gelebilirler. Bundan dolayı izole karaciğer metastazı daha azdır ve daha ziyade terminal dönemde ortaya çıkarlar. Kemik, meme, prostat, akciğer ve böbrek kanserleri bu yolla karaciğere metastaz yaparlar. Porta tipinde gastrointestinal organ kanserlerinden metastaz söz konusudur ve çoğu izole metastazdır, ancak multiple de olabilirler (40).

Karaciğerdeki metastatik tümör odağı veya odaklarının çıkarılması, sonuçları bakımından özellikle kolorektal kanserlerde yüz güldürücüdür; %37-50 oranında 5 yıllık sağkalım oranları sağlamaktadır. Bu grupta en iyi sonuç soliter karaciğer

metastazlarıdır ve 5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %70'tir (41). Modern kemoterapiye daha iyi yanıt alınmaya başlanması ve cerrahi alanındaki gelişmelerle birleşince karaciğer rezeksiyonları tecrübeli merkezlerde güvenilir bir prosedür haline gelmiştir. Ameliyat edilebilir olgularda tedavinin en önemli basamağı cerrahidir.

Primer tümöre küratif rezeksiyon uygulanmış ve ekstrahepatik hastalığı olmayan tüm karaciğer metastazları rezeksiyona aday hastalardır. 1986'da Ekberg ve ark. kolorektal karaciğer metastazlarının rezeksiyonu için endikasyonları 4'ten az metastaz olması, ekstrahepatik hastalık olmaması ve 1 cm cerrahi sınır sağlanması olarak sınırlamışlardı (42). Günümüzde ise kontraendikasyonlar rezekte edilemeyen ekstrahepatik hastalık olması, karaciğerin %70'inden fazla tutulum olması, karaciğer yetmezliği olmasıdır (43). 2006 yılında Gastrointestinal Cerrahlar Derneği, Amerikan HepatoPankreatoBiliyer Birliği, Onkolojik Cerrahi Derneği tarafından yapılan konsensusta rezeksiyon şartlarını negatif cerrahi sınır elde edebilmek, vasküler ve safra yapıları ile birlikte en az 2 segmentin korunması ve %20 üzerinde sağlıklı karaciğer parankiminin hastada kalması olarak belirlemişlerdir (4). Karaciğer dışı uzak metastaz varlığı uzun yıllar inoperabilite kriteri olarak kabul edilmiştir. Ancak bu konuda da bazı ayrıcalıklı hasta grupları tanımlanmıştır. Küratif rezeksiyon şansı olan lokal nüksler, akciğer metastazları ve diafragma veya benzeri komşu organlara lokal invazyon gösteren tümörlerde rezeksiyon uygulanmalıdır (44).

Tanı anında senkron karaciğer metastazı saptanan kolorektal kanserli hastaların %80-90'ının başlangıç tetkikleri sonucunda unrezektabl hastalığa sahip oldukları izlenmiştir (45). Karaciğer metastazlı olgularda metastazektomi sonrası uzun süreli sağkalım sonuçlarının elde edilmesi, son dönemlerde özellikle karaciğer metastazlarının rezektabilitesini artırmaya yönelik neoadjuvan yaklaşımlara ilgiyi artırmıştır (46). Neoadjuvan kemoterapi, mikrometastatik hastalığın daha erken dönemde tedavisinin sağlanması, kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi (postoperatif tedavinin planlanmasında yardımcı ve prognostik olabilir) ve metastaz boyutunun küçülmesine neden olarak rezektabiliteyi sağlaması gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapiye rağmen progresyon gösteren olgularda hepatik rezeksiyon sonrası rekürrens riskinin yüksek olduğu, bu nedenle neoadjuvan

kemoterapiye yanıt alınamayan hastaların gereksiz cerrahiye maruz kalmalarının önlenmiş olacağı belirtilmektedir (47,48). Sistemik kemoterapiye yardımcı veya alternatif olarak; hepatik arteriyel kemoterapi infüzyonu, kemoembolizasyon, radyofrekans ablasyon (RF), kriyoablasyon yöntemleri de kullanılabilmektedir. Bu tedavi seçeneklerinin de uygulamaya konulmasıyla kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (11).



3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 22.05.2018 tarihli ve 911 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur (Ek-1).

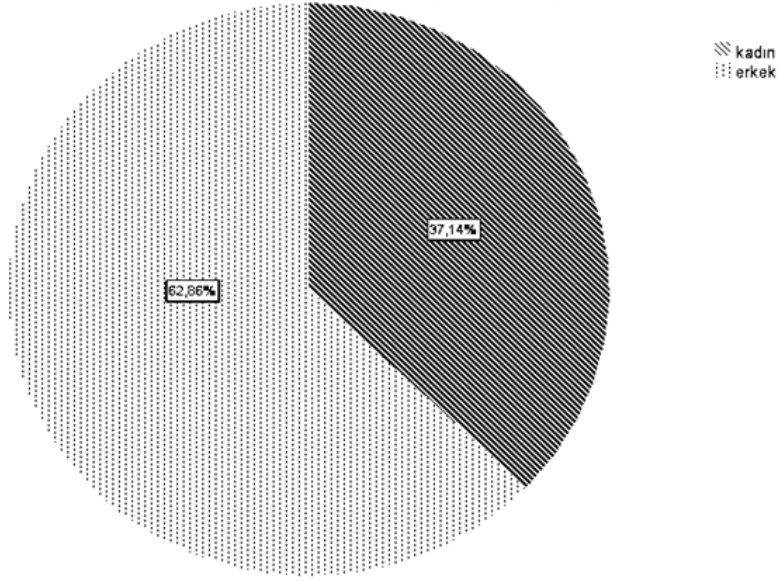
Çalışmamıza Ocak 2006 – Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemizde kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu tarihler arasında hastanemizde patolojik olarak kolorektal kanser karaciğer metastazı olduğu kanıtlanmış 108 hasta çalışmaya alındı. Erken dönem hastane mortalitesi olan 3 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu hastaların yaşı, primer tümör yerleşimi, iki ameliyat arasındaki zaman, primer tümör histolojik tipi, primer tümör diferansiyasyon derecesi, primer tümör lenf nodu durumu, karaciğer metastazının zamanlaması, ameliyat öncesi CEA düzeyi, karaciğer metastazının dağılımı, metastatik karaciğer lezyon boyutu, metastaz sayısı, metastatik karaciğer tümör cerrahi sınırı ve karaciğer rezeksiyon genişliği bilgilerine ilişkin bilgiler hastanemizin kayıtlarından elde edildi. Ölen hastaların ölüm tarihleri T.C. Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi'nden elde edildi. Çalışmaya kolorektal tümör nedeni kolon ameliyatı geçirip sonrasında karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalar, kolorektal tümör nedeni karaciğerde senkron metastaz olup karaciğer rezeksiyonu ve metastazektomi yapılan hastalar dahil edildi.

Ocak 2006 – Aralık 2017 tarihleri arasında SBÜ Okmeydanı SUAM Genel Cerrahi kliniğinde ameliyat sonrası ilk 30 günde mortalite gelişen, RF ablasyon yapılan hastalar, kolorektal metastaz düşünülüp ve post-operatif patolojisi kolorektal metastaz ile uyumlu olmayan hastalar, verilerine ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

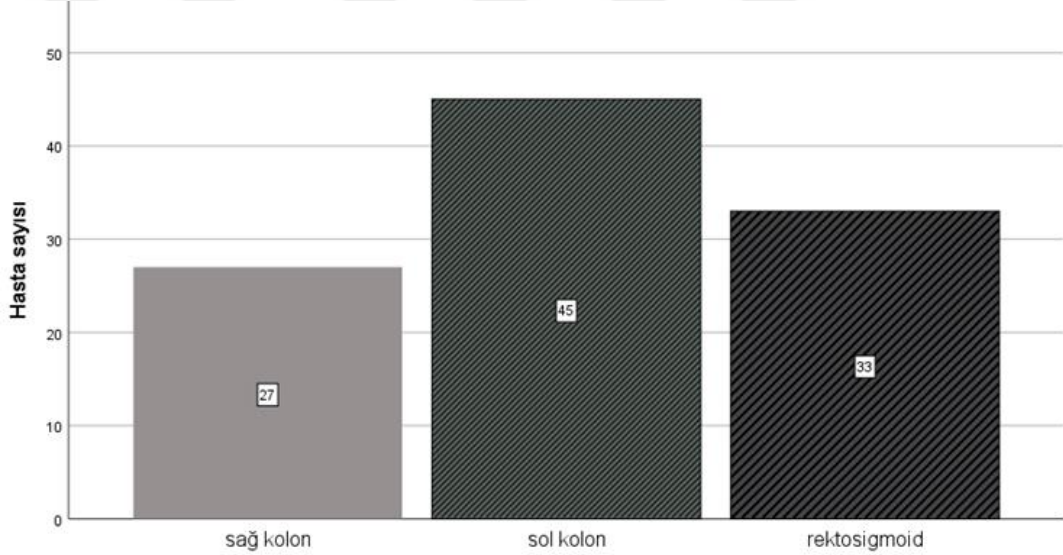
Elde ettiğimiz tüm veriler Excel 2013 programına aktarıldı ve daha sonra istatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Corporation, NY, USA) programında değerlendirildi. Sürvi analizleri Kaplan-Meier metodu, sürvi farkları Log-Rank (Mantel-cox) testi ile, multivariate analizleri Cox Regression risk modeli ile değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Çalışmamıza 2006 Ocak – 2017 Aralık tarihleri arasında kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan 105 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 39 (%37,1)'u kadın ve 66 (%62,9)'sı erkekti ve yaş ortalaması $61,09 \pm 23$ olarak bulunmuştur (Grafik 1). Hastaların primer tümörü 27 (%25,7)'sinde sağ kolon, 45 (%42,8)'inde sol kolon ve 33 (%31,4)'ünde rektosigmoid yerleşimliydi (Grafik 2). Primer tümöre yönelik cerrahi girişimin tümü Sağlık Birimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde uygulanmıştı. TNM sınıflamasına göre tümör invazyon derinliği 3 (%2,8) hasta T1, 15 (%14,3) hasta T2, 55 (%52,4) hasta T3, 32 (%30,5) hasta T4 olarak saptandı. Lenf nodu durumu ise 45 (%42,8) hasta N0, 26 (%24,8) hasta N1, 34 (%32,4) hasta N2 olarak saptandı. Otuz dört (%32,4) hastaya primer tümöre yönelik cerrahi ve karaciğer metastazına yönelik cerrahi aynı operasyonda uygulandı, 71 (%67,6) hastaya ise önce primer tümör rezeksiyonu akabinde karaciğere yönelik cerrahi girişim uygulandı (Grafik 3). Metastatik karaciğere yönelik cerrahi girişim öncesi 56 hastada CEA serum düzeyi hastanemizin referans değeri olan 6,5 µg/L altında idi, 49 hastada bu değerin üzerinde bulundu. Seksen dokuz (%84,7) hastada karaciğer metastazlarının unilober yerleşimli, 16 (%15,3) hastada ise bilober yerleşimliydi. Karaciğer metastazının çapı ortalama 5 (0,9-18) cm idi. Altmış sekiz (%64,7) hastada karaciğerde tek metastaz odağı mevcut iken, 23 (%21,9) hastada iki, 7 (%6,7) hastada üç, 6 (%5,7) hastada dört ve 1 (%1) hastada beş metastaz mevcuttu. Altmış dört (%60,9) hastada en büyük karaciğer metastazının çapı 5 cm'den küçüktü, 41 (%39,1) hastada ise 5 cm'den büyük saptandı.



Grafik 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

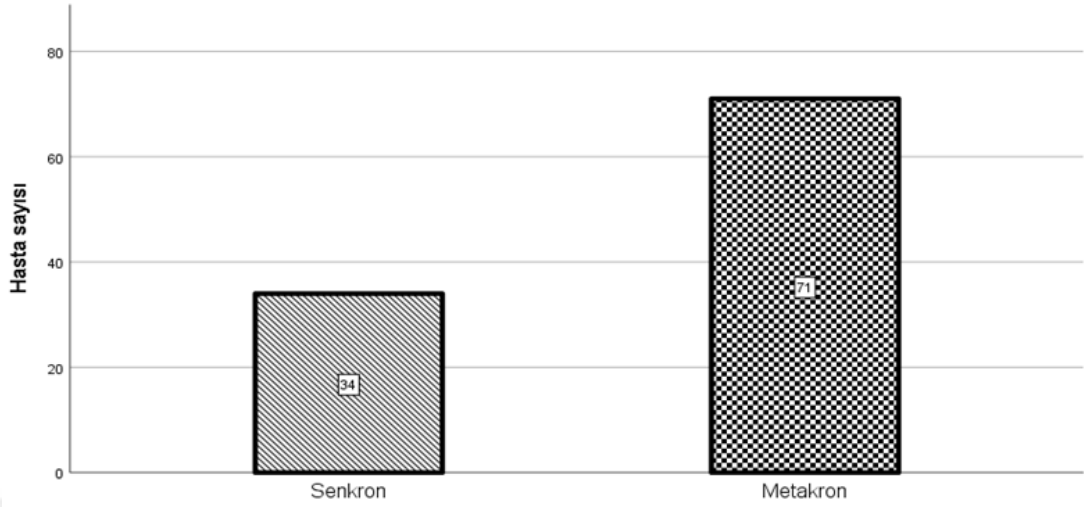


Grafik 2. Kolon tümörünün yerleşim yerine göre dağılımı

Hastaların 44 (%41,9)'unde segmentektomi veya daha küçük rezeksiyon (metastazektomi) uygulanmış olup, 61 (%58,1) hastada ise lobektomiden daha geniş bir rezeksiyon (hepatektomi) uygulanmıştı. Histolojik olarak 8 (7,6%) hastada tümör cerrahi sınıra 1 cm'den yakın ve 97 (%92,4) hastada tümör cerrahi sınıra 1 cm ve üzeri olarak ölçülmüştü.

Primer tümörün histolojik tipi 89 (%84,7) hastada adenokarsinom iken 16 (%15,3) hastada ise müsinöz adenokarsinomdu. Tümörün histolojik diferansiyasyon derecesine göre 21 (%20) hastada iyi, 73 (%69,5) hastada orta

ve 11 (%10,5) hastada kötü diferansiyasyon derecesi saptandı.



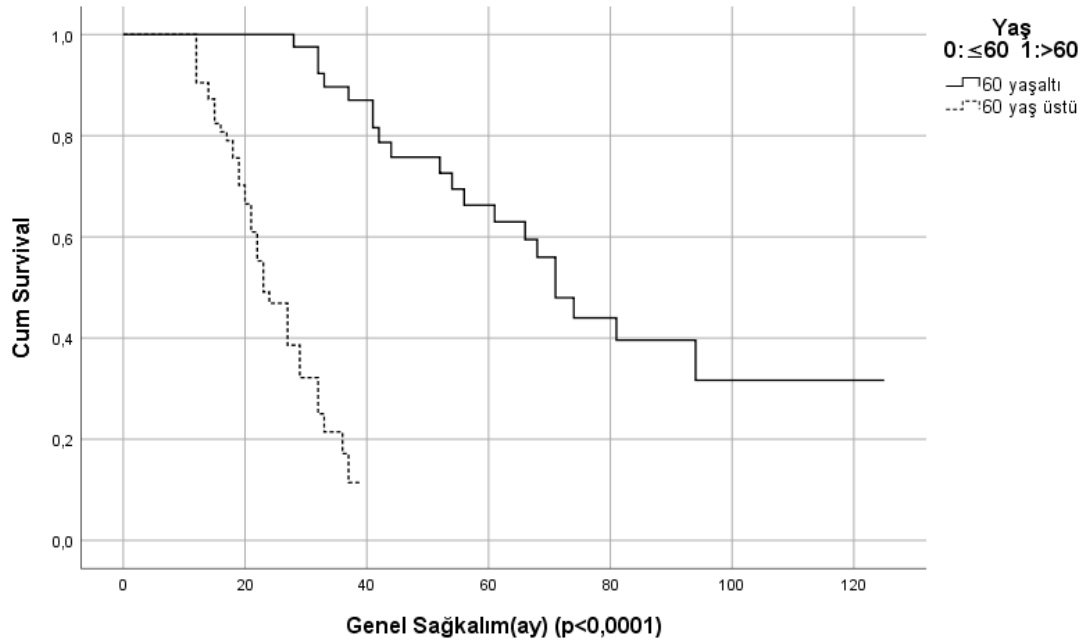
Grafik 3. Kolon tümörü ve karaciğer metastazının senkron/metakron dağılımı

Çalışmamızdaki tüm hastaların genel sağkalım ortalaması $37,6 \pm 25,6$ ay, hastalıksız sağkalım ortalaması ise $25,7 \pm 24,4$ ay olarak hesaplandı. Hastalarda en kısa genel sağkalım 12 ay, en uzun genel sağkalım ise 125 ay olarak gözlemlendi. Hastaların en kısa hastalıksız sağkalımı 5 ay iken, en uzun hastalıksız sağkalım 109 ay olarak saptandı. Hariç tutma kriterleri içinde olan 3 hastadan, birinci hasta ameliyat sonrası erken dönemde gelişen hepatektomi sonrası kanama nedeniyle 2.günde, ikinci hasta ameliyat sonrası gelişen karaciğer yetmezliği nedeniyle ameliyat sonrası 8.günde ve üçüncü hasta da pnömosepsis nedeniyle 28. günde exitus oldu.

PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN GENEL VE HASTALIKSIZ SAĞKALIMA ETKİSİ:

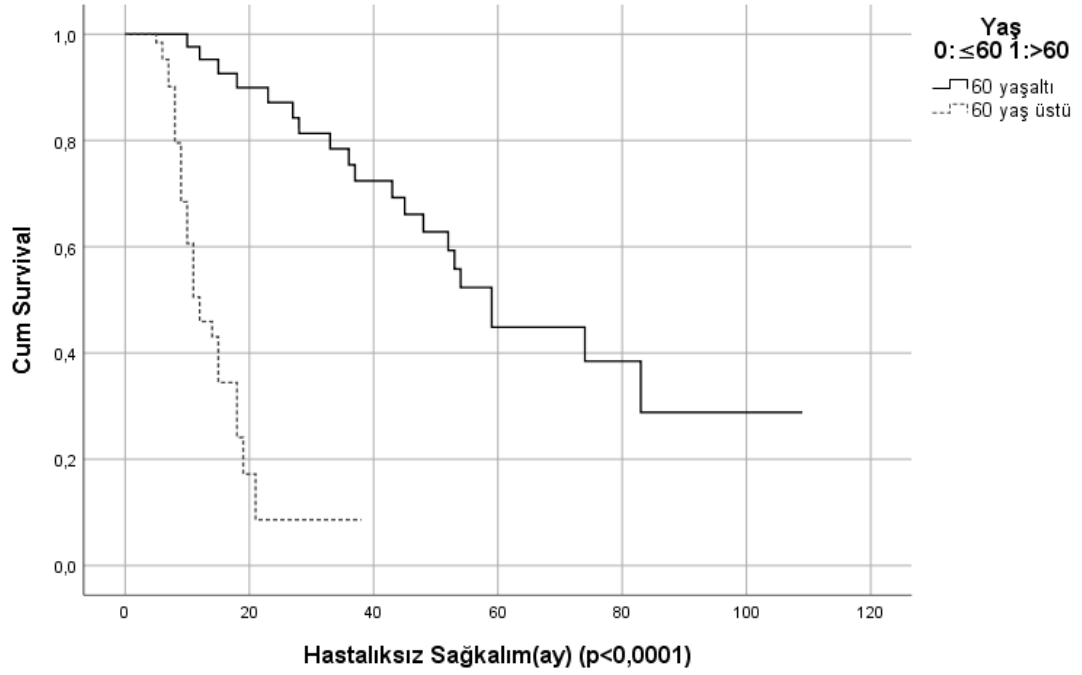
1. Hasta yaşının genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi:

Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastaların 60 yaş ve altı grupta genel sağkalım ortalaması $60,7 \pm 25,9$ aydı, 60 yaş üstü grupta ise genel sağkalım ortalaması $22,2 \pm 7,2$ aydı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,0001$, grafik 4).



Grafik 4. Hasta yaşının genel sağkalıma etkisi

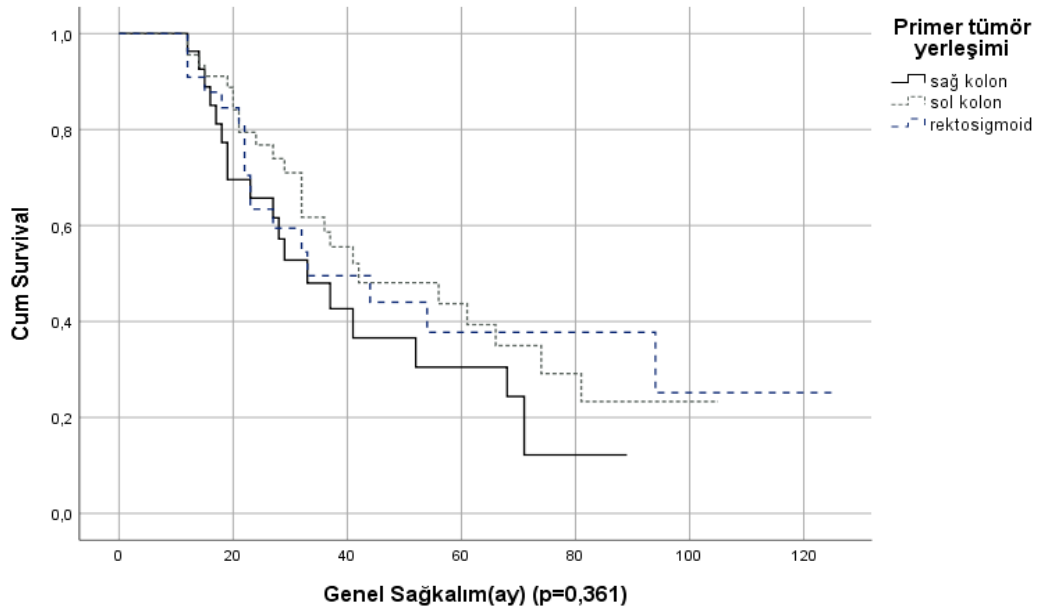
Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastaların 60 yaş ve altı grupta hastalıksız sağkalım ortalaması $46,9 \pm 26,4$ aydı, 60 yaş üstü grupta ise hastalıksız sağkalım ortalaması $11,6 \pm 5,6$ aydı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,0001$, grafik 5).



Grafik 5. Hasta yaşının hastaliksız sağkalıma etkisi

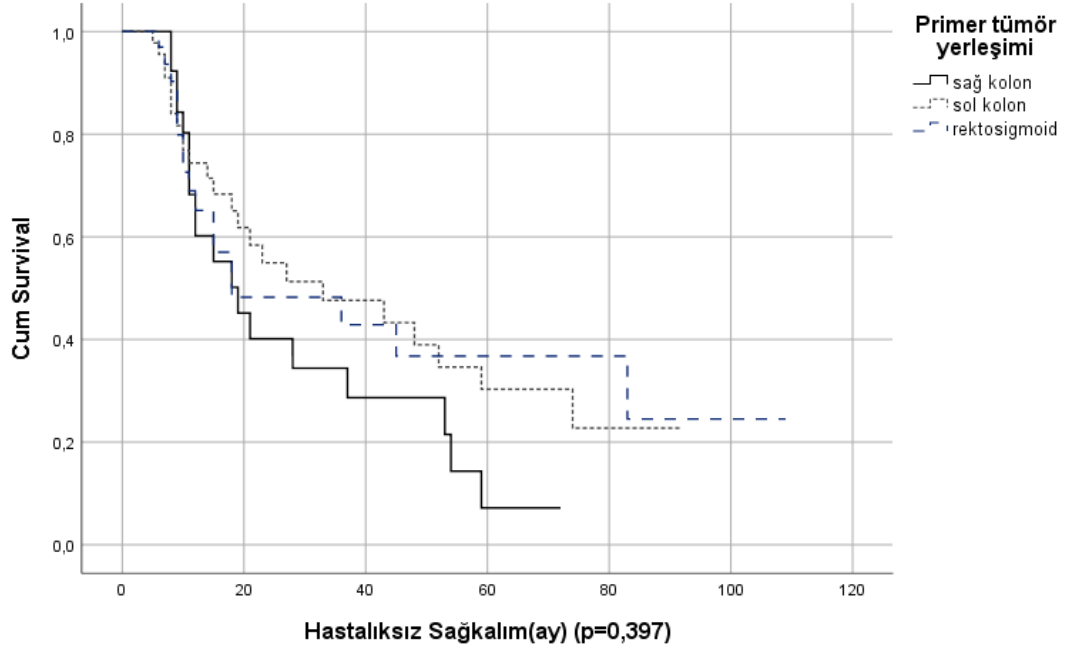
2. Primer tümör lokalizasyonunun genel ve hastaliksız sağkalıma etkisi:

Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan ve primer tümör yerleşiminin kolonda olan hastaların ortalama genel sağkalımı $37,2 \pm 23,2$ aydı, rektosigmoidde olan hastaların ortalama genel sağkalımı $37,1 \pm 29,8$ aydı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p=0,361$, grafik 6).



Grafik 6. Primer tümör lokalizasyonunun genel sağkalıma etkisi

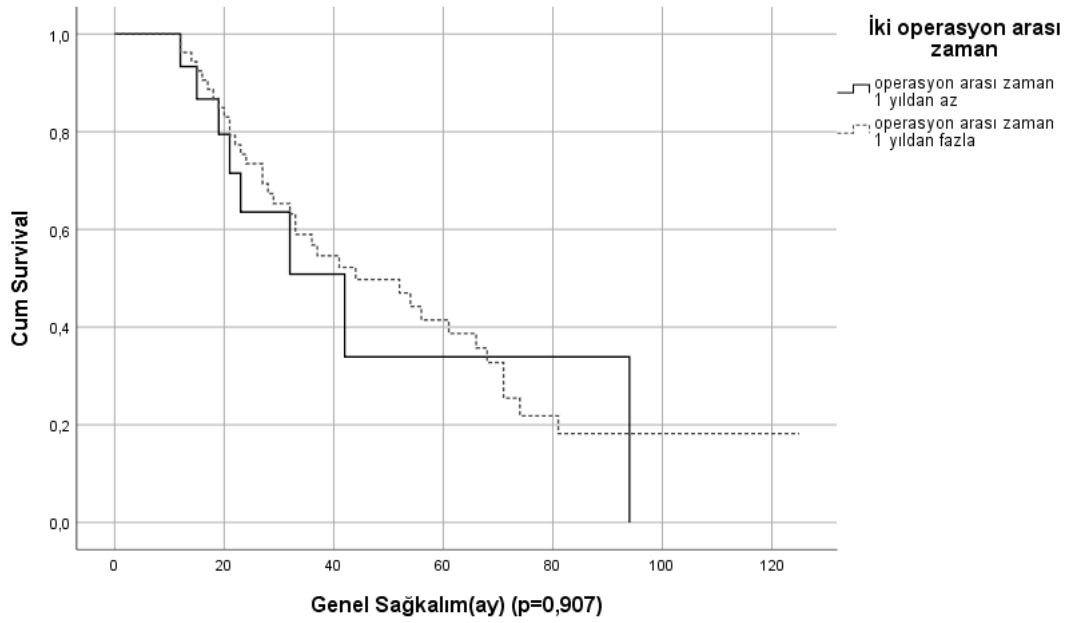
Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan ve primer tümör yerleşiminin kolonda olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalımı $25 \pm 20,6$ aydı, rektosigmoidde olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalımı ise 26 ± 28 aydı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p=0,397$, grafik 7).



Grafik 7. Primer tümör lokalizasyonunun hastalıksız sağkalıma etkisi

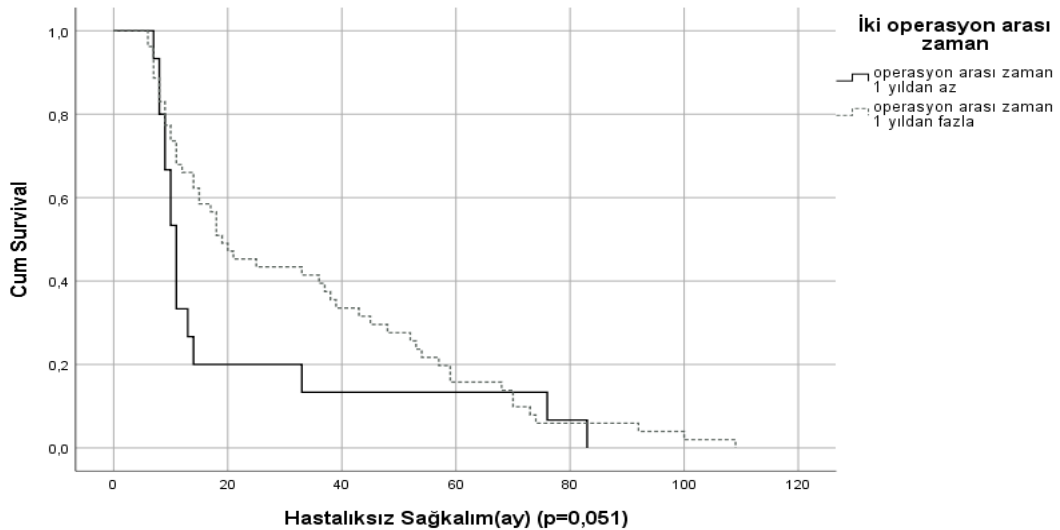
3. Kolon operasyonu ile karaciğer rezeksiyonu arasındaki geçen zamanın genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi:

Kolon operasyonu ile karaciğer rezeksiyonu bir yıldan az olan süre içinde yapılan 51 hastanın ortalama genel sağkalım süresi $33,3 \pm 25,1$ ay, iki cerrahi arası bir yıldan fazla olan süre içinde yapılan 54 hastanın ortalama genel sağkalım süresi $44,4 \pm 27,6$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,907$, grafik 8).



Grafik 8. Kolon operasyonu ile karaciğer rezeksiyonu arasındaki geçen zamanın genel sağkalıma etkisi

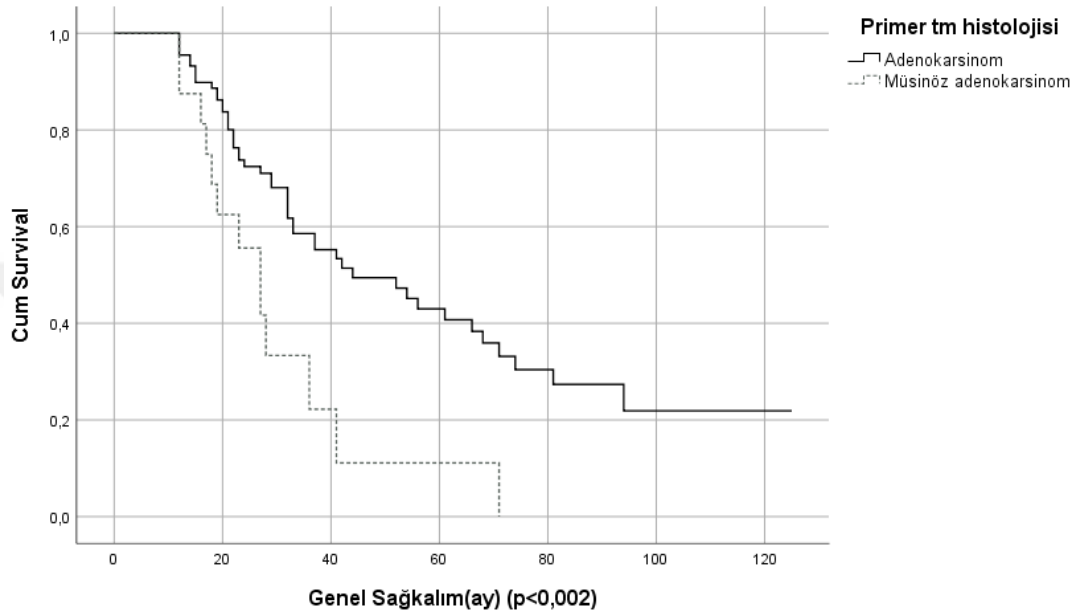
Kolon operasyonu ile karaciğer rezeksiyonu bir yıldan az olan süre içinde yapılan 51 hastanın ortalama hastaliksız sağkalım süresi $20,9 \pm 24,6$ ay, iki cerrahi arası bir yıldan fazla olan süre içinde yapılan 54 hastanın ortalama hastaliksız sağkalım süresi $32,2 \pm 27,1$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,051$, grafik 9).



Grafik 9. Kolon operasyonu ile karaciğer rezeksiyonu arasındaki geçen zamanın hastaliksız sağkalıma etkisi

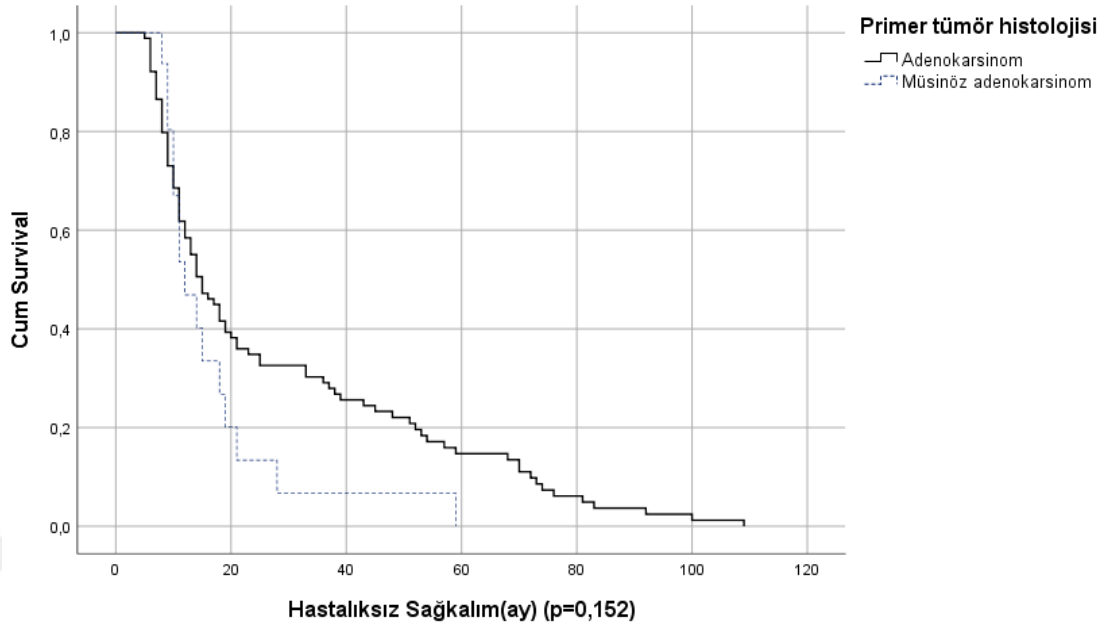
4. Primer tümör histolojik tipinin genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi:

Primer tümör histolojisinin adenokarsinom olan 89 hastanın ortalama genel sağkalım süresi $39,6 \pm 26,7$ ay iken, histolojisinin müsinöz adenokarsinom olan 16 hastanın ortalama genel sağkalımı $26,6 \pm 14,3$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,002$, grafik 10).



Grafik 10. Primer tümör histolojik tipinin genel sağkalıma etkisi

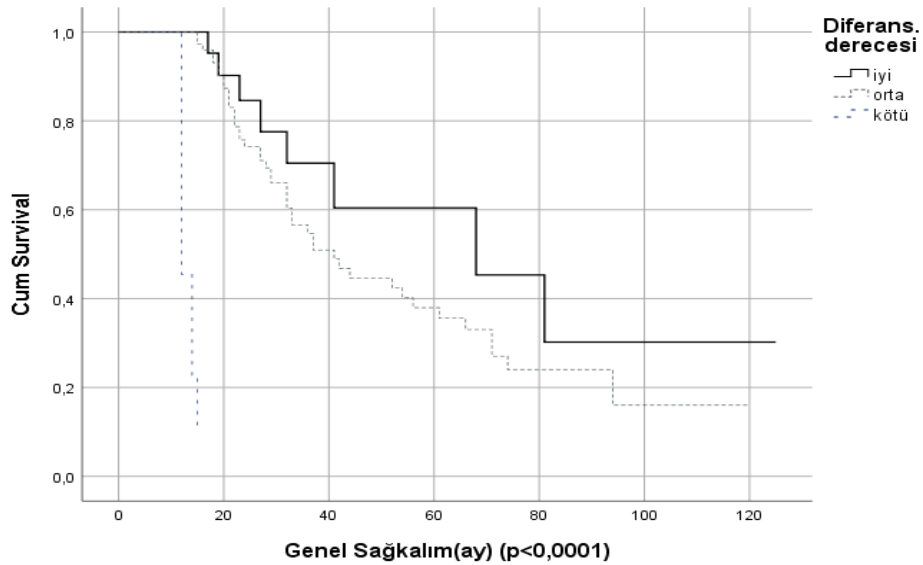
Primer tümör histolojisinin adenokarsinom olan 89 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi $27,4 \pm 25,6$ ay iken, histoloji sonucu müsinöz adenokarsinom olan 16 hastanın ortalama hastalıksız sağkalımı süresi $16,4 \pm 12,6$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p = 0,152$, grafik 11).



Grafik 11. Primer tümör histolojik tipinin hastaliksız sağkalıma etkisi

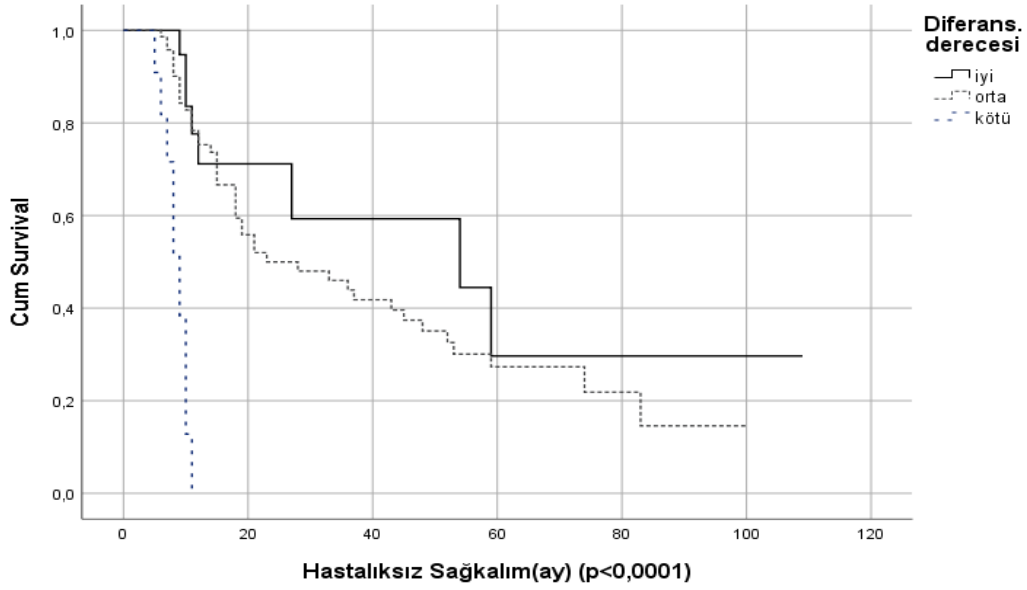
5. Primer tümör histolojik diferansiyasyon derecesinin genel ve hastaliksız sağkalıma etkisi:

İyi diferansiyasyon derecesine sahip 21 hastada ortalama genel sağkalım $40,9 \pm 29$ ay, orta diferansiyasyon derecesine sahip 73 hastada ortalama genel sağkalım $40,4 \pm 24,6$ ay, kötü diferansiyasyon derecesine sahip 11 hastada ise ortalama genel sağkalım $13 \pm 1,3$ ay olarak saptandı. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, grafik 12).



Grafik 12. Primer tümör histolojik diferansiyasyon derecesinin genel sağkalıma etkisi

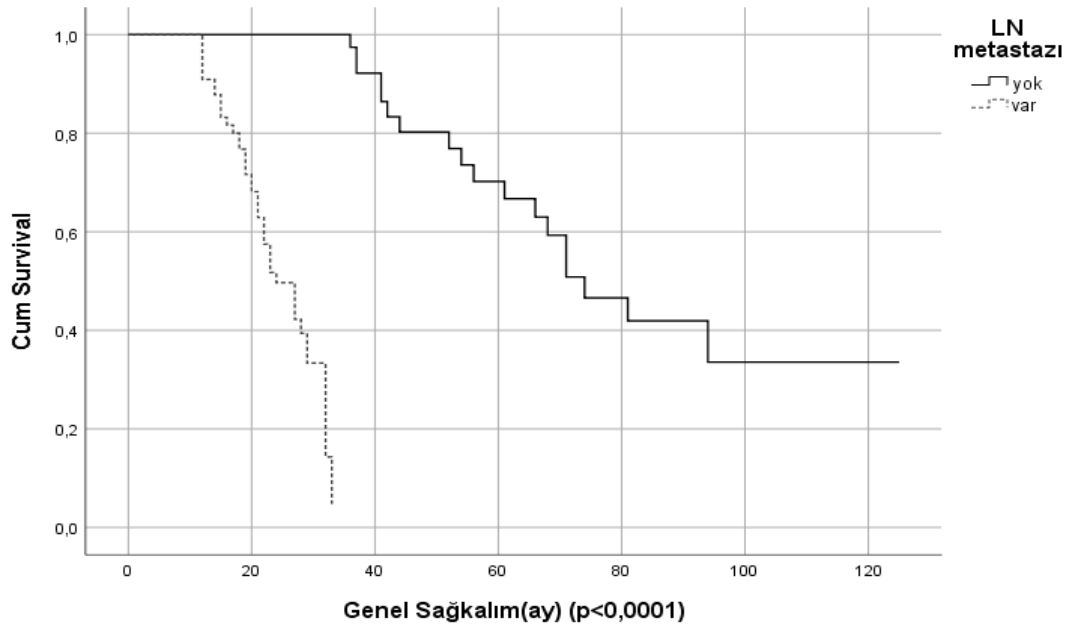
İyi diferansiyasyon derecesine sahip 21 hastada ortalama hastalıksız sağkalım $26,6 \pm 27,4$ ay, orta diferansiyasyon derecesine sahip 73 hastada ortalama hastalıksız sağkalım $28,2 \pm 24,4$ ay, kötü diferansiyasyon derecesine sahip 11 hastada ise ortalama hastalıksız sağkalım süresi $8 \pm 1,8$ ay olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, grafik 13).



Grafik 13. Primer tümör histolojik diferansiyasyon derecesinin hastalıksız sağkalıma etkisi

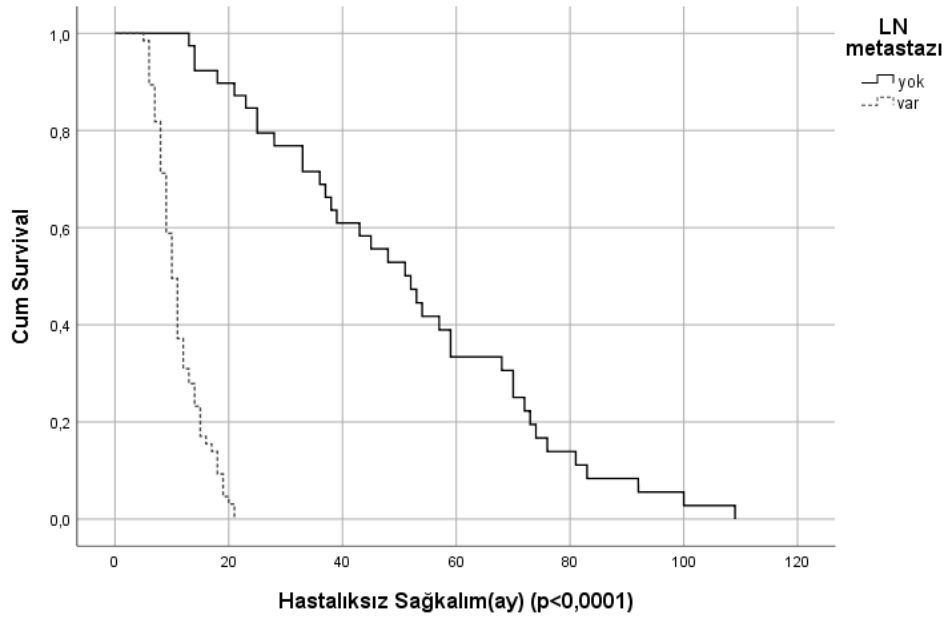
6. Primer tümör lenf nodu metastazının genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi:

Primer tümöre yönelik operasyon sırasında lenf nodu metastazı saptanmayan (N0) 45 hastada hepatik rezeksiyon sonrası ortalama genel sağkalım $64 \pm 24,2$ ay iken, lenf nodu metastazı saptanan (N1 ve N2) 60 hastada hepatik rezeksiyon sonrası ortalama genel sağkalım süresi $22 \pm 6,3$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, grafik 14).



Grafik 14. Primer tümör lenf nodu metastazının genel sağkalıma etkisi

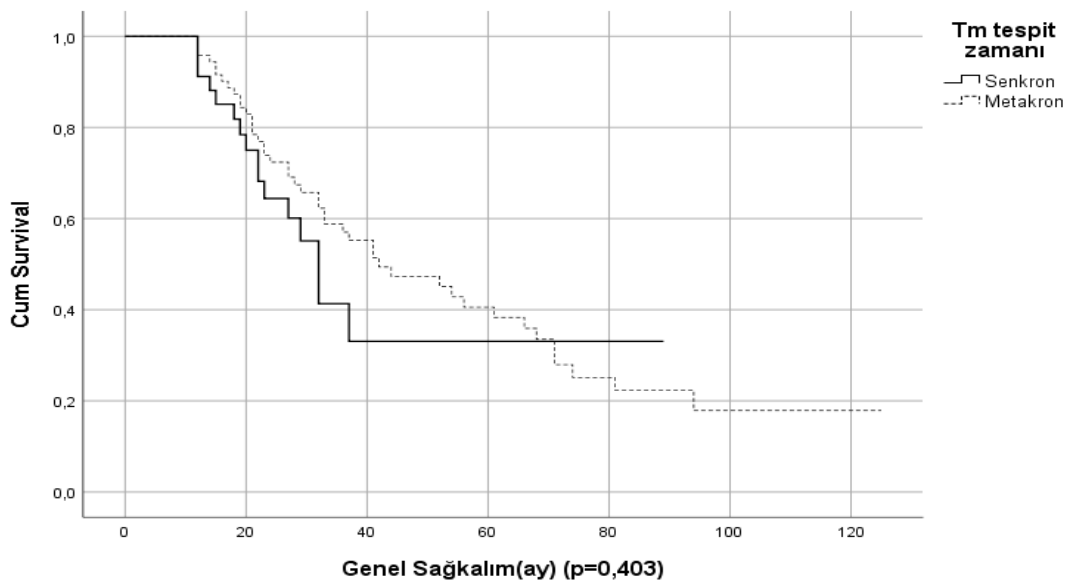
Primer tümöre yönelik operasyon sırasında lenf nodu metastazı saptanmayan (N0) 45 hastada hepatik rezeksiyon sonrası ortalama hastalıksız sağkalım süresi $50,3 \pm 24,8$ ay iken, lenf nodu metastazı saptanan (N1 ve N2) 60 hastada hepatik rezeksiyon sonrası ortalama hastalıksız sağkalım $11,2 \pm 4,2$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, grafik 15).



Grafik 15. Primer tümör lenf nodu metastazının hastalıksız sağkalıma etkisi

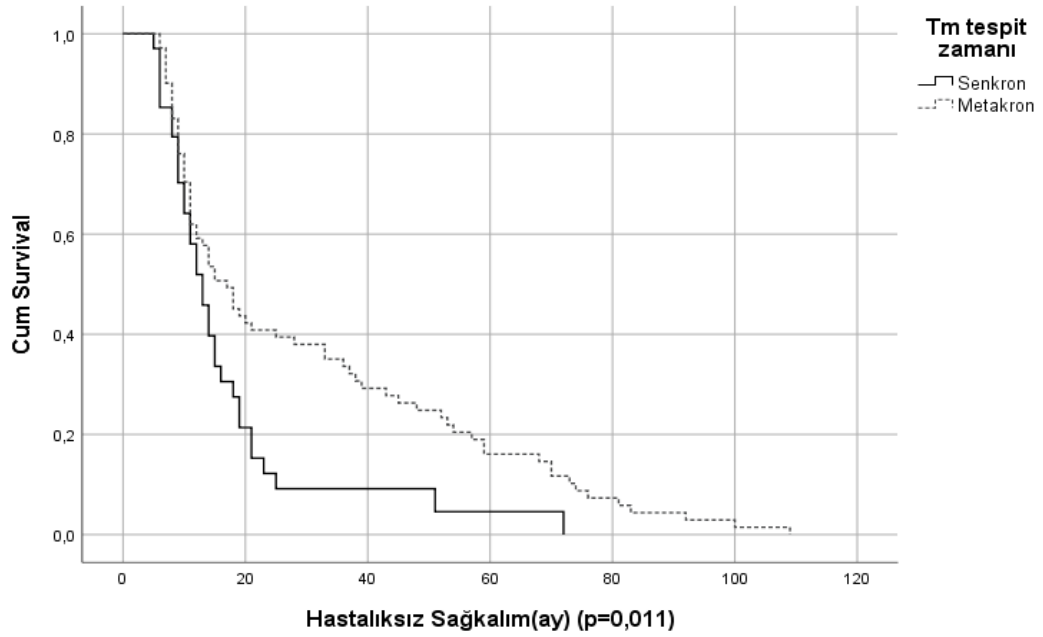
7. Karaciğer ve kolon senkron/metakron tümörlerinin genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi:

Primer tümöre yönelik cerrahi ve karaciğer metastazına yönelik cerrahi aynı operasyonda (senkron) uygulanan 34 hastanın ortalama genel sağkalım $27,7 \pm 16,8$ ay, önce primer tümör rezeksiyonu akabinde karaciğere yönelik (metakron) cerrahi uygulanan 71 hastanın ortalama genel sağkalım $42,4 \pm 27,7$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,403$, grafik 16).



Grafik 16. Karaciğer ve kolon senkron/metakron tümörlerinin genel sağkalıma etkisi

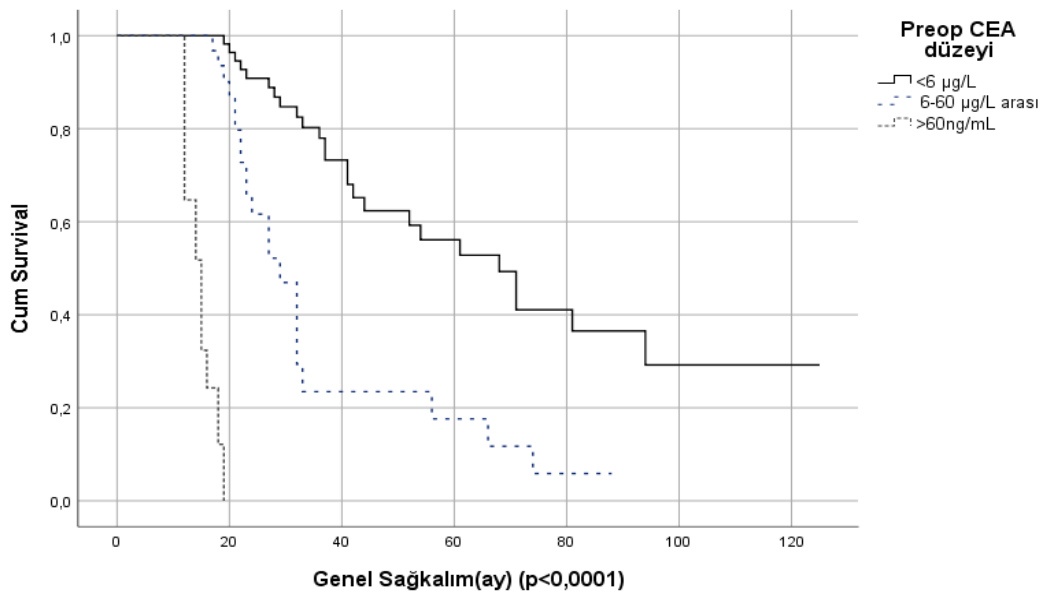
Primer tümöre yönelik cerrahi ve karaciğer metastazına yönelik cerrahi aynı operasyonda (senkron) uygulanan 34 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım $16,5 \pm 14$ ay, önce primer tümör rezeksiyonu akabinde karaciğere yönelik (metakron) cerrahi uygulanan 71 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi $30,1 \pm 27$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$, grafik 17).



Grafik 17. Karaciğer ve kolon senkron/metakron tümörlerinin hastaliksız sağkalıma etkisi

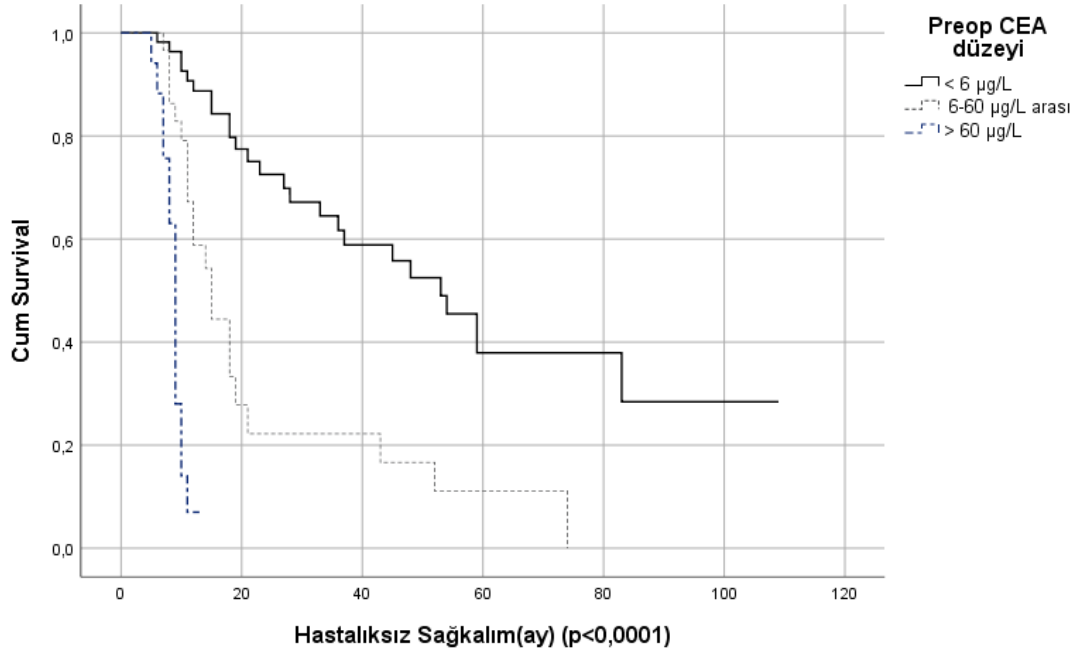
8. Ameliyat öncesi CEA parametresinin genel ve hastaliksız sağkalıma etkisi:

Metastatik karaciğere yönelik ameliyat öncesi CEA serum düzeyinin 6 $\mu\text{g/L}$ 'nin altında olan 56 hastada ortalama genel sağkalım $49 \pm 27,1$ ay, 6-60 $\mu\text{g/L}$ arasında olan 32 hastada ortalama genel sağkalım $29,9 \pm 16,9$ ay ve 60 $\mu\text{g/L}$ 'nin üzerinde olan 17 hastanın ortalama genel sağkalımı $14,2 \pm 2,2$ ay olarak saptandı. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, grafik 18).



Grafik 18. Ameliyat öncesi CEA parametresinin genel sağkalıma etkisi

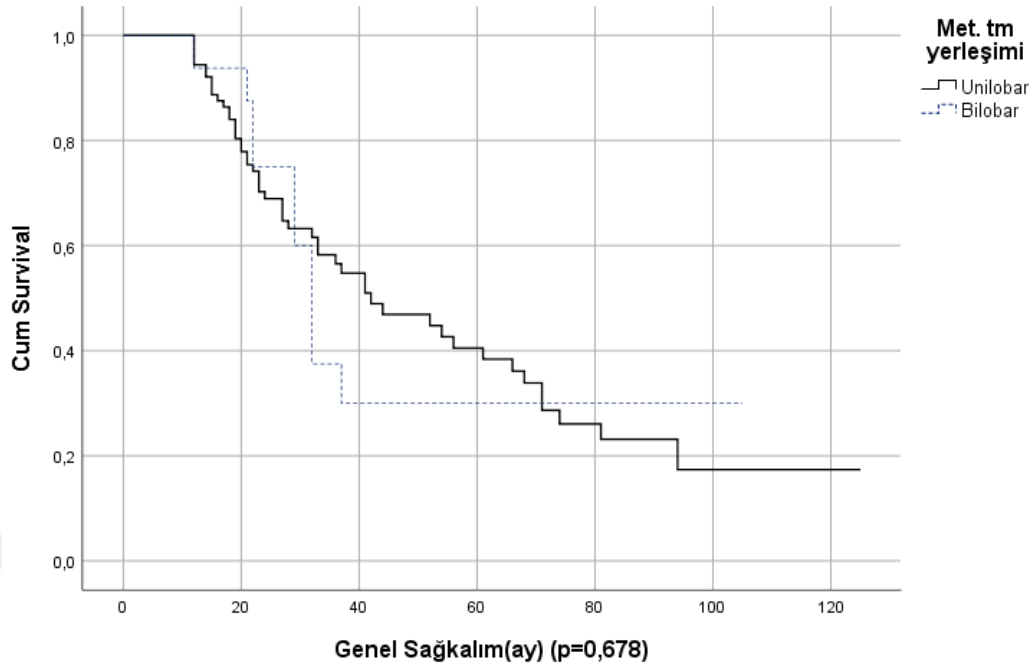
Metastatik karaciğere yönelik ameliyat öncesi CEA serum düzeyinin 6 µg/L'nin altında olan 56 hastada ortalama hastalıksız sağkalım $35,6 \pm 27$ ay, 6-60 µg/L arasında olan 32 hastada ortalama hastalıksız sağkalım $17,7 \pm 17,2$ ay ve 60 µg/L'nin üzerinde olan 17 hastanın ortalama hastalıksız sağkalımı $8,5 \pm 1,9$ ay olarak saptandı. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, grafik 19).



Grafik 19. Ameliyat öncesi CEA parametresinin hastalıksız sağkalıma etkisi

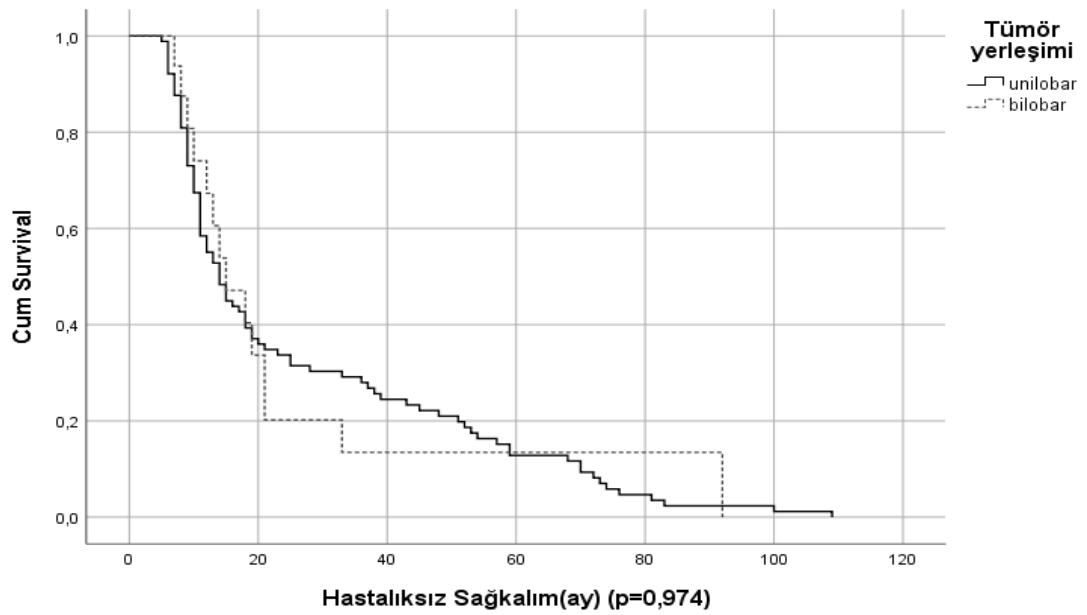
9. Metastatik karaciğer tümör lokalizasyonunun genel sağkalıma etkisi:

Metastatik karaciğer tümörünün sadece tek lobda yerleşen 89 hastanın ortalama genel sağkalım $37,9 \pm 26,3$ ay iken, karaciğerin her iki lobunda yerleşen 16 hastanın ortalama genel sağkalımı $35,7 \pm 21,6$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p = 0,678$, grafik 20).



Grafik 20. Metastatik karaciğer tümör lokalizasyonun genel sağkalıma etkisi

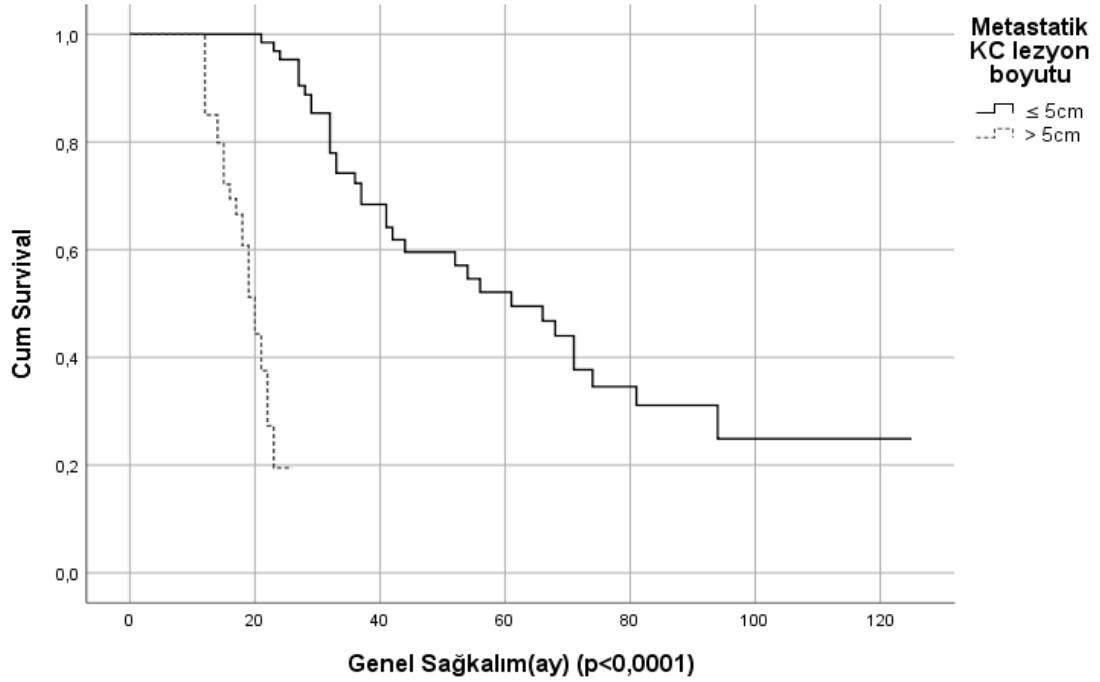
Metastatik karaciğer tümörünün sadece tek lobda yerleşen 89 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi $26,5 \pm 24,9$ ay iken, karaciğerin her iki lobunda yerleşen 16 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi $21,7 \pm 21,4$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,974$, grafik 21).



Grafik 21. Metastatik karaciğer tümör lokalizasyonun hastalıksız sağkalıma etkisi

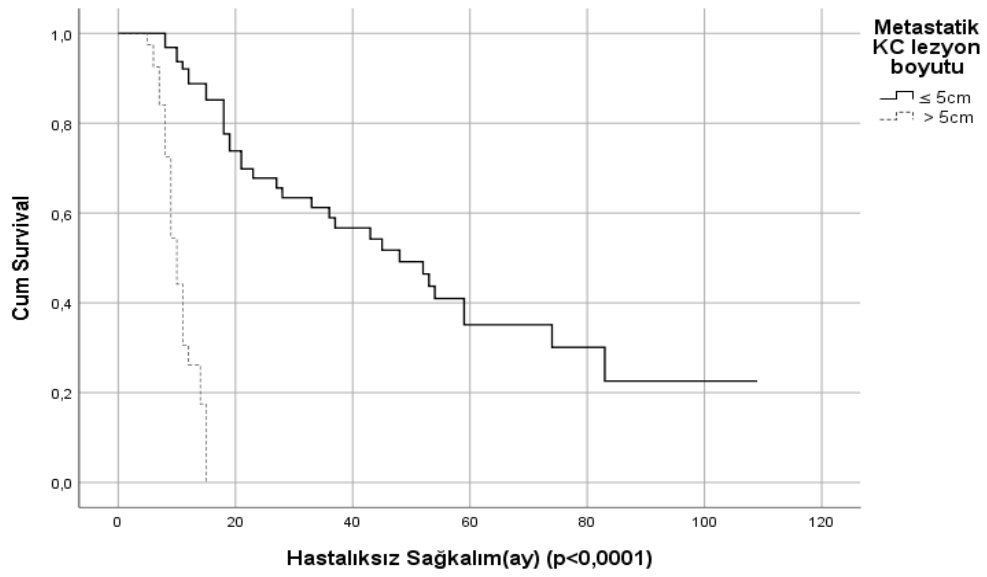
10. Metastatik karaciğer tümör boyutunun genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi:

Rezeke edilen metastatik karaciğer tümör boyutun 5 cm ve altında olan 64 hastanın ortalama genel sağkalım süresi $49,6 \pm 25,8$ ay iken, 5 cm'den büyük olan 41 hastada ise ortalama genel sağkalım $18 \pm 4,1$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, grafik 22).



Grafik 22. Metastatik karaciğer tümör boyutunun genel sağkalıma etkisi

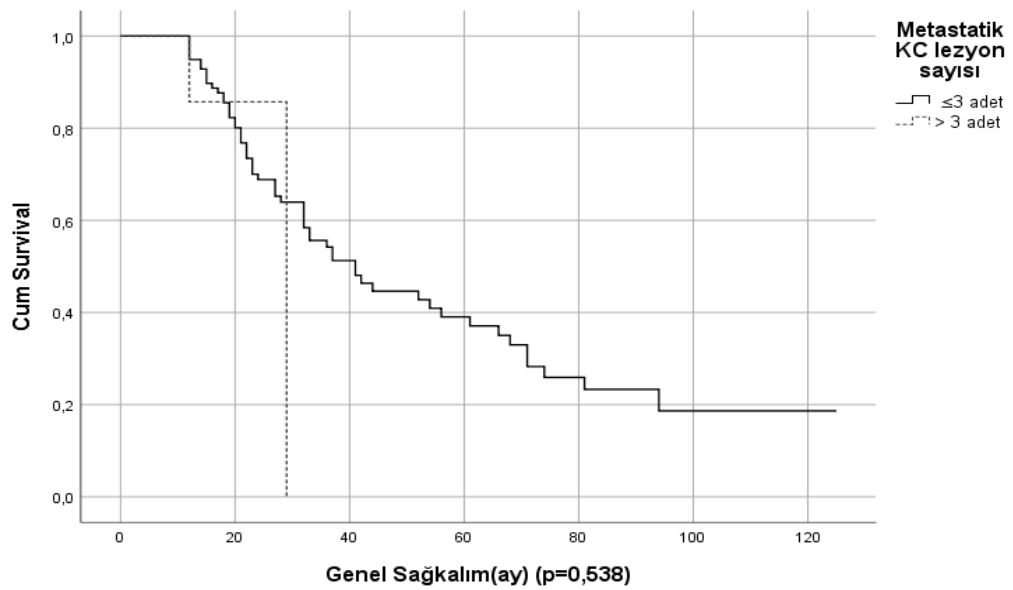
Rezeke edilen metastatik karaciğer tümör boyutunun 5 cm ve altında olan 64 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi $35,9 \pm 26,2$ ay iken, 5 cm'den büyük olan 41 hastada ise ortalama hastalıksız sağkalım $9,3 \pm 2,6$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, grafik 23).



Grafik 23. Metastatik karaciğer tümör boyutunun hastaliksız sağkalıma etkisi

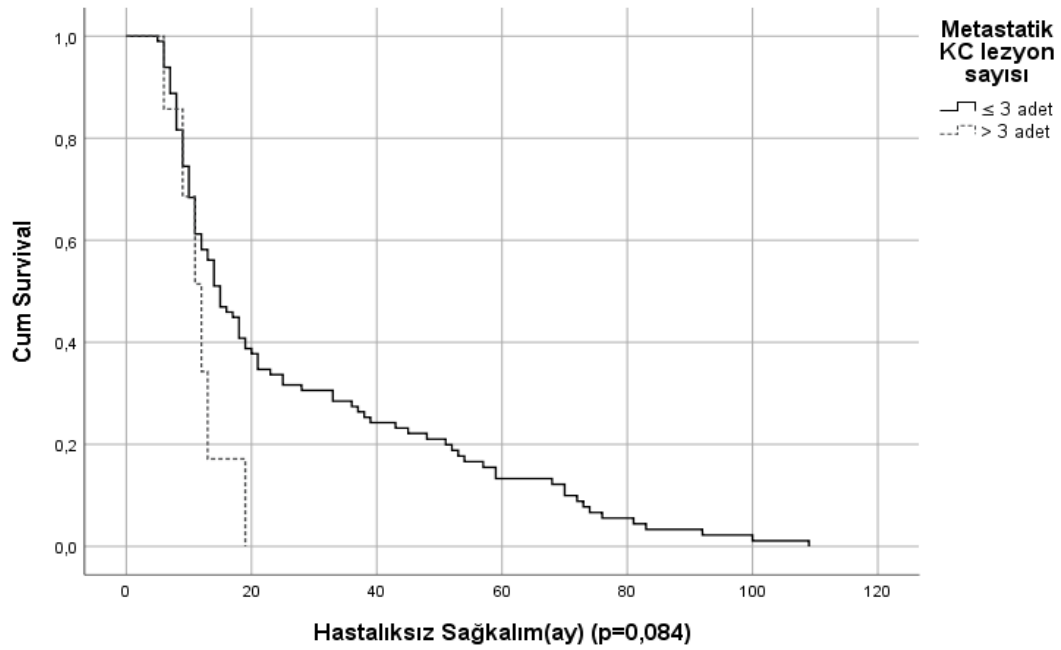
11. Metastatik karaciğer tümör sayısının genel ve hastaliksız sağkalıma etkisi:

Altmış sekiz hastada karaciğerde tek metastaz odağı mevcut iken, 23 hastada iki, 7 hastada üç, 6 hastada dört ve 1 hastada beş metastaz mevcuttu. Rezeke edilen metastatik karaciğer tümör sayısı 3 adet ve altında olan 98 hastada ortalama genel sağkalım süresi $38,6 \pm 26,1$ ay, tümör sayısı 3 adet üstünde olan 7 hastanın ortalama genel sağkalım süresi $23 \pm 6,5$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,538$, grafik 24).



Grafik 24. Metastatik karaciğer tümör sayısının genel sağkalıma etkisi

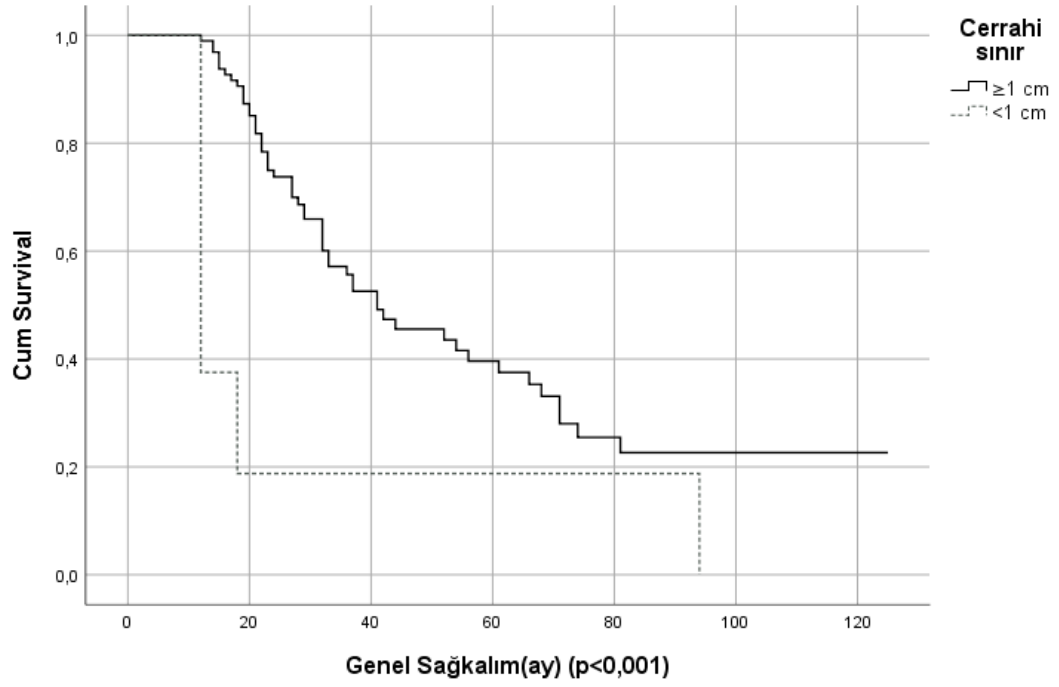
Altmış sekiz hastada karaciğerde tek metastaz odağı mevcut iken, 23 hastada iki, 7 hastada üç, 6 hastada dört ve 1 hastada beş metastaz mevcuttu. Rezeke edilen metastatik karaciğer tümör sayısı 3 adet ve altında olan 98 hastada ortalama hastalıksız sağkalım süresi $26,8 \pm 24,9$ ay, tümör sayısı 3 adetin üstünde olan 7 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise $11,1 \pm 4,2$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,084$, grafik 25).



Grafik 25. Metastatik karaciğer tümör sayısının hastalıksız sağkalıma etkisi

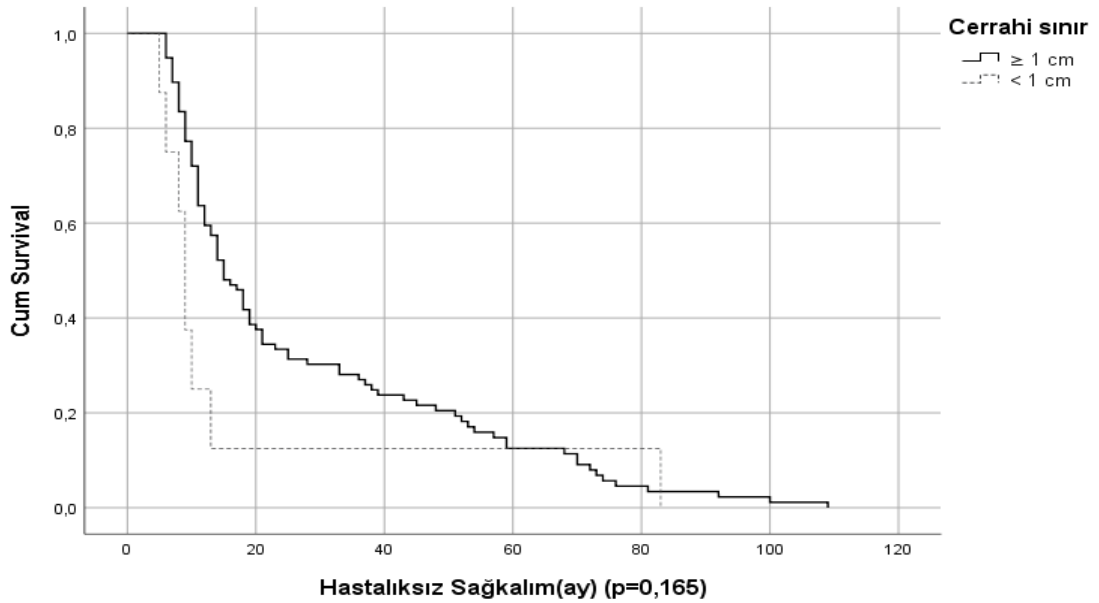
12. Metastatik karaciğer tümör cerrahi sınırın genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi:

Metastatik karaciğer tümör rezeksiyon materyalinin histolojik incelenmesi sonucu cerrahi sınırı 1 cm ve üzeri olan 97 hastanın ortalama genel sağkalım süresi $38,7 \pm 25,1$ ay iken, cerrahi sınırı 1 cm altı olan 8 hastanın ortalama genel sağkalımı $23,5 \pm 28,5$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$, grafik 26).



Grafik 26. Metastatik karaciğer tümör cerrahi sınırın (≥ 1 cm / < 1 cm) genel sağkalıma etkisi

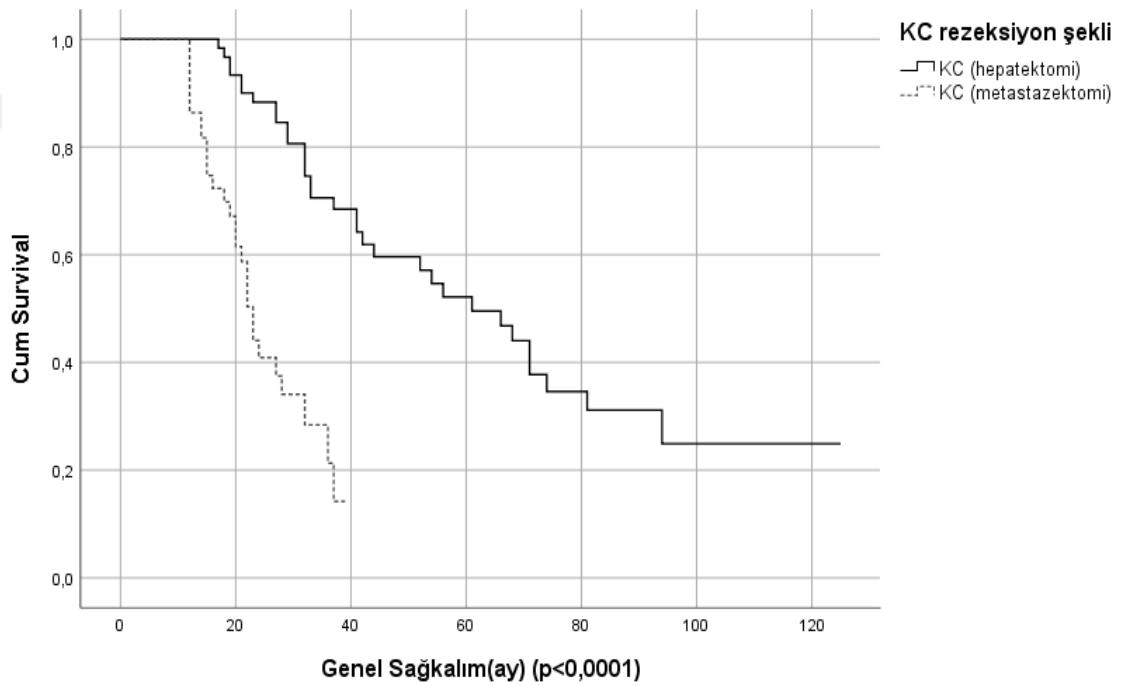
Metastatik karaciğer tümör rezeksiyon materyalinin histolojik incelenmesi sonucu cerrahi sınırı 1 cm ve üzeri olan 97 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi $26,4 \pm 24,2$ ay iken, cerrahi sınırı 1 cm altı olan 8 hastanın ortalama hastalıksız sağkalımı $17,9 \pm 26,4$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,165$, grafik 27).



Grafik 27. Metastatik karaciğer tümör cerrahi sınırın (≥ 1 cm / < 1 cm) hastalıksız sağkalıma etkisi

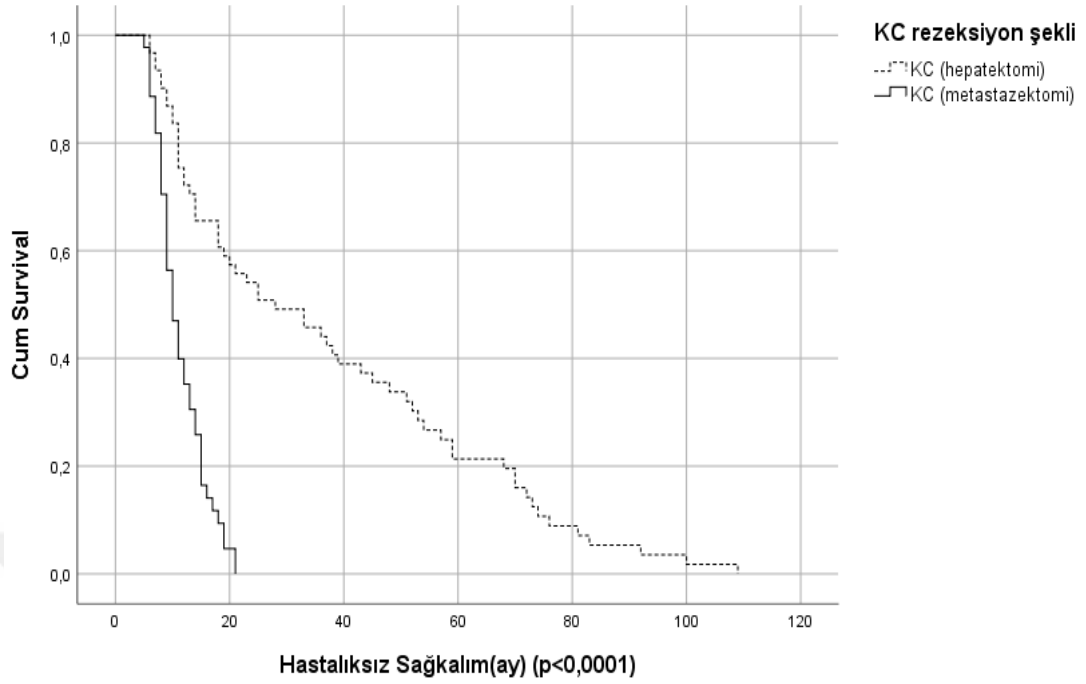
13. Metastatik karaciğer tümöre yönelik yapılan cerrahinin genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi:

Kolorektal kanserin karaciğer metastazına yönelik lobektomiden daha geniş bir rezeksiyon (hepatektomi) yapılan 61 hastanın ortalama genel sağkalım süresi $49,1 \pm 27,6$ ay iken, segmentektomi veya daha küçük rezeksiyon (metastazektomi) yapılan 44 hastanın ortalama genel sağkalım süresi $21,6 \pm 7,8$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, grafik 28).



Grafik 28. Metastatik karaciğer tümöre yönelik yapılan cerrahinin genel sağkalıma etkisi

Kolorektal kanserin karaciğer metastazına yönelik lobektomiden daha geniş bir rezeksiyon (hepatektomi) yapılan 61 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi $36,2 \pm 27,4$ ay iken, segmentektomi veya daha küçük rezeksiyon (metastazektomi) yapılan 44 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi $11,2 \pm 4,3$ ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, grafik 29; tablo 4).



Grafik 29. Metastatik karaciğer tümöre yönelik yapılan cerrahinin hastaliksız sağkalıma etkisi

Arasında istatistiksel fark saptanan faktörler değerlendirildiğinde (hastanın yaşı, primer tümör histolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, primer tümör lenf nodu durumu, ameliyat öncesi CEA düzeyi, metastatik lezyonların boyutu, cerrahi sınırı ve cerrahi rezeksiyon genişliği) (Cox Regression) genel sağkalıma etki eden **bağımsız prognostik faktörler** hastanın yaşı ($p=0,028$), primer tümör histolojisi ($p=0,003$), tümör diferansiyasyon derecesi ($p=0,007$), ameliyat öncesi CEA ($p=0,009$) ve metastatik karaciğer tümör boyutu ($p=0,001$) anlamlı olarak saptandı.

Arasında istatistiksel fark saptanan faktörler değerlendirildiğinde (hastanın yaşı, diferansiyasyon derecesi, iki cerrahi arasındaki zaman, primer tümör lenf nodu durumu, metastatik lezyonun zamanlaması, ameliyat öncesi CEA düzeyi, metastatik lezyonların boyutu, cerrahi sınır ve cerrahi rezeksiyon genişliği) (Cox regression) hastaliksız sağkalıma etki eden **bağımsız prognostik faktörler** hastanın yaşı ($p=0,43$), primer tümör lenf nodu metastazı ($p<0,0001$) ve metastatik karaciğer tümör boyutu ($p=0,008$) olarak saptandı.

Risk Faktörler	N (%)	Genel Sağkalım		Hastalıksız Sağkalım		
		Ortalama (±SS* ay)	p	N (%)	Ortalama (±SS* ay)	p
Yaş grubu (yıl)						
≤60	42 (40)	60,7±25,9	<0,0001	42 (40)	46,9±26,4	<0,0001
>60	63 (60)	22,2±7,2		63 (60)	11,6±5,6	
Primer tümör yerleşimi						
Sağ kolon	27 (25,7)	35±21,7	0,361	27 (25,7)	22,6±18,6	0,397
Sol kolon	45 (42,8)	39,5±24,6		45 (42,8)	27,4±24,9	
Rektosigmoid	33 (31,4)	37,1±29,8		33 (31,4)	26±28	
İki amel. arasındaki zaman						
≤ 1 yıl	51 (48,6)	33,3±25,1	0,907	51 (48,6)	20,9±24,6	0,051
> 1 yıl	54 (51,4)	44,4±27,6		54 (51,4)	32,2±27,1	
Primer tümör tipi						
Adenokarsinom	89 (84,7)	39,6±26,7	<0,002	89 (84,7)	27,4±25,6	0,152
Müsinöz	16 (15,3)	26,6±14,3		16 (15,3)	16,4±12,6	
Primer tümör diferansiyasyon						
İyi	21 (20)	40,9±29	<0,0001	21 (20)	26,6±27,4	<0,0001
Orta	73 (69,5)	40,4±24,6		73 (69,5)	28,2±24,4	
Kötü	11 (10,5)	13±1,3		11(10,5)	8±1,8	
Primer tümör LN durumu						
Negatif	45(42,8)	64±24,2	<0,0001	45 (42,8)	50,3±24,8	<0,0001
Pozitif	60 (57,2)	22±6,3		60 (57,2)	11,2±4,2	
KC metastazların zamanlaması						
Senkron	34 (32,4)	27,7±16,8	0,403	34 (32,4)	16,5±14	0,011
Metakron	71 (67,6)	42,4±27,7		71 (67,6)	30,1±27	
Preop CEA düzeyi						
<6 µg/L	56 (53,3)	49±27,1	<0,0001	56 (53,3)	35,6±27	<0,0001
6–60 µg/L	32 (30,5)	29,9±16,9		32 (30,5)	17,7±17,2	
>60 µg/L	17 (16,2)	14,2±2,2		17 (16,2)	8,5±1,9	
KC metastazlarının dağılımı						
Unilobar	89 (84,7)	37,9±26,3	0,678	89 (84,7)	26,5±24,9	0,974
Bilobar	16 (15,3)	35,7±21,6		16 (15,3)	21,7±21,4	
Met.KC tümör boyutu						
≤ 5 cm	64 (60,9)	49,6±25,8	<0,0001	64 (60,9)	35,9±26,2	<0,0001
> 5 cm	41 (39,1)	18±4,1		41 (39,1)	9,3±2,6	
Met.KC tümör sayısı						
≤ 3 adet	98 (93,3)	38,6±26,1	0,538	98 (93,3)	26,8±24,9	0,084
>3 adet	7 (6,7)	23±6,5		7 (6,7)	11,1±4,2	
KC rezeksiyon marjın						
≥1 cm	97 (92,4)	38,7±25,1	<0,001	97 (92,4)	26,4±24,2	0,165
<1 cm	8 (7,6)	23,5±28,5		8 (7,6)	17,9±26,4	
Met.KC rezeksiyon genişliği						
≤Segmentektomi(metastazekt)	44 (93,3)	21,6±7,8	<0,0001	44 (93,3)	11,2±4,3	<0,0001
> Lobektomi (hepatektomi)	61 (6,7)	49,1±27,6		61 (6,7)	36,2±27,4	

Tablo 4: Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan 105 hastanın genel ve hastalıksız sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin tek değişkenli analizi.

*SS:Standart sapma

5-TARTIŞMA

Kolorektal kanser dünyada en yaygın malignitelerden biridir ve gelişmiş ülkelerde kanserden ölümlerin en sık üçüncü nedenidir (49). Karaciğer kolorektal kanserlerin en sık yayılım bölgesidir ve bu hastalarda karaciğer metastazların görülme olasılığı %60'a kadar olmaktadır (50). Günümüzde karaciğer metastazlı kolorektal kanserli seçilmiş hastalarda cerrahi rezeksiyon son üç dekada altın standart tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bu operasyon daha yaygın hale geldikçe, %16 ile %23 arasında 10 yıllık sağkalım oranları olan cerrahi seriler mevcut (51). Kemoterapideki yeniliklere rağmen karaciğer rezeksiyonu halen kür şansı sağlayan tek tedavi seçeneğidir (52).

Diagnostik görüntüleme yöntemlerinde elde edilen gelişmeler nedeniyle karaciğer anatomisinin daha iyi anlaşılması, cerrahi girişim esnasında gelişmiş yardımcı araçların mortalite ve morbiditenin azalması, bu amaçla yapılan karaciğer rezeksiyonlarının hem sayısını arttırmış hem de daha güvenli hale getirmiştir. Multimodal tedavi uygulanmasıyla birlikte, bu hastaların nonsirotik zeminde olması sebebiyle karaciğer fonksiyonel kapasitesi açısından daha zorlayıcı ve %85'e kadar karaciğer lezyonunun rezeksiyonuna dek varan girişimler yapılmaya başlanmıştır. Radyofrekans ablasyon ve buna benzer cerrahi tedaviye yardımcı yöntemler hastaların hem genel sağkalımı arttırmış, hem de cerrahi tedavi şansını arttırmıştır (53).

Literatürde karaciğer metastazlı kolorektal kanser hastalarında ileri yaş kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Kanas ve ark. yaptığı çalışmada uluslararası kayıtlardan elde edilen veriler ışığında, daha yüksek mortalite oranına sahip yaşlı hastaların hastalıksız ve genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (70 yaşın üstündekiler için %4.7, 70 yaşın altındakiler için %1.2) (54). Di Giorgio ve ark. metastatik kolorektal kanserli 369 hastada yaptığı küratif rezeksiyon çalışmasında 65 yaşın altındaki hastalar, 65 yaşından büyük hastalardan (sırasıyla ortalama 72 ay ve 44 ay) daha iyi bir genel ve hastalıksız sağkalım sağladığını göstermiştir (55). Kolorektal kanserli 149 hastaya karaciğer

rezeksiyonu yapılan Nardo ve ark. çalışmasında ileri yaşı kötü prognostik faktörlerden olduğu gözlemlenmiştir (56). Falcao ve ark. kolorektal metastazlı karaciğer rezeksiyonu yapılan 70 yaş ve üzerindeki hastalarda kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmiştir ($p=0,019$) (57).

Literatürdeki bazı çalışmalarda ise hastanın yaşı prognoz ile ilişkili bulunmamıştır (1,58,59).

Bizim çalışmamızda kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastaların 60 yaş ve altı grupta genel sağkalım ortalaması 60,7 ay, hastalıksız sağkalım ortalaması 46,9 aydı, 60 yaş üstü grupta ise genel sağkalım ortalaması 22,2 ay, hastalıksız sağkalım ortalaması ise 11,6 aydı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,0001$). Bizim sonuçlarımıza göre ileri yaş genel ve hastalıksız sağkalıma olumsuz etki eden önemli faktörlerden biridir.

Primer tümörün yerleşim yerinin genel ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi tartışmalıdır. Mehrkhani ve ark. tümörün yerleşim yerinin sağ kalım üzerine etkisinin görülmediğini bildirmiştir (60). Wolmark ve ark. inen kolon tümörlerinde sağkalımın diğer tüm kolon ve rektum tümörlerine göre daha iyi olduğunu belirtmiştir (61). Rektum ve sol kolonda yerleşen tümörler daha iyi genel ve hastalıksız sağkalıma sahip olmakla birlikte, sağ kolon tümörleri sol kolon tümörlerine göre daha ileri evrede tanı konulduğu için, sağ kolon tümörleri daha kötü prognoza sahiptir. Aynı evredeki sağ ve sol kolon tümörleri arasında sağkalım açısından fark yoktur (62). Bartolini ve ark. metastatik kolorektal kanserli 70 hastada yaptığı karaciğer rezeksiyonu çalışmasında kolon ve rektumdaki tümör yerleşim yerinin genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi olmadığı görülmüştür (63).

Bizim çalışmamızda kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan ve primer tümör yerleşiminin kolonda olan hastaların ortalama genel sağkalımı 37,2 ay, hastalıksız sağkalımı 25 aydı, rektosigmoidde olan hastaların ise ortalama genel sağkalımı 37,1 ay, hastalıksız sağkalımı ise 26 aydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,397$). Bizim çalışmamızda da kolon tümör yerleşim yerinin sağkalım üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Kolorektal kanser hastalarının yaklaşık %25'inde tanı anında primer tümörle birlikte karaciğer metastazı saptanır (64). Literatürde bazı çalışmalar senkron

metastaz varlığı ile kötü prognoz arasında ilişki olduğunu belirtirken aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (1,46,65-67). Farklı tedavi yöntemlerinden biri ise neoadjuvan kemoterapi sonrası karaciğer rezeksiyonu uygulanmasıdır. Hepatotoksik etki nedeniyle kemoterapi zamanlaması da tartışmalıdır (68). Fong ve ark. kolorektal primer tümör rezeksiyonu sonrası <12 ay içinde olan sonuçların hastalıksız sağkalıma olumsuz etkisi olduğunu öngörmüş ve bu faktörü klinik risk skoruna eklediğini bildirmiştir (1,69). Literatürdeki diğer çalışmalarda metastazın saptanmasının senkron yada metakron olmasının veya iki cerrahi arasındaki sürenin prognoza etkisi görülmemiştir (70,71).

Bizim çalışmamızda kolon operasyonu ile karaciğer rezeksiyonu bir yıldan az olan süre içinde yapılan 51 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 33,3 ay, iki cerrahi arası bir yıldan fazla olan süre içinde yapılan 54 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 44,4 ay olarak saptandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak her iki operasyon bir yıldan az olan süre içinde yapılan 51 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi 20,9 ay, iki cerrahi arası bir yıldan fazla olan süre içinde yapılan 54 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi 32,2 ay olarak saptandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak bizim çalışmamızda anlamlı bulundu. Sonuçlarımıza göre kolon rezeksiyonu ve hepatik rezeksiyon arasındaki süre genel sağkalımı etkilememekle beraber, hastalıksız sağkalımı süre artışı olumlu etkilemekte, iki operasyon arasındaki süre kısaldığında ise olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durumu tetikleyen faktör tümörün turnover süresi olabilir.

Kolorektal kanserlerin çoğunluğu adenokanser histolojik tipinde olup müsinöz kanserler yaklaşık %10, onun alt grubu olan taşlı yüzük hücreli kanserler %1 civarındadır (72,73). Chen ve ark. taşlı yüzük hücreli kanserin diğer müsinöz kansere göre, müsinöz kanserin ise diğer adenokarsinom tiplerine göre sağ kalımının belirgin olarak daha kötü olduğunu belirtmişlerdir (73).

Türkoğlu ve ark. çalışmasında müsinöz tip kanserlerde genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Müsinöz tipte, hastalıksız sağkalım rakamsal olarak düşük olsa da istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Öte yandan, histolojik tip çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır (74).

Bizim çalışmamızda primer tümör histolojisinin adenokarsinom olan 89 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 39,6 ay iken, histolojisinin müsinöz adenokarsinom olan 16 hastanın ortalama genel sağkalımı 26,6 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Primer tümör histolojisinin adenokarsinom olan 89 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi 27,4 ay iken, histoloji sonucu müsinöz adenokarsinom olan 16 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi 16,4 ay olarak saptandı. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ve literatürdeki çalışmalarla sonuçlarımızın benzer olduğu görüldü. Çalışmamızda gördük ki histolojik tip hastalıksız sağkalımı etkilemezken, genel sağkalım müsinöz tip olan vakalarda olumsuz etkilenmektedir. Bu sonucu etkileyen faktörlerin histolojik ve genetik altyapısı olduğunu ve bunun ayrıca planlanmış çalışmalarla irdelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda primer tümör histolojik diferansiyasyon derecesinin birçok çalışmada genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar Scheele ve ark. 512 hastalık serisinde, Kato ve ark. 585 hastalık serisinde ve Rees ve ark. 929 hastalık serisinde primer tümör histolojik diferansiyasyon derecesinin kötü olması sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (75-77). Ancak Wei ve ark. 423 hasta üzerindeki çalışmasında tümör diferansiyasyon derecesinin sağkalıma etkisi olmadığı görülmüştür (78).

Kanas ve ark. 7 yayını değerlendirdiği meta-analiz çalışması ve Cokmert ve ark. çalışmasının sonuçlarında primer tümör diferansiyasyon derecesinin genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi olduğu ve istatistiksel farkın anlamlı olduğunu göstermişlerdir (54,79). Ancak Korkmaz ve ark. kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazı olan hastalarda diferansiyasyon derecesinin sağkalım üzerine etkisinin olmadığını gözlemlemişler (80).

Bizim çalışmamızda iyi diferansiyasyon derecesine sahip 21 hastada ortalama genel sağkalım 40,9 ay iken, hastalıksız sağkalım 26,6 ay, orta diferansiyasyon derecesine sahip 73 hastada ortalama genel sağkalım 40,4 ay iken, hastalıksız sağkalım 28,2 ay, kötü diferansiyasyon derecesine sahip 11 hastada ise ortalama genel sağkalım 13 ay iken, hastalıksız sağkalım 8 ay olarak saptandı. Gruplar

arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve sağkalıma anlamlı etkisi olduğu görüldü ($p<0,0001$).

Çalışmamıza göre tümör diferansiyasyon derecesi iyi ve orta olan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım olumlu etkilenmekte iken, kötü diferansiyasyon derecesi olan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım olumsuz etkilendi.

Lenf nodu tutulumu kolorektal kanserlerde en önemli prognostik parametrelerden birisidir (81). Chang ve ark. lenf nodu tutulumunun kötü bir prognostik faktör olduğunu ve tutulan lenf nodu sayısının da sağkalımda önemli olduğunu belirtmiştir (82). Moghimi-Dehkordi ve ark. lenf nodu tutulumunun tek değişkenli analizde kuvvetli bir anlamlılık göstermesine karşın çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmadığını bildirmişlerdir (83). Türkoğlu ve ark. çalışmasında lenf nodu tutulumu tek değişkenli analizde hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım ile oldukça yakın ilişkili bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde genel sağkalımda bağımsız bir prognostik faktör olmasına karşın hastalıksız sağkalımda bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır (74).

Rees ve ark. primer tümörün lenf nodu metastazı yapmış olmasını prognostik skorlama sistemine dahil etmişlerdir (77). Tranchart ve ark. çalışmasında primer tümör lenf nodu metastazının hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım üzerinde bağımsız bir belirleyici faktör olduğunu bildirmişlerdir (84). Korkmaz ve ark. kolorektal kansere ait değişkenlerden 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı varlığı, kötü sağkalım ile ilişkili bulunduğunu gözlemlemişler ($p=0,008$) (80). Falcao ve ark. primer tümör lenf nodu pozitifliğinin genel sağkalıma çok önemli bir etkisinin olduğunu bildirmiştir ($p=0,037$) (57).

Bizim çalışmamızda da primer tümöre yönelik operasyon sırasında lenf nodu metastazı saptanmayan (N0) 45 hastada hepatik rezeksiyon sonrası ortalama genel sağkalım 63,9 ay iken, lenf nodu metastazı saptanan (N1 ve N2) 60 hastada hepatik rezeksiyon sonrası ortalama genel sağkalım süresi 22 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Primer tümöre

yönelik operasyon sırasında lenf nodu metastazı saptanmayan (N0) 45 hastada hepatik rezeksiyon sonrası ortalama hastalıksız sağkalım süresi 50,3 ay iken, lenf nodu metastazı saptanan (N1 ve N2) 60 hastada hepatik rezeksiyon sonrası ortalama hastalıksız sağkalım 11,2 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Ayrıca yapılan çok değişkenli analizde lenf nodu metastazı varlığı genel sağkalımda bağımsız faktör olarak görülmezken, hastalıksız sağkalımda bağımsız faktör olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda primer tümör lenf nodu metastazı olmayan vakalarda özellikle hastalıksız sağkalıma etkisi yüksek olmak üzere genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım olumlu etkilenirken, lenf nodu metastazının olması genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın olumsuz etkilendiğini gördük.

Tüm kolorektal kanserli hastaların %25'inde tanı anında senkron karaciğer metastazı varken, %50'sinde sonraki dönemde metakron karaciğer metastazı gelişir. Kolon kanserine bağlı karaciğer metastazlarında karaciğer rezeksiyonu altın standarttır. Ren ve ark. metakron metastazı olan hastalarda rezeksiyon ile daha iyi sağkalım elde edilebildiğini göstermiştir (85). Korkmaz ve ark. metakron metastaz saptanan hastalarda sağkalım senkron metastaz saptanan hastalara göre daha iyi olarak bulunmuştur. Ayrıca metakron metastaz saptanma süresinin tanı sonrası 12 aydan önce saptanan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğunu göstermişlerdir (80).

Zhang ve ark. çalışmasında kolorektal kanserli senkron karaciğer metastazı olan hastalara primer tümör ve metastatik lezyonun eş zamanlı rezeksiyonu genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine tatmin edici etkisinin olduğunu göstermişlerdir (86). Bartolini ve ark. çalışmasında senkron kolorektal kanser primer tümör ve metastatik lezyonun eş zamanlı rezeksiyonunun daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olduğu, metakron görünümü ise daha uzun hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (63).

Bizim çalışmamızda primer tümöre yönelik cerrahi ve karaciğer metastazına yönelik cerrahi aynı operasyonda (senkron) uygulanan 34 hastanın ortalama genel sağkalım 27,7 ay, önce primer tümör rezeksiyonu akabinde karaciğere yönelik (metakron) cerrahi uygulanan 71 hastanın ortalama genel sağkalım 42,4 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Primer

tümöre yönelik cerrahi ve karaciğer metastazına yönelik cerrahi aynı operasyonda (senkron) uygulanan 34 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım 16,5 ay, önce primer tümör rezeksiyonu akabinde karaciğere yönelik (metakron) cerrahi uygulanan 71 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi 30,1 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Bizim çalışmamızda metakron metastaz mevcudiyeti hastalıksız sağkalımı olumlu yönde etkilerken, genel sağkalımı etkilememekteydi. Hastalıksız sağkalımda metakron metastaz mevcudiyetinin hastalıksız sağkalıma olumlu etkisini, senkron metastazlı hastalarda kitlenin daha büyük olması, bu hastaların çoğunlukla daha yaşlı olması ve barsak obstrüksiyonu ile gelmeleri ile açıklanabilir.

Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda ameliyat öncesi karsinoembriyonik antijen (CEA) parametresinin uzun dönem sağkalım üzerinde etkili rolünün değeri halen yeterince aydınlatılmamıştır (1,46,67,69,87,88).

Çalışmaların çoğunda CEA referans değerinin üst sınırı olan 6 ng/mL'den daha yüksek değerlerden (30 ng/mL, 60 ng/mL, 100 ng/mL, 200 ng/mL) faydalanmışlardır (58,67,69,77,89). Jaeck ve ark. çalışmasında karaciğer rezeksiyonu ameliyat öncesi yüksek CEA (>30 ng/mL) değerinin kısa genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (58). Rees ve ark. ameliyat öncesi CEA (>60 ng/mL) değerinin yüksekliği kötü uzun dönem sağkalım için bağımsız belirleyici faktör olduğunu bildirmiştir (77).

Diğer çalışmalarda da benzer şekilde preoperatif CEA >200 ng/mL'in üzerinde olan hastalarda hem genel sağkalım hemde hastalıksız sağkalımın daha kötü olduğunu göstermişlerdir (87).

Bizim çalışmamızda metastatik karaciğere yönelik ameliyat öncesi CEA serum düzeyinin 6 µg/L'nin altında olan 56 hastada ortalama genel sağkalım 49 ay iken hastalıksız sağkalım 35,6 ay, 6-60 µg/L arasında olan 32 hastada ortalama genel sağkalım 29,9 ay iken hastalıksız sağkalım 17,7 aydı ve 60 µg/L'nin üzerinde olan 17 hastanın ortalama genel sağkalımı 14,2 ay iken hastalıksız sağkalım 8,5 ay olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde metastatik karaciğere yönelik ameliyat öncesi CEA serum düzeyinin $>60 \mu\text{g/L}$ 'in üzerinde olan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha kötü olduğu görüldü.

Çoğu çalışmada metastatik karaciğer tümör lokalizasyonu (unilobar/bilobar) ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile arasında ilişki saptanmamıştır (1,58,65,75-79,90).

Falcao ve ark. çalışmasında da metastatik karaciğer tümörünün bilobar veya unilobar yerleşiminin genel sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır, ancak bilobar karaciğer lezyonlarda hastalıksız sağkalımı olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir ($p=0,004$) (57).

Bizim çalışmamızda metastatik karaciğer tümörünün sadece tek lobda yerleşen 89 hastanın ortalama genel sağkalım 38 ay iken, karaciğerin her iki lobunda yerleşen 16 hastanın ortalama genel sağkalımı 35,6 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,678$). Yine benzer şekilde metastatik karaciğer tümörünün sadece tek lobda yerleşen 89 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi 26,5 ay iken, karaciğerin her iki lobunda yerleşen 16 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi 21,7 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,974$).

Bizim çalışmamızda metastatik karaciğer lezyonunun bilobar veya unilobar oluşunun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkisi olmadığı görüldü. Bu sonuç metastatik karaciğer tümörlerinde unilobar veya bilobar olduğuna bakmaksızın her türlü metastazektominin faydalı olacağı ortak görüşünü desteklemektedir.

Birçok çalışmada metastatik karaciğer tümör boyutu ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Iwatsuki ve ark. karaciğer metastaz çapının 8 cm'den büyük olmasını; Okano ve ark., Scheele ve ark., Wei ve ark., Cokmert ve ark. (hastalıksız sağkalıma etkisi olmadığı bildirilmiş) ve Korkmaz ve ark. ayrı ayrı çalışmalarında karaciğer metastaz çapının 5 cm'den büyük olmasını; Rees ve ark. karaciğer metastaz çapının 10 cm'den büyük olmasını; Falcao ve ark. çalışmasında karaciğer metastaz çapının 3 cm'den büyük olmasını sağkalımı önemli derecede olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (57,75,77-80,91,92).

Yukarıda belirttiğimiz aksine bazı otorlerin çalışmasında da metastatik karaciğer tümör boyutunun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (46,58,93).

Bizim çalışmamızda rezeke edilen metastatik karaciğer tümör boyutun 5 cm ve altında olan 64 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 49,6 ay iken, 5 cm'den büyük olan 41 hastada ise ortalama genel sağkalım 18 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Rezeke edilen metastatik karaciğer tümör boyutunun 5 cm ve altında olan 64 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi 35,9 ay iken, 5 cm'den büyük olan 41 hastada ise ortalama hastalıksız sağkalım 9,3 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$).

Yapılan çok değişkenli analizimizde 5cm üzerindeki karaciğerdeki metastatik tümörlerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bağımsız prognostik faktör olduğunu saptadık.

Bizim çalışmamıza göre metastatik karaciğer tümör boyutu genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı önemli derecede olumsuz etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkmıştır. Yukarıda belirtilen birçok çalışma farklı boyutlarda metastaz boyutlarını çalışmış ve farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Sağ kalımı etkileyen kritik metastaz boyut sınırının ne olduğu ile ilgili ayrı bir meta analiz çalışmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Metastatik karaciğer tümör sayısının sağkalım üzerine etkisi tartışmalıdır. Birçok çalışmalar metastatik kolorektal kanserli hastalarda metastatik karaciğer lezyon sayısının çok olması sağkalım için kötü prognostik faktör olduğunu bildirmiştir (57,94,95).

Chan ve ark. kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan 332 hastalık çalışması ve Bartolini ve ark. 63 hastalık çalışmasında metastatik karaciğer lezyon sayısının dört ve üzeri olmasının genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir (63,96). Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan yaklaşık 10000 hastanın geniş meta-analizi çalışmasında

metastatik karaciğer lezyon sayısının dört ve üzeri olan hastalarda sağkalımın düşük (5-yıllık sağkalım %17.1) olduğu bildirilmiştir (94).

Diğer birkaç çalışmada metastatik karaciğer lezyon sayısının genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkisinin olmadığını bildirilmiştir (1,46,58,77,86).

Bizim çalışmada 68 hastada karaciğerde tek metastaz odağı mevcut iken, 23 hastada iki, 7 hastada üç, 6 hastada dört ve 1 hastada beş metastaz mevcuttu. Rezekte edilen metastatik karaciğer tümör sayısı 3 adet ve altında olan 98 hastada ortalama genel sağkalım süresi 38,6 ay iken hastalıksız sağkalım 26,8 aydı, tümör sayısı 3 adet üstünde olan 7 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 23 ay iken hastalıksız sağkalım 11,1 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,538$).

Bizim çalışmamızda birçok çalışmalardan farklı olarak metastatik tümör sayısının sağkalıma etkisi olmadığı saptanmıştır. Fakat bu sonucun 3 ve üzerindeki metastaz kümemizdeki sayının yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir karşılaştırma olmayabileceğini düşünmekteyiz. Daha yüksek sayılı bir küme ile benzer bir çalışmanın yapılması uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu sonrası sağkalımı etkileyen önemli faktörlerden biri de cerrahi sınırdır ve bu cerrah tarafından belirlenebilen bir faktördür. Yeterli kanıtlar olmamasına rağmen 1980'li yıllarda kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonlarında optimal cerrahi sınırın 1 cm ve üzerinde olmasında fikir birliği mevcuttu (97).

Cerrahi sınırın halen tartışma konusu olmasına rağmen, hepatektomiler sonrası onkolojik sonuçlara ulaşmak için en az 1 mm cerrahi sınırın elde edilmesi olarak tanımlandı (98,99,100). Nuzzo ve Angelsen çalışmalarında metastatik karaciğer lezyonu cerrahi sınırın 5 mm ve altı olması genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma önemli derecede olumsuz etkilediğini bildirmiştir (90,100). Memeo ve ark. 1784 hepatektomi yapılan hasta analizinde R1 rezeksiyonun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı negatif etkilediğini göstermiştir (101). Güncel çalışmalarda cerrahi sınırda tümör olmayacak şekilde R0 rezeksiyon yapılmasının yeterli

olduğunu ve bunun hastalıksız sağkalımı değil genel sağkalımı önemli derecede arttırdığını bildirmişlerdir (69,79,102,103).

Buna karşı de Haas ve ark. R0 ve R1 yapılan hastalar arasında genel sağkalımda fark olmadığını belirtmiştir. Bu veriler daha etkili kemoterapi seçeneklerinin olduğu bir çağda, mikroskopik cerrahi sınırın geride bırakmanın lokal nüksün artmasına, ancak genel sağkalımı olumsuz etkilemeyeceğini düşündürmektedir (104).

Bizim çalışmamızda metastatik karaciğer tümör rezeksiyon materyalinin patoloji incelenmesi sonucu cerrahi sınırı 1 cm ve üzeri olan 97 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 38,7 ay iken, cerrahi sınırı 1 cm altı olan 8 hastanın ortalama genel sağkalımı 23,5 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Metastatik karaciğer tümör rezeksiyon materyalinin patoloji incelenmesi sonucu cerrahi sınırı 1 cm ve üzeri olan 97 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım süresi 26,4 iken, cerrahi sınırı 1 cm altı olan 8 hastanın ortalama, hastalıksız sağkalımı 17,9 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,165$).

Bizim sonuçlarımızda 1 cm ve üzeri cerrahi sınırlı rezeksiyonu ile 1 cm altı cerrahi sınırlı rezeksiyon arasında genel sağkalım için istatistiksel açıdan fark olduğunu saptadık. 1 cm üzeri cerrahi sınırın genel sağkalımı olumlu etkilemektedir. Ancak sonuçlarımızın hastalıksız sağkalıma etkisinin olmadığı gördük ve geniş serili çalışma yapılarak daha anlamlı sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmaların çoğunda metastatik karaciğer lezyonuna yönelik yapılan cerrahinin genişliğinin genel ve hastalıksız sağkalıma etkisinin olmadığı bildirilmiştir (46,58,77,79,89,101). Bunun aksine güncel bir çalışmada Bartolini ve ark. metastatik lezyona yönelik yapılan cerrahi rezeksiyon genişliğinin genel sağkalım ($p=0,024$) ile ilişkili olduğu, hastalıksız sağkalım ($p=0,060$) için ise istatistiksel anlamlılık açısından yaklaştığını bildirmiştir (63).

Bizim çalışmamızda kolorektal kanserin karaciğer metastazına yönelik lobektomiden daha geniş bir rezeksiyon (hepatektomi) yapılan 61 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 49,1 ay iken, hastalıksız sağkalım süresi 36,2 aydı,

segmentektomi veya daha küçük rezeksiyon (metastazektomi) yapılan 44 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 21,6 ay iken, hastalıksız sağkalım 11,2 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Bizim çalışmamız hepatektominin metastazektomi veya segmentektomi yapılan hastalara göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımın daha olumlu sonuçlar doğurduğunu belirtmektedir. Bizim bu sonucumuz metastatik karaciğer tümörlerinde geniş rezeksiyonları desteklemektedir.



6-SONUÇ

Bu çalışmada kolorektal kanser karaciğer metastazlı karaciğer rezeksiyonu sonrası hastanın yaşı, primer tümör yerleşimi, iki ameliyat arasındaki zaman, primer tümör histolojik tipi, primer tümör diferansiyasyon derecesi, primer tümör lenf nodu durumu, karaciğer metastazının zamanlaması, ameliyat öncesi CEA düzeyi, karaciğer metastazının dağılımı, metastatik karaciğer lezyon boyutu, metastaz sayısı, metastatik karaciğer tümör cerrahi sınırı ve karaciğer rezeksiyon genişliği gibi prognostik faktörlerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkisi araştırıldı.

Sonuç olarak, sınırlı sayıda hastada retrospektif gerçekleştirilmiş olan bu çalışmada hastanın yaşı, primer tümör histolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, primer tümör lenf nodu durumu, ameliyat öncesi CEA düzeyi, metastatik lezyonların boyutu, cerrahi sınırı ve cerrahi rezeksiyon genişliğinin genel sağkalıma etkisi olduğu görülmüştür. Aynı şekilde hastanın yaşı, diferansiyasyon derecesi, primer tümör lenf nodu durumu, metastatik lezyonun zamanlaması (senkron/metakron), ameliyat öncesi CEA düzeyi, metastatik lezyonların boyutu, cerrahi sınır ve cerrahi rezeksiyon genişliğinin hastalıksız sağkalıma etkisi olduğu görülmüştür.

Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım birçok faktörlerden etkilenmektedir. Cerrahi planlama yapılırken bu faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir. Çalışmamızda genel sağkalıma etki eden hastanın yaşı, primer tümör histolojisi, tümör diferansiyasyon derecesi, ameliyat öncesi CEA, metastatik tümör boyutu ve hastalıksız sağkalıma etki eden hastanın yaşı, primer tümör lenf nodu metastazı ve metastatik tümör boyutu gibi anlamlı çıkan faktörlerin cerrahi öncesinde dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

7-KAYNAKLAR

1. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999; 230(3): 309-18.
2. Poston G, Adam R, Vauthey JN. Downstaging or downsizing: time for a new staging system in advanced colorectal cancer ? *J Clin Oncol*. 2006; 24(18): 2702-6.
3. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(3): 1151-60.
4. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(10): 1261-8.
5. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(10): 1271-80.
6. Cantlie J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *Proc Anat Soc Great Britain, Ireland*. 1897; 32: 4-9.
7. Couinaud C. Lobes de segments hepatiques: notes sur l'architecture anatomique et chirurgicale de foie. *Presse Med*. 1954; 62(33): 709-12.
8. Skandalakis JE. Cerrahi Anatomi, Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri, 1.Baskı, Palme Yayınevi. Ankara 2015.
9. Furuta T, Maeda E, Akai H, Hanaoka S, Yoshioka N, Akahane M, et al. Hepatic Segments and Vasculature: Projecting CT Anatomy onto Angiograms. *RadioGraphics* 2009; 29: 37.
10. Skandalakis LJ, Skandalakis JE, Skandalakis PN. Cerrahi Anatomi ve Teknik. (Çev: Seven R, Erbil Y), 3.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010.
11. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. Schwartz, Cerrahinin İlkeleri. 10.Baskı, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2016.
12. Libutti SK, Saltz LB, Rustgi AK, Tepper JE. Cancers of the Gastrointestinal Tract: Section 8: Cancer of the Colon. In Devita (eds). *Principles and Practice of Oncology*. 7th edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1061-109.

13. Ellenhorn JDI, Cullinane CA, Coia LR and Alberts. Colon, Rectal and Anal Cancers. In Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 10th Edition, 2007-2008; 339-71.
14. Okyay P. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Türkiye Klinikleri. J Med Oncol. Special Topics. 2013; 6(3): 1-5.
15. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, Kim JW, Yu CS, Kim TW, et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. J Surg Oncol. 2013; 108(1): 9-13.
16. Kemeny N, Kemeny M, Lawrence T. Management of Liver metastases. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Lichter A. Clinical Oncology, 3rd edition. Philadelphia, PA: Elsevier Clinical Oncology. 2004; 1141-78.
17. Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, Hickey R, Marshall K, Williams M, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41(10): 1861-9.
18. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastasis. Br J Surg 1999; 86: 158-69.
19. von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy 2013; 45(1): 51-9.
20. Petras RE, Frankel W. Large Intestine. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. Modern surgical pathology, 2nd ed. Philadelphia: Saunders 2009; 1: 755-836.
21. Mills SE. Histology for Pathologists. 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012; 673-96.
22. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification Of Tumours Of The Digestive System. 4th Ed. 2010; 131-82.
23. Giacosa A, Frascio F, Munizzi F. Epidemiology of colorectal polyps. Tech Coloprocto 2004; 8: 243-7.
24. Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, Maffuz A, Rodriguez-Ramirez S, Gutierrez-de la Barrera M, et al: Prognostic significance of circumferential margin involvement in Rectal Adenocarcinoma Treated With Preoperative Chemoradiotherapy and Low Anterior Resection. J Surg Oncol. 2005; 90(1): 20-5.

25. Cooper HS: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. In: Mills SE. Intestinal Neoplasms. Vol 2, 4th ed: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 1543-601.
26. Zorluoğlu A. Kalıtsal kolorektal kanserler. In: Kolon ve Rektum Kanserleri (1.baskı), Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C, Seçil Ofset, İstanbul, 2010.
27. Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, et al. Colon cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2010; 74(2): 106-33.
28. Kuşakçıoğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003; 1-27.
29. Ahsan H, Neugut AL, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med. 1998; 128: 900-05.
30. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. (Eds.) Schwartz's Principles of Surgery. 9th Ed, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2010.
31. Witte D, Chirala M, Younes A, Li Y, Younes M. Estrogen reseptor beta is expressed in human colorectal adenocarcinoma. Hum Pathol 2001; 32: 940-44.
32. Ciccotosto GD, McLeish A, Hardy KJ, Shulkes A. Expression, processing and secretion of gastrin in patients with colorectal carcinoma. Gastroenterology 1995; 109: 1142-53.
33. Vasen HF, van Erpecum KJ, Roelfsema F, Raue F, Koppeschaar H, Griffioen G, et al. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol. 1994; 131: 235-7.
34. Libutti SK, Saltz LB, Willett CG and Levine RA. Cancer of the colon. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). Cancer, Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. 2015; 768-812.
35. Baxter NN, Teper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. Gastroenterology. 2005; 128(4): 819-24.
36. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010; 17(6): 1471-4.
37. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby, 2004; 776-885.

38. O'Connell JB, Maggard MA, Clifford KY. Colon Cancer Survival Rates with the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(19): 1420-25.
39. Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55(Suppl III): 1-8.
40. Göksoy E, Kapan M. Karaciğerin metastatik tümörleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepatobilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28, 2002; 183-90.
41. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Archives of surgery* 2006; 141(5): 460-67.
42. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986; 73: 727-31.
43. Poston GJ, Adam R, Albert S, Curley S, Figueras J, Haller D, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7125-34.
44. Adam R. The importance of visceral metastasectomy in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2000; 11(Suppl. 3): 29-36.
45. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2006; 20: 1161-76; discussion 1179-80, 1185-6.
46. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, et al. Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002; 235(6): 759-66.
47. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5FU plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2004; 15(6): 933-9.
48. Monga DK, O'Connell MJ. Surgical adjuvant therapy for colorectal cancer: current approaches and future directions. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 1021-34.
49. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer, *New England Journal of Medicine*, 2015; 372(14): 1324-32.

50. Tonelli F, Leo F, Nobili S, Mini E and Batignani G. Prognostic factors in primary and iterative surgery of colorectal liver metastases. *Journal of Chemotherapy*, 2010; 22(5): 358-63.
51. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery* 2018; 163(6): 1238-44.
52. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22(1): 23-30.
53. Çöker A. Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarına yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi*, 2004; 9: 147-55.
54. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical Epidemiology*, 2012; 4: 283-301.
55. Di Giorgio A, Tocchi A, Puntillo G, Botti C, Derme G, Basso L, et al. Age as a prognostic factor following excisional surgery for colorectal cancer. *Ann Ital Chir*. 1990; 61(6): 647-50.
56. Nardo B, Serafini S, Ruggiero M, Grande R, Fugetto F, Zullo A, et al. Liver resection for metastases from colorectal cancer in very elderly patients: New surgical horizons, *International Journal of Surgery*, 2016; 33: 135-41.
57. Falcao D, Alexandrino H, Oliveira RC, Martins J, Ferreira L, Martins R, et al. Histopathologic Patterns as markers of Prognosis in Patients undergoing Hepatectomy for Colorectal Cancer Liver Metastases - Pushing growth as an independent risk factor for decreased survival. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018; 44(8): 1212-9.
58. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *British Journal of Surgery*. 1997; 84(7): 977-80.
59. De Blasi V, Memeo R, Adam R, Goere D, Cherqui D, Regimbeau JM, et al. Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases in Patients Aged Over 80: A propensity Score Matching Analysis. *Digestive Surgery*, 2018; 35(4): 333-41.
60. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis*. 2009; 11(2): 157-61.

61. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg.* 1983; 198(6): 743-52.
62. Hemminki K, Santi I, Weires M, Thomsen H, Sundquist J, Bermejo JL. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer*, 2010; 10: 688.
63. Bartolini I, Ringressi MN, Melli F, Risaliti M, Brugia M, Mini E, et al. Analysis of prognostic factors for resected synchronous and metachronous liver metastases from colorectal cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, 2018; 1-14.
64. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63: 11-30.
65. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, 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: 1254-62.
66. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 2458-64.
67. Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg.* 2004; 139: 1168-72.
68. Brown RE, Bower MR, Martin RC. Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. *Surg Clin North Am.* 2010; 90(4): 839-52.
69. Spolverato G, Ejaz A, Azad N, Pawlik TM. Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis. *World J Gastrointest Oncol.* 2013; 5(12): 207-21.
70. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2007; 246: 806–14.
71. Nikfarjam M, Shereef S, Kimchi ET, Gusani NJ, Jiang Y, Avella D, et al. Survival Outcomes of Patients with Colorectal Liver Metastases Following Hepatic Resection or Ablation in the Era of Effective Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1860–67.

72. Küpeliöğlu AA. Kolorektal kanserde histopatoloji. Türkiye Klinikleri, J Surgery, 2004; 9: 25-7.
73. Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, Yeh CY, Tsai WS, Tang R, et al. Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. Chang Gung Med J. 2010; 33(1): 51-7.
74. Türkoğlu A, Çetinkaya Z, Girgin M, Ayten R, Kanat BH, Binnetoğlu K, ve ark. Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler. Dicle Tıp Dergisi. 2014; 41(4): 724-31.
75. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K. Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection? Chirurg. 2001; 72(5): 547-60.
76. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, et al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum. 2003; 46(10 suppl): 22-31.
77. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. A Multifactorial Model of 929 Patients. Ann Surg. 2008; 247(1): 125-35.
78. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. Ann Surg Oncol. 2006; 13(5): 668-76.
79. Cokmert S, Ellidokuz H, Demir L, Fuzun M, Astarcioglu İ, Aslan D, et al. Survival Outcomes of Liver Metastasectomy in Colorectal Cancer Cases: A Single-Center Analysis in Turkey. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014; 15(13): 5195-5200.
80. Korkmaz M, Mayir B, Demirbakan K, Özdemir A, Yaprak M, Emek K. Karaciğer Metastazı Olan Kolorektal Kanserli Hastalarda Sağkalıma Etkili Faktörler. Kolon Rektum Hast Derg. 2015; 25(1): 15-20.
81. İlgün AS, Yıldırım N, Şit M, Öner OZ, Gedik ML, Gönüllü D, ve ark. Kolorektal Kanserde Lenf Nodu Oranı ve Standart Faktörlerin Sağkalım ile İlişkisi. JAREM, 2013; 3: 14-8.
82. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: Systematic Review. J Natl Cancer Inst. 2007; 99(6): 433-41.

83. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23: 683-8.
84. Tranchart H, Chirica M, Faron M, Balladur P, Lefevre LB, Svrcek M, et al. Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: reappraisal in the era of modern chemotherapy. *World J Surg.* 2013; 37: 2647-54.
85. Ren L, Lv SX, Zhong YS, Xu JM, Wei Y, Fan J, et al. Prognostic analysis of 669 liver metastasis of colorectal cancer cases. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2009; 12(4): 337-41.
86. Zhang YF, Mao R, Chen X, Zhao JJ, Bi XY, Li ZY, et al. Prognostic Analysis of 102 Patients with Synchronous Colorectal Cancer and Liver Metastases Treated with Simultaneous Resection. *Chin Med J.* 2017; 130(11): 1283-9.
87. Tan MC, Butte JM, Gonen M, Kemeny N, Fong Y, Allen PJ, et al. Prognostic significance of early recurrence: a conditional survival analysis in patients with resected colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford).* 2013; 15: 803-13.
88. Park JW, Chang HJ, Kim BC, Yeo HY, Kim DY. Clinical validity of tissue carcinoembryonic antigen expression as ancillary to serum carcinoembryonic antigen concentration in patients curatively resected for colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013; 15: 503-11.
89. Wang Y, Liu YF, Cheng Y, Yi DH, Li P, Song WQ, et al. Prognosis of colorectal cancer with liver metastasis: value of a prognostic index. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2010; 43: 1116-22.
90. Angelsen J, Horn A, Eide GE and Viste A. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World Journal of Surgical Oncology.* 2014; 12: 127.
91. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *Journal of the American College of Surgeons.* 1999; 189(3): 291–9.
92. Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamamoto S, Sakamoto M, Nakanishi Y, et al. Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. Clinicopathologic study of 152 first resection cases. *Cancer.* 2000; 89(2): 267–75.

93. 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.
94. Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2009; 96: 1101-13.
95. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004; 240: 1052-61, discussion 1061-4.
96. Chan KM, Wu TH, Cheng CH, Lee WC, Chiang JM, Chen JS, et al. Prognostic significance of the number of tumors and aggressive surgical approach in colorectal cancer hepatic metastasis. *World Journal of Surgical Oncology*, 2014; 12: 155.
97. Poultides GA, Schulick RD, Pawlik TM. Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome. *HPB*, 2010; 12(1): 43–9.
98. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2014; 259(3): 543–8.
99. Sadot E, Koerkamp BG, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 2015; 262(3): 476–85.
100. Nuzzo G, Giulante F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: A single-center experience. *Surgery*, 2008; 143(3): 384–93.
101. Memeo R, de Blasi V, Adam R, Goere D, Piardi T, Lermite E, et al. Margin Status is Still an Important Prognostic Factor in Hepatectomies for Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Matching Analysis. *World J Surg.* 2018; 42(3): 892-901.
102. Pawlik TM, Vauthey JN. Surgical margins during hepatic surgery for colorectal liver metastases: Complete resection not millimeters defines outcome. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 677-9.
103. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, et al. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2018; 267(6): 1047-55.

104. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Ducreux M, Lévi F, Paule B, et al. Tumor marker evolution: Comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 1010-23.



8-ÖZGEÇMİŞ

Dr. Bakhtiyar CHAKHALOV

İletişim: bahtiyarcahalov@gmail.com

1981	Özbekistan'ın Namangan ilinde doğdum.
1987-1997	Namangan Okulu
1998-2005	Özbekistan Andican Devlet Tıp Fakültesi
2006-2010	Bakü Neftçililer Hastanesi, Pratisyen Hekimlik
2013-	Halen Sağlık Birimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Genel Cerrahi asistanı olarak eğitim görmekteyim.

Ek-1



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : 48670771-514.10
Konu : Etik kurul

Sayın Prof.Dr.Servet Rüştü KARAHAN
Genel Cerrahi Kliniği Eğitim Sorumlusu

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız 'Kolonorektal Metastaz Nedeni ile Karaciğer Rezeksiyonu Yapılan Hastaların Hastalıklı ve Genel Sağkalımını Etkileyen Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi' isimli retrospektif çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 22/05/2018 tarihli toplantısında incelenmiş olup, alınan 911 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır.
Ziya SALTURK
Doç.Doktor

EKLER:
1 adet karar evrakı



Darulaceze cad. no:25 Şişli İSTANBUL
Faks No:02123145588

e-Posta:keziban.tokgoz@saglik.gov.tr İnt.Adresi: etikkurul@okmeydani.gov.tr

Bilgi için:Keziban TOKGÖZ
Unvan:HEMŞİRE

Telefon No:02123145588

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 02572ab1-0307-444f-9dde-1bdd34bdb3a kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	BAKHTİYAR CHAKHALOV
Telefon:	0534 858 92 59
E-Posta:	bahtiyarcahalov@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	GENEL CERRAHİ
Eğitim Kurumu:	Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	16.12.2013
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	16.12.2018
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	AYHAN ÖZSOY
Telefon:	0532 611 4271
E-Posta:	ozsoy.ayhan@hotmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu: Kolorektal metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastaların hastalıksız ve genel sağkalımını etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirilmesi.

2-Araştırma sorusu: Karaciğer metastazı olan kolorektal tümörlerde karaciğer rezeksiyonu sonrası gelişen karaciğer nükslerini etkileyen prognostik faktörler nelerdir? Bu faktörler hastalıksız ve genel sağkalımını nasıl etkilemektedir?

3-Araştırmanın amacı: Kliniğimizde kolorektal metastaz rekürens oranlarını değerlendirmek; Bu değerlendirme ışığında istatistiksel yöntemlerle buna neden olan prognostik faktörleri irdelemek; Bu faktörlerin hastalıksız ve genel sağkalımını nasıl etkilediğini ortaya koymak; Bu çalışmayla elde ettiğimiz bilgilerle kolorektal metastazlı hastaların prognozlarını ve bunu etkileyen faktörleri öngörüp, buna göre hastaları cerrahiye ve tedaviye yönlendirmek.

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:
2006-2017 yılları arası kolorektal tümör metastazı nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalar hastanemiz arşivinde taranacak ve retrospektif dosya değerlendirilmesi yapılacaktır.

5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:
Dahil etme kriterleri:
1) 2006-2017 yılları arasında kolorektal tümör nedeni kolon ameliyatı geçirip sonrasında karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalar.
2) 2006-2017 yılları arasında kolorektal tümör nedeni karaciğerde senkron metastaz olup karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalar.
3) 2006-2017 yılları arasında kolorektal tümör nedeni rekürren hepatik rezeksiyon geçiren hastalar.

Hariç tutma kriterleri: 1) Karaciğer metastazlarına sadece ablasyon yapılan hastalar. 2) Kolorektal metastaz düşünülüp ve post operatif patolojisi kolorektal metastaz ile uyumlu olmayan hastalar. 3) Cerrahi sonrası ilk 30 günde ölen hastalar (perioperatif mortalite olarak değerlendirilecek). 4) Reküren hepatik rezeksiyon yapılan hastalarda ikinci ve sonraki ameliyatlar (aynı hastanın çoklu istatistiğe dahil olmasını engellemek için hastaların 1. ameliyatı dışındaki operasyonlar ameliyat istatistiğine hariç tutulacak) 5) Yeterli veriye ulaşılamayan (patoloji yok ise, postoperatif takip yetersiz ise) hastalar hariç tutulacak
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: Hastaların fizik muayene bulgusu, laboratuvar bulgusu, görüntüleme sonuçları, patolojik bulguları ve sağkalım.
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Retrospektif bir çalışmadır. Veriler hastanemizin bilgi sisteminden alınacaktır
8- Araştırma hipotezi: Preoperatif hastaya ve tümöre, peroperatif cerrahinin niteliğine ve postoperatif gelişen durumlara bağlı faktörler hastanın ileride ki genel sağkalımını etkilemektedir.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: Retrospektif çalışma olduğu için şuan öngörülememektedir. Dosya tarama ve hariç tutma kriterleri sonrası elde edilen veri ile belli olacaktır.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: Sürvi analizlerimiz Kaplan-Meier metodu, sürvi farkları log-rank testi ile, univariate karşılaştırma için Fisher exact ve X-kare testi, multivariate analizleri Cox orantısal risk modeli ile değerlendirilecek. Bu testler SPSS'de işlenecek. $p < 0,05$ ise anlamlı bulunacaktır
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması: Daha önce hastanemizde böyle bir çalışma yapılmamıştır, çalışmada kendi demografik kümemizdeki sonuçlar değerlendirilecek ve hastane popülasyonumuz demografik olarak farklı olduğundan literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

S.B. İST. OKMEYDANI E.A.H.
Prof. Dr. Servet R. KARAHAN
Genel Cerrahi Uzmanı
Dip. No: 27318 / Sicil No: 29828

Tez danışmanı
Kontrol edilmiştir ve uygundur.
İmza

Okmeydanı Egit. Araş. Hast.
Op. Dr. Ayhan ÖZSOY
Dip. Tescil No: 32386
Genel Cerrahi Kliniği Hast. Sorumlusu