

Derleme

Kolorektal Kanserin Karaciğer Metastazlarında Cerrahi Tedavi

Cüneyt KIRKIL^{a1}, Barış GÜLTÜRK²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Harpüt Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Kolorektal kanserli hastaların yarısından fazlasında karaciğer metastazı gelişir. Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazları, kolorektal kanserli hastalarda en sık ölüm nedenidir. Kolorektal karaciğer metastazlarının tedavisinde belirgin gelişmeler kaydedilse de tedavinin köşe taşı henüz cerrahidir. Teknik ilerlemeler ve sistemik tedavi seçeneklerindeki gelişmeler nedeni ile cerrahi tedavinin endikasyonları genişlemiştir. Cerrah, onkolog ve radyologların birlikte çalıştığı multidisipliner ekipler sayesinde anrezektabl hastalar rezeksiyona uygun hale getirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal, Karaciğer, Metastaz.

ABSTRACT

The Surgical Treatment of Colorectal Liver Metastases

Liver metastasis appears in up to one-half of patients with colorectal cancer. Colorectal liver metastases are the most common cause of death in patients with colorectal cancers. Even if there are significant advancements in therapies for colorectal liver metastases, surgery remains the cornerstone of treatment. The indications for surgical treatment have been widened by the technical advances and developments in the systemic treatment options. Unresectable patients can be tailored to resection by multidisciplinary teams that are composed of surgeons, oncologists, and radiologists.

Key words: Colorectal, Liver, Metastasis.

Kolorektal kanserler (KRK), kanserden ölümlerin en sık üçüncü nedenidir (1). Hastanın sağ kalımında esas belirleyici faktör karaciğer metastazlarının varlığıdır (2). Tanı konulduğu anda hastaların yaklaşık dörtte birinde senkron kolorektal karaciğer metastazı (KKM) vardır ve yarısından fazlasında hastalıklarının seyri esnasında KKM gelişecektir (3). KKM'li hastalarda en sık ölüm nedeninin, kanser yayılımına bağlı gelişen karaciğer yetmezliği olduğu kabul edilmektedir (1). Daha önceki çalışmalarda tedavi edilmeyen KKM'nin ortalama sağ kalım süresinin yalnızca 4 ay olduğu bildirilmiştir (4). Bu nedenle tedavide kullanılacak cerrahi, medikal ve girişimsel yöntemlerin iyi bilinmesi ve multidisipliner ekipler tarafından hastaya en uygun tedavi şeklinin belirlenmesi hayati önem taşır.

KKM'li hastalar için uzun dönem sağ kalım ile ilişkilendirilmiş tek tedavi yöntemi karaciğer rezeksiyonudur (5, 6). Modern kemoterapinin kullanıma girdiği 1994'ten önce rezeksiyon yapılan hastaların incelendiği bir çalışmada hastaların en az altıda birinin 10 yıllık sağ kalıma sahip olduğu belirtilmiştir (7). Birleşik Devletler ve Kanada'dan

gelen son veriler 10-yıllık hastaliksız sağ kalımın %15-25 arasında olduğunu göstermiştir ki bu oran en iyi sistemik kemoterapi verilerinden çok daha iyidir (7, 8).

Karaciğer anatomisinin daha iyi anlaşılması ve anesteziye gelişmeler sayesinde karaciğer rezeksiyonlarında mortalite oranı %30'lardan %1'e kadar düşmüştür (7, 9).

Karaciğer rezeksiyonlarından sonra mortaliteyi ve morbiditeyi belirleyen en önemli faktörler rezeke edilen segment sayısı ve cerrahi esnasında kaybedilen kan miktarıdır (10). Rezeksiyon esnasında kanamayı azaltmak için en bilinen yol karaciğere gelen kan akımını kesmek için karaciğer pedikülünün klemplenmesidir ki bu işlem Pringle manevrası olarak bilinir. Ancak Pringle manevrası karaciğerde iskemi-reperfüzyon hasarına neden olmaktadır (11). Bu nedenle daha az iskemi-reperfüzyon hasarı ve daha az kanamayla rezeksiyon işleminin tamamlanmasını sağlayacak yöntemler üzerinde çalışılmaktadır. Bunlar arasında aralıklı Pringle manevrası, seçici hemihepatik ya da segmental vasküler oklüzyonlar ve total vasküler

^a Yazışma Adresi: Dr. Cüneyt KIRKIL, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Tel: 0424 2333555
Geliş Tarihi/Received: 31.05.2014

e-mail: ckirkil@yahoo.com
Kabul Tarihi/Accepted: 23.09.2014

ekzklüzyon sayılabilir. Karaciğerin 10 dakika iskemi ve bunu müteakip 10 dakika reperfüzyonu ile daha sonra yapılacak uzun iskemiye hazırlanması "ischemic preconditioning" olarak bilinir ve bu yöntemin steatozlu ve genç hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (12). Geleneksel olarak karaciğer parankim transeksiyonu, parankim klemp kullanılarak ezilip arada kalan damarlar ve safra kanalları bağlanarak yapılır (Kelly clamp-crush tekniği). İşlem esnasında olan kanamayı azaltmak ve hastaya Pringle manevrası uygulamadan rezeksiyonu tamamlayabilmek için ultrasonik diseksiyon aletleri (Cavitron ultrasonic surgical aspirator [CUSA] ve Harmonic), radyofrekans cihazları (Aquamantis ve Habib 4X), damar mühürleme sistemleri (Ligasure, Enseal ve Gyrus), su ile diseksiyon (Handy-Jet) ve staplerler gibi yeni teknolojiler yaygınlaşmaktadır (13-17). Ancak randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde Pamecha ve ark clamp-crush tekniğinin CUSA, hidrojet ve radyofrekans cihazlarından daha az kanamaya neden olduğu ve daha hızlı bir teknik olduğunu belirttiler (18).

Birçok karın içi girişimin aksine minimal invaziv karaciğer rezeksiyonları daha yavaş kabul görmektedir. Bunun nedenleri arasında karaciğer mobilizasyonunun ve parankimdeki işlemlerin güçlüğü ile cerrahların kanama, karbondioksit gaz embolisi ve tümör yayılımı riski algısı sayılabilir. Yine de literatürde artan sıklıkta başarılı laparoskopik ve robotik karaciğer rezeksiyonları bildirmektedirler (19-20). Tüm karaciğer rezeksiyon tipleri laparoskopik olarak yapılabilir de 2008 Louisville Konsensus Raporu'na göre en uygun endikasyonlar periferik karaciğer segmentlerinde (2-6) yerleşmiş, 5 cm veya daha küçük çaplı, soliter tümörlerdir (21).

Martin ve ark laparoskopik lobektomi yapılan hastaların rezeksiyon sınırlarından ödün vermeksizin açık hepatektomi yapılanlara kıyasla daha az kan kaybettiğini, daha az kan transfüzyonu gerektirdiğini, komplikasyon oranlarının ve hastanede kalış sürelerinin daha az olduğunu bildirdiler (22). Laparoskopi esnasında gaz embolisi görülme sıklığının yılda 100.000 vakada 15 olduğu tahmin edilmektedir (23). Deneysel laparoskopik karaciğer rezeksiyonu modellerinde deneklerin büyük çoğunluğunda gaz embolisi olduğu gösterilmiştir (24). Ancak klinik olarak laparoskopik karaciğer rezeksiyonu esnasında gaz embolisi gelişen ve İngilizce literatürde bildirilen olgu sayısı yalnızca ikidir (25, 26). Kanser hastalarında laparoskopi hakkındaki çekincelerden biri de port yeri metastazı olmasına rağmen laparoskopik karaciğer rezeksiyonlarından sonra bildirilen port yeri metastazı sayısı sadece birdir (27). Bazı yazarlar laparoskopik ve açık karaciğer rezeksiyonlarını onkolojik prensipler yönünden karşılaştırdılar ve her iki gruptaki negatif cerrahi sınır genişliği, rekürrens riski ve sağ kalım oranlarının benzer olduğunu bildirdiler (28, 29).

Maalesef KKM'li hastaların yalnızca %8 ile %27'si yaygın hastalık veya ciddi yandaş hastalıklar nedeniyle cerrahi rezeksiyona uygundur (30,31). Eskiden KKM'li hastalar için metastazların karaciğerin birden fazla lobunda olması, dörtten fazla sayıda veya 4-5 cm.den büyük olması rezeksiyon için kontrendikasyon oluşturduğu düşünülürdü. Lezyon sayısının veya büyüklüğünün rezeksiyon sonuçlarını etkilemediğini gösteren çalışmalar ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sayesinde bu kriterler değişmiştir (32,33). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum'un 2010 yılındaki kılavuzunda küratif karaciğer rezeksiyonu düzenleyebilmek için gerekli kriterler olarak:

- 1) Hastanın cerrahiye tolere edebilmesi,
- 2) Primer lezyonun kontrol altında veya kontrol edilebilir olması,
- 3) Karaciğer metastatik lezyonunun geride rezidü bırakılmaksızın rezeke edilebilir olması, 4) karaciğer dışı metastazların olmaması veya kontrol edilebilir olması,
- 5) Hastanın yeterli rezidü karaciğer fonksiyonuna sahip olması sayılmaktadır (34). Ancak bu kılavuzda tümörün sayısı, boyutu ve yerleşim yeri gibi tümöre ait faktörler göz önünde bulundurulmamıştır. Benzer olarak American Hepato-Pancreato-Biliary Association, Society of Surgery of the Alimentary Tract ve Society of Surgical Oncology'nin 2006 yılındaki konsensüsleri doğrultusunda; geriye kalan fonksiyonel karaciğer hacminin (GKFKH) %20'den fazla olduğu (sağlıklı karaciğer için) yeterli bir kan akımı ve safra drenajına sahip en az iki komşu karaciğer segmentinin korunduğu sınır negatif (R0) rezeksiyon ihtimali varsa KKM'nin rezektabilitesinden bahsedilebilir. Altta yatan başka bir karaciğer hastalığı olanlarda daha fazla fonksiyonel karaciğer hacmini geride bırakmak gerekir (hafif fibrozis için %30, siroz için %40 gibi) (35). Poston ve ark. küratif amaçlı karaciğer rezeksiyonlarının sonuçlarını iyileştirmek için böyle bir ameliyata kontrendikasyon oluşturan durumları tarif etmişlerdir (Tablo1) (36).

Tablo 1. Küratif amaçlı rezeksiyona kesin kontrendikasyon oluşturan durumlar

Karaciğer dışı hastalığın rezeke edilemeyecek olması	Peritoneal karsinomatoz, multifokal akciğer metastazları, karaciğerin N2 nod bölgesinde preortik ve çölyak aksta yaygın lenf nodülleri, kemik veya beyin metastazları
Yaygın karaciğer dışı tutulum	6 karaciğer segmentinden veya karaciğerin %70'inden fazla tutulum, üç hepatik venin birlikte tutulumu
Major karaciğer yetmezliği veya komplikasyonlu Child B veya C karaciğer sirozu	
Hastanın cerrahiye uygun olmaması veya cerrahiye reddetmesi	

KKM'lerinde cerrahi tedavinin hedefi, daha önce de değinildiği gibi, karaciğer yetmezliğini önlemeye yetecek kadar GKFKH'nin sağlandığı komşu iki karaciğer segmentini koruyarak güvenli bir R0 hepatektomi yapmaktır. Mümkünse anatomik rezeksiyonlar nonanatomik rezeksiyonlara tercih edilir (37). Yine de R0 ve R1/2 rezeksiyonlar arasında sağ kalım oranlarındaki düşüş belirgin olduğu için Altendorf-Hofmann ve Scheele metoda bakılmaksızın R0 rezeksiyon sağlamanın daha önemli olduğunu savundular (38). Öte yandan rezeksiyon ile sağlanması amaçlanan minimum temiz sınırın ne olacağı konusunda açıklık yoktur. Pawlik ve ark. negatif cerrahi sınırın genişliğinin sağ kalım ve nüks oranlarını etkilemediğini bildirdiler (39). Ancak metastazlar ideal olarak 1 cm sağlam sınırla birlikte rezeke edilmelidir (40).

KKM'NİN REZEKSİYONUNDA TARTIŞMALI KONULAR

Rezektabl KKM'li hastalarda kemoterapinin zamanlaması

KKM'nin tedavisi için farklı merkezlerde farklı yaklaşımlar benimsenmiştir. Sistemik kemoterapideki gelişmeler ile KKM'li hastaların tedavi sonuçlarında belirgin iyileşme sağlansa da zamanlaması konusunda fikir birliği yoktur. Bazıları rezektabl KKM'li hastalarda neoadjuvan tedavi verilmesini savunmaktadırlar. Bu gruptakiler neoadjuvan tedavi ile tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılacağı ve neoadjuvan tedavinin adjuvan tedavi seçiminde fayda sağlayacağını düşünmektedirler (41). Neoadjuvan tedavinin bir diğer muhtemel faydası da tanı esnasında aşikâr olmayan metastazların tedavisine erken başlama ve nüksü azaltma olasılığıdır (42).

Karşıt görüştekiler neoadjuvan kemoterapinin karaciğer toksisitesi ve yara iyileşmesi üzerine etkileri nedeniyle ameliyat sonrasında karaciğer yetmezliği ve cerrahi komplikasyonları artıracığını savunmaktadırlar. Ancak European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Intergroup trial 40983'un randomize prospektif verileri bu çekinceleri boşa çıkarmıştır (43). Bu çalışmada 6 kür neoadjuvan FOLFOX4 verilen hastaların sonuçları neoadjuvan kemoterapi almayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Safra fistülü, karaciğer yetmezliği, yara enfeksiyonu, karın içi enfeksiyon ve bu komplikasyonların tedavisi için yeni bir cerrahi girişim oranları göz önüne alındığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadece neoadjuvan tedavi grubunda gelişen reverzibl postoperatif komplikasyon oranının anlamlı farklılığa ulaştığı ortaya konmuştur (%25'e karşı %16, p<0.04).

Neoadjuvan tedavi ile ilgili sorunlardan biri kaybolan karaciğer metastazlarının (görüntüleme ile tespit edilemeyen) durumudur. Bischof ve ark (44) yeni bir derlemede görüntüleme ile tam yanıtın klinik ve patolojik tam yanıtla eşit olmadığını saptadılar.

Hastaların %25-45'inde ameliyat esnasında makroskopik rezidü varlığı görüldü. Sistemik kemoterapi ile tedavi edilen hastalardan tam patolojik yanıt elde edilenlerde dahi uzun dönem remisyon oranı %20-50 idi. Bu nedenle, kaybolan karaciğer metastazları için mümkün olduğu sürece hastalığın orijinal bölgesinin rezeksiyonu önerilmektedir.

Senkron KKM

İlk kolorektal kanser tanısı anında hastaların %20-30'unda senkron KKM saptanır (45). Bu hastaların tedavileri cerrahi yaklaşım (aşamalı mı yoksa eş zamanlı mı), rezeksiyon sıralaması ve kemoterapi zamanlaması açısından tartışmalıdır. Eş zamanlı KKM rezeksiyonunun olası yararları ikinci bir laparotomi ve anesteziyenin sakınılması ve adjuvan kemoterapiye başlayabilmek için geçen zamanın kısaltılmasıdır. Eş zamanlı KKM rezeksiyonu için algılanan risklerin büyük çoğunluğu kombine cerrahinin büyüklüğü ve karmaşıklığı ile ilişkilidir. Eş zamanlı KKM rezeksiyonunun iyi seçilmiş hastalarda aşamalı rezeksiyonlarla kıyaslandığında benzer mortalite ve morbidite oranlarına sahip olduğu ve hastanede kalış süresini kısaltıp maliyetleri düşürdüğü savunulmaktadır (46-48). Bunun aksine eş zamanlı rezeksiyonların morbiditeyi ve hastanede kalış süresini artırdığını bildiren çalışmalar da vardır (49, 50).

Tanı esnasında senkron karaciğer metastazı olan hastalardaki tümörlerin, tümör biyolojisi açısından daha kötü olduğu kabul edilir (51). Bu nedenle eş zamanlı rezeksiyona karşı çıkanlar, senkron karaciğer metastazı rezeke edilebilir olsa bile karaciğerde veya karaciğer dışında gizli metastazların bulunabileceğini; neoadjuvan tedavi verilirken geçecek 3-6 aylık zaman içinde bu gizli odakların kemoterapiden fayda görebileceğini ya da hastalığın kemoterapiye cevap vermeyip ilerleyerek anrezektabl döneme gireceğini düşünmektedirler. Böylece hastayı büyük bir cerrahinin getireceği komplikasyonlardan koruyarak sağ kalımı uzatabilecek ve yaşam kalitesini daha az bozacak palyatif tedavilere yönlendirme ihtimali olacaktır (52). Klasik yaklaşım primer kolorektal tümör çıkarılıp 2-3 ay gibi geçici bir süre kemoterapi verildikten sonra karaciğerdeki tümörün rezeke edilmesi şeklindedir (47). Ancak son zamanlarda primer kolorektal tümör için acil bir cerrahi girişim gerekmiyorsa önce karaciğerdeki tümörü rezeke etme yaklaşımı başlamıştır. Fare modelinde primer tümör çıkarıldıktan sonra metastazların hızla büyüdüğü gösterilmiş ve bu durum primer tümörün metastazdaki anjiyogenezisi baskılayıcı etkisinin ortadan kalkmasına bağlanmıştır (53). Van Dessel ve ark. yaptıkları bir karar analizinde senkron KKM'li hastalarda "önce karaciğer" yaklaşımının benimsenmesi gerektiği sonucuna vardılar (54). Yine de böyle bir yaklaşım aşamalı cerrahiye savunuların gizli metastazların ortaya çıkış sürecini bekleme ve anrezektabl evreye geçmesi

muhtemel hastaların gereksiz rezeksiyondan korunması gibi görüşleriyle bağdaşmamaktadır.

Bilobar metastazlar

Bilobar metastazlar uzun zamandır rezeksiyon için kontredikasyon olarak kabul edilmemektedir. Uygun olduğu zaman bu hastalara genişletilmiş hepatektomi, iki aşamalı hepatektomi veya kombine hepatektomi ve ablasyon yapılabilir (55, 56). GKFKH'nin yetersiz olduğu hastalarda portal ven embolizasyonu GKFKH'ni artırmak için kullanışlı olabilir ve güvenli bir genişletilmiş hepatektomiye izin verir (57).

Karaciğer dışı kolorektal metastazlar

Geçmişte karaciğer dışı hastalık KKM rezeksiyonu için kesin bir kontrendikasyon olarak sayılıyordu (58). Ancak metastazların karaciğer dışında yerleştikleri yerlerin prognoza etkileri biri birinden farklıdır. Örneğin KKM'nin diafragma gibi bir komşu yapıya doğrudan invazyonu ile akciğer, periton veya hiler lenf nodları gibi ayrı bölgelere metastaz yapması bir değildir (5). Chua ve ark. (59) yeni bir sistematik derlemede KKM'nin R0 rezeksiyonu ile birlikte karaciğer dışı hastalığın rezeke edildiği olgularda ortalama 5-yıllık sağkalım oranının %25 olduğunu belirlediler. Bu çalışmada karaciğer dışı hastalığın yerleşimine göre ortalama sağ kalım sürelerinin akciğer için 41, porto-kaval lenf nodları için 25 ve peritoneal metastazlar için 25 ay olduğu gösterildi. Peritoneal metastazların varlığı sağ kalım süresini önemli ölçüde kısalttığı için sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) uygulaması ilgi odağı olmuştur. Bu konuda randomize kontrollü klinik çalışmalar bulunmamasına rağmen, de Cuba ve ark (60) sistematik bir derleme ve meta-analizde SRC ve HİPEK ile tedavi edilen kombine karaciğer ve peritoneal KRK metastazı olan hastaların sağ kalım sürelerinin, aynı yöntemle tedavi edilen izole peritoneal metastazlı hastalardan daha düşük olduğunu saptadılar. Ancak sadece modern sistemik kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında SRC ve HİPEK ile tedavi edilen hastaların ortalama sağ kalım süresi artma eğilimindeydi.

Karaciğer dışı metastazları ameliyat öncesi dönemde tespit edilen hastalara kısa bir preoperatif kemoterapi kürü ve sonrasında yeniden görüntüleme yapılması hastalık biyolojisini belirlemek için daha temkinli olacaktır (61). Kemoterapiye rağmen hastalığın ilerleme göstermesi halinde KKM veya karaciğer dışı metastazların rezeksiyonu önerilmez (45).

Ameliyat esnasında daha önce tanı konulmamış bir karaciğer dışı metastazla karşılaşıldığında karar vermek güç olabilir. Rezeksiyona başlamadan önce sunlar göz önünde bulundurulmalıdır:

- 1) R0 karaciğer rezeksiyonunun genişliği ve zorluğu,
- 2) Karaciğer dışı metastazların R0 rezeksiyonlarının zorluğu,
- 3) Hastanın fizyolojik yaşı,
- 4) Ameliyat sonrası kemoterapi seçeneklerinin uygulanabilirliği,
- 5) Karaciğer metastazlarının ek bulgularıyla hızlı ilerleme riski (61).

REZEKTABL OLMAYAN KKM'İN TEDAVİSİNDE CERRAHİNİN ROLÜ

Kolorektal kanserin karaciğerdeki metastazlarının anrezektabl olması, hastanın yandaş başka hastalıklarının cerrahi girişime engel olması, hastanın kemoterapiyi tolere edememesi veya tıbbi tedavilere cevap alınmaması durumlarında radyofrekans termal ablasyon (RFA), intrahepatik arteriyel infüzyon kemoterapisi veya kemo/radio embolizasyon gibi lokal tedaviler uygulanabilir (1).

Radyofrekans termal ablasyon

RFA, tümör içine yerleştirilen kateter aracılığı ile yüksek frekanslı akımla dokuyu ısıtma ve tümör nekrozu sağlama işlemidir. RFA önceleri perkütan bir girişim olarak yapılmışsa da lokal nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle daha sonraları açık ya da laparoskopik cerrahi esnasında uygulanmıştır (62-64). RFA için hasta seçim kriterleri şöyle tanımlanmıştır:

- 1) Anrezektabl karaciğer tümörü,
- 2) Minor karaciğer dışı hastalık olsa da karaciğer tutulumunun daha belirgin olması,
- 3) Diğer tedavi yöntemlerine rağmen karaciğerdeki lezyonun büyümesi, belirtilerin kötüleşmesi,
- 4) Karaciğerde sekizden fazla lezyon bulunmaması,
- 5) Tümörlü karaciğer dokusunun %20'den fazla olmaması,
- 6) En büyük lezyon çapının 8 cm.den küçük olması,
- 7) İntrahepatik duktal dilatasyon olmaması (63).

Soliter KKM'li hastalarda rezeksiyon ve laproskopik RFA uygulamasının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada Berber ve ark. karaciğer dışı hastalığı olmayanlarda RFA uygulamasından sonra ortalama sağ kalım süresinin 34 ay, rezeksiyon yapılanlarda ise 54 ay olduğunu saptadılar ($p<0.0001$) (65). 5-yıllık aktüel sağ kalım göz önünde bulundurulduğunda ise bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla %30'a karşı %40, $p=0.35$). Berber ve ark. (66), KKM'li hastalarda

RFA uygulamalarının toplam sağ kalım süresine olan katkısı, rezeksiyon veya kemoterapi gibi yöntemlerle karşılaştırıldığında “elmalarla armutları karşılaştırmak” gibi bir yanlışlığa neden olacağını vurguladılar. Çünkü RFA uygulanan hastalar daha fazla oranda karaciğer dışı hastalık, karaciğerde daha fazla tümör yükü (serum CEA düzeyleri ile doğrulanmış) ve daha fazla yandaş sağlık sorununa sahiplerdi. Ayrıca kemoterapi rejimleri ile ilgili sağ kalım verileri tanı konulduğu andan ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmaktayken RFA gibi lokal tedavilerde girişimin yapıldığı zamandan ölüme kadar geçen süre olarak hesaplanıyordu.

Hepatik arter infüzyon (HAİ) kemoterapisi

Normal karaciğer dokusu kan ihtiyacının %75'inden fazlasını portal venöz sistemden sağlarken karaciğerdeki 3 mm.den büyük metastaz odakları kan ihtiyaçlarının %95'ini hepatic arterden alır. Bu nedenle kemoterapi ilaçlarının gastroduodenal arterden hepatic arter içine uzatılan bir kateter aracılığıyla verilmesi hedefe yönelik bir tedavi sağlar. Böylece hem ilaçların karaciğerden ilk-geçiş etkisi ile uzaklaştırılması azaltılmış olur hem de daha az sistemik toksisiteye neden olacağı için daha yüksek konsantrasyonda ilaç vermek mümkün olur (67). Hepatic arter kateterizasyonu normalde anjiyografi eşliğinde yapılmaktadır. Ancak yöntemin başarısız olduğu durumlarda laparoskopi veya açık cerrahi ile gastroduodenal arter yoluyla hepatic arter kateterize edilebilir.

Teorik avantajlarına rağmen çalışmalar HAİ kemoterapisinin sağ kalıma etkisinin sistemik KT'den daha uzun olmadığını göstermektedir. Mocellin ve ark. (68), 2008 yılı eylül ayına kadar yayınlanan ve HAİ tedavisi ile sistemik kemoterapinin karşılaştırıldığı

randomize kontrollü çalışmaları incelediler. Tümör yanıt oranlarının HAİ tedavisinde %42.9, sistemik kemoterapide %18.4 olduğunu buldular ($p<0.0001$) ancak ortanca toplam sağ kalım sürelerinde anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla 15.9 aya karşılık 12.4 ay).

Sonuç olarak KKM'li hastalarda hastalık rezektabl ve ameliyata engel bir komorbidite yoksa mümkünse laparoskopik, değilse açık cerrahi ile karaciğer rezeksiyonu yapılmalıdır. Hastalık rezektabl değilse ve karaciğer dışı yayılım yok ya da kısıtlı ise konversiyon kemoterapisinden sonra yanıt değerlendirilmeli; konversiyon tedavisine yanıt veren ve rezektabl hale gelen hastalara ameliyata engel bir komorbiditeleri yoksa rezeksiyon uygulanmalıdır. Konversiyon tedavisine yanıt alınamayan, karaciğerdeki metastazları rezektabl olmayan veya komorbiditeleri nedeni ile karaciğer rezeksiyonu için uygun olmayan hastalarda tercih edilecek lokal tedavi kararı tümör yüküne göre belirlenmelidir. Karaciğerdeki tümör yükü %20'den az ve metastaz sayısı sekizden az ise RFA tercih edilmelidir. Aksi halde radyoembolizasyon daha uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Karaciğer dışı tutulumu yaygın olan hastalara ise sistemik kemoterapi dışında henüz bir tedavi seçeneği uygun değildir.

Son 30-40 yıl içinde KKM'lerinin sistemik ve lokal tedavilerinde belirgin gelişmeler kaydedilse de hastalısız ve toplam sağ kalım süreleri göz önünde bulundurulduğunda hastalığın esas tedavisi henüz cerrahidir. Cerrah, onkolog ve radyologların birlikte çalıştığı multidisipliner ekipler sayesinde anrezektabl hastalar rezeksiyona uygun hale getirilebilir ve sağ kalım sürelerinin uzaması sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2004; 40: 845-59.
2. Siperstein A, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007; 246: 559-67.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
4. Lewis AM, Martin RC. The treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Am Surg* 2006; 72: 466-73.
5. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-10.
6. Shimada H, Tanaka K, Endou I, Ichikawa Y. Treatment for colorectal liver metastases: a review. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 97383.
7. Frankel TL, D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 2014; 109: 2-7.
8. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575-80.
9. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: A 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 668-76.
10. Foster JH, Berman MM. Solid liver tumors. *Major Probl Clin Surg* 1977; 22: 1-342.
11. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236: 397-406.
12. Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 891-902.
13. Clavien PA, Selzner M, Rüdiger HA, et al. A prospective study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg* 2003; 238: 843-52.
14. Sugo H, Mikami Y, Matsumoto F, Tsumura H, Watanabe Y, Kojima K. Hepatic resection using the harmonic scalpel. *Surg Today* 2000; 30: 959-62.
15. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, et al. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg* 2001; 136: 922-28.

16. Romano F, Franciosi C, Caprotti R, Uggeri F. Hepatic surgery using the Ligasure vessel sealing system. *World J Surg* 2005; 29: 110-12.
17. Ayav A, Jiao LR, Habib NA. Bloodless liver resection using radiofrequency energy. *Dig Surg* 2007; 24: 314-17.
18. Rau HG, Wichmann MW, Schinkel S, et al. Surgical techniques in hepatic resections: ultrasonic aspirator vs. Jet-Cutter. A prospective randomized clinical trial. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 586-90.
19. Pamecha V, Gurusamy KS, Sharma D, Davidson BR. Techniques for liver parenchymal transection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB* 2009; 11: 275-81
20. Simillis C, Constantinides VA, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open hepatic resections for benign and malignant neoplasms—a meta-analysis. *Surgery* 2007; 141: 203-11.
21. Berber E, Akyildiz HY, Aucejo F, Gunasekaran G, Chalikhonda S, Fung J. Robotic versus laparoscopic resection of liver tumours. *HPB* 2010; 12: 583-6.
22. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, et al. The international position on laparoscopic liver surgery. The Louisville statement, 2008. *Ann Surg* 2009; 250: 825-30.
23. Martin R, Scoggins CR, McMasters K. Laparoscopic hepatic lobectomy: advantages of a minimally invasive approach. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 627-33.
24. Sharma KC, Kabinoff G, Ducheine Y, Tierney J, Brandstetter RD. Laparoscopic surgery and its potential for medical complications. *Heart Lung* 1997; 26: 52-64.
25. Schmandra TC, Mierdl S, Bauer H, Gutt C, Hanisch E. Transoesophageal echocardiography shows high risk of gas embolism during laparoscopic hepatic resection under carbon dioxide pneumoperitoneum. *Br J Surg* 2002; 89: 870-76.
26. Hashizume M, Takenaka K, Yanaga K, et al. Laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surg Endosc* 1995; 9: 1289-91.
27. Min SK, Kim JH, Lee SY. Carbon dioxide and argon gas embolism during laparoscopic hepatic resection. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51: 949-53.
28. Buell JF, Thomas MT, Rudich S, et al. Experience with more than 500 minimally invasive hepatic procedures. *Ann Surg* 2008; 248: 475-86.
29. Morino M, Morra I, Rosso E, Miglietta C, Garrone C. Laparoscopic vs open hepatic resection: a comparative study. *Surg Endosc*. 2003; 17: 1914-8.
30. Spencer L, Metcalfe MS, Strickland AD, Elsej EJ, Robertson GS, Lloyd DM. Lessons from laparoscopic liver surgery: a nine-year case series. *HPB Surg*. 2008; 2008: 458137.
31. McKay A, Dixon E, Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006; 93: 1192-01.
32. Wood TF, Rose DM, Chung M, et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7: 593-600.
33. Hamady ZZ, Malik HZ, Finch R, et al. Hepatic resection for colorectal metastasis: impact of tumour size. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1493-9.
34. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, et al. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 240-48.
35. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 1-29.
36. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1271-80.
37. Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7125-134.
38. DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, et al. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 178-84.
39. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 165-92.
40. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715-22.
41. Figueras J, Burdio F, Ramos E, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol* 2007; 18: 1190-5.
42. Blazer DG III, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5344-51.
43. Hubbard JM, Alberts SR. Treatment of liver-limited metastatic colorectal cancer. *Cancer J* 2010; 16: 235-40.
44. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-16.
45. Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2013; 100: 1414-20.
46. Brown RE, Bower MR, Martin RCG. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surg Clin N Am* 2010; 90: 839-52.
47. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 842-50.
48. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 1279-89.
49. Mentha G, Majno P, Terraz S, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 76-83.
50. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the late 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 38-46.

51. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary disease. Analysis of 1222 consecutive patients from a consecutive database. *Ann Surg* 2004; 240: 698–710.
52. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000; 231: 743-51.
53. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000; 135: 473-80.
54. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, et al. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumours in mice. *Nat Med* 1996; 2: 689-92.
55. Van Dessel E, Fierens K, Pattyn P, et al. Defining the optimal therapy sequence in synchronous resectable liver metastases from colorectal cancer: a decision analysis approach. *Acta Chir Belg* 2009; 109: 317-20.
56. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 171-8.
57. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: 777-85.
58. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88: 165-75.
59. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-46.
60. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases – A systematic review. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1757-65.
61. de Cuba EM, Kwakman R, Knol DL, Bonjer HJ, Meijer GA, Te Velde EA. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 321-7.
62. Byam J, Reuter NP, Woodall CE, et al. Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3064-9.
63. Rossi S, Fornari F, Buscarini L. Percutaneous ultrasound guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol* 1993; 8: 97-103.
64. Berber E, Senagore A, Remzi F, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors combined with colorectal procedures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004; 14: 186-90.
65. Eisele RM, Neumann U, Neuhaus P, Schumacher G. Open surgical is superior to percutaneous access for radiofrequency ablation of hepatic metastases. *World J Surg* 2009; 33: 804-11.
66. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1967-72.
67. Cohen AD, Kemeny NE. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist* 2003; 8: 553-66.
68. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8: CD007823.