

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERLERE BAĞLI  
KARACİĞER VE AKCİĞER  
METASTAZLARINDA REZEKSİYON  
SONUÇLARIMIZ**

**SUNA ÇOKMERT**

**TIBBİ ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2008**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERLERE BAĞLI  
KARACİĞER VE AKCİĞER  
METASTAZLARINDA REZEKSİYON  
SONUÇLARIMIZ**

**TIBBİ ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**SUNA ÇOKMERT**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ.DR. İLHAN ÖZTOP**

## **İÇİNDEKİLER:**

### **A. ÖZET**

Türkçe.....	1
İngilizce.....	3

### **B. GİRİŞ VE AMAÇ.....5**

### **C. GENEL BİLGİLER.....7**

#### **KOLOREKTAL KANSERLER**

1) Epidemiyoloji.....	7
2) Etyoloji ve patogenez.....	7
a) Genetik faktörler.....	8
b) Diyet.....	8
c) Polipler.....	9
d) Enflamatuvar barsak hastalıkları.....	11
e) Karsinojenler.....	11
f) Diğer faktörler.....	11
3) Patoloji.....	11
4) Klinik bulgular.....	12
5) Evreleme.....	12
6) Prognoz.....	12
7) Tedavi.....	14
a) Cerrahi tedavi.....	14
b) Radyoterapi.....	14
c) Kemoterapi.....	15
8) Metastatik kolorektal kanserlerde tedavi.....	18
a) Sistemik tedaviler.....	18

b) Karaciğer rezeksiyonu.....	21
c) Lokal ablatif tedaviler.....	23
d) Hepatik arter infüzyonu yoluyla kemoterapi.....	25
<b>D. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>27</b>
<b>E. SONUÇLAR.....</b>	<b>29</b>
<b>F. TARTIŞMA.....</b>	<b>53</b>
<b>G. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>61</b>
<b>H. KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>

## **TABLO LİSTESİ:**

**Tablo 1:** Hastalara ait demografik ve klinikopatolojik bulgular

**Tablo 2:** Primer tümör nedeniyle neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastaların dağılımı

**Tablo 3:** Metastazların yerleşim ve dağılım özellikleri

**Tablo 4:** Metastaza yönelik rezeksiyon öncesi uygulanan neoadjuvan kemoterapi rejimleri, yanıt oranları ve toksisite sonuçları

**Tablo 5:** Metastaza yönelik rezeksiyon öncesi uygulanan neoadjuvan kemoterapi rejimleri ve R0/R1/R2 rezeksiyon oranları

**Tablo 6:** Hepatik rezeksiyon tipi ve özellikleri

**Tablo 7:** Metastaza yönelik rezeksiyon sonrası uygulanan adjuvan kemoterapi rejimleri

**Tablo 8:** Rekürrens dağılımı ve özellikleri

**Tablo 9:** Metastazektomilere ilişkin sağkalım sonuçları

## **ŞEKİL LİSTESİ:**

**Şekil 1:** Kolorektal kanser gelişimi ve metastazı sürecinde izlenen genetik değişiklikler

**Şekil 2:** Tüm grubun metastazektomi sonrası hastalıksız sağkalım grafiği

**Şekil 3:** Tüm grubun metastazektomi sonrası genel sağkalım grafiği

**Şekil 4:** Metastaz şekline (senkron vs metakron) göre metastazektomi sonrası hastalıksız sağkalım

**Şekil 5:** Metastaz şekline (senkron vs metakron) göre metastazektomi sonrası genel sağkalım

**Şekil 6:** Neoadjuvan kemoterapiye yanıt durumuna göre metastazektomi sonrası hastalıksız sağkalım

**Şekil 7:** Rezeksiyon tipi (R0 vs R1-2)'ne göre metastazektomi sonrası hastalıksız sağkalım

**Şekil 8:** Rezeksiyon şekline (Hepatektomi vs hepatektomi dışı cerrahi) göre metastazektomi sonrası hastalıksız sağkalım

**Şekil 9:** Metastazektomi sonrası adjuvan kemoterapi alıp almama durumuna göre metastazektomi sonrası hastalıksız sağkalım

**Şekil 10:** Rekürrens durumuna göre metastazektomi sonrası genel sağkalım

**Şekil 11:** Neoadjuvan kemoterapiye yanıt durumuna göre metastazektomi sonrası genel sağkalım

**Şekil 12:** Hepatik rezeksiyon şekline (Hepatektomi vs hepatektomi dışı cerrahi) göre metastazektomi sonrası genel sağkalım

**Şekil 13:** Hepatik rezeksiyon tipine (R0 vs R1-2) göre metastazektomi sonrası genel sağkalım

**Şekil 14:** Metastazektomi sonrası adjuvan kemoterapi alma durumuna göre metastazektomi sonrası genel sağkalım

## TEŞEKKÜR

*Tıbbi Onkoloji uzmanlık eğitimim sırasında -tıp fakültesi öğrenciliğim boyunca olduğu gibi- bilgilerinden faydalandığım çok değerli hocalarım ve intörlük dönemimde beraber çalıştığım abla ve ağabeylerimle tekrar çalışma olanağı bulduğum için şanslı olduğumu düşünüyorum ve bu anlamda başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürü bir borç biliyorum. Gerek eğitim, gerekse de tezimin oluşması aşamasında desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. İlhan Öztop'a, bilimsel anlamda verdiği cesaret ve açtığı yeni ufuklar, gösterdiği sonsuz anlayış ve yardımları için teşekkür ederim. Uzmanlık öğrencilerine baba-ağabey şevkati ve özeni ile destek veren sayın Prof. Dr. Ahmet Uğur Yılmaz'a, işindeki özeni ve titizliği ile örnek aldığım sayın Doç.Dr. Binnaz Demirkan'a, sayın Prof.Dr. Nur Olgun'a, bölümde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, manevi anlamda abla desteğini her zaman hissettiğim, bölümün "olmazsa olmaz"ı sorumlu hemşiresi Deniz Arslan'a, tezimin istatistik verilerinin oluşturulmasında yardımlarını esirgemeyen sayın Doç.Dr. Hülya Ellidokuz'a, çalışmaya alınan hastaların gerek primer gerekse de ana konusu olan metastazektomi cerrahilerini yapan başta sayın Prof.Dr. İbrahim Astarcioglu ve sayın Prof.Dr. Mehmet Füzün olmak üzere Genel Cerrahi ve Göğüs Cerrahisi Bölümü hocalarıma, yatan hasta servisimiz, poliklinik ve kemoterapi ünitesinde beraber çalıştığım asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi iletmek isterim.*

*Ve aileme...Hayatımın her döneminde olduğu gibi zorlu ve uzun süren tıbbi onkoloji uzmanlık eğitimim süresince de manevi ve moral desteklerini her zaman hissettiğim annem, ablam ve kardeşime ve eğer yanımda olabilseydi benimle gurur duyacağını bildiğim şu an hayatta olmayan çok sevdiğim babam'a sonsuz teşekkürler.....*

## A) ÖZET

Kolorektal kanserler, en sık görülen kanser türleri arasında 3. sırada yer almaktadır. Klinik seyir sırasında hastaların yaklaşık olarak % 50-60'ında -senkron veya metakron- uzak metastaz gelişmektedir. Bunlar arasında karaciğer metastazları önemli bir yer tutmaktadır. Kolorektal kanserlerin hepatik ve/veya pulmoner metastazlarının cerrahi rezeksiyonu, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını anlamlı düzeyde uzatmakta ve bu nedenle son yıllarda giderek geniş uygulama alanı bulmaktadır.

Bu araştırmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tedavi gören ve kolorektal kanserlere bağlı karaciğer ve/veya akciğer metastazları nedeniyle metastazektomi uygulanan 70 hasta değerlendirildi. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak elde edildi ve hasta dosyalarından demografik verilerin yanı sıra patoloji, laboratuvar ve radyolojik tetkikler, primer tümöre ve metastaza yönelik uygulanan cerrahi tedavilerle kemoterapi rejimlerine ait bilgiler elde edildi.

Otuz dokuz (%56) hastada metastaz senkron olarak gelişirken, 31 (%44) hasta daha önce erken evre hastalığa sahip olup, takiplerinde metakron olarak metastaz gelişmişti. Toplam 70 hastanın 44 (%63)'sinde karaciğer metastazları başlangıçta unrezektabl iken, 26 (%37)'sında ise rezektabl idi. Senkron metastaz saptanan hastaların 15 (%38)'inde eşzamanlı hepatik rezeksiyon da uygulanırken, 22 (%32) hastada neoadjuvan kemoterapiyi takiben hepatik rezeksiyon uygulandı.

Metakron olarak karaciğer metastazı gelişen hastalarda primer kolorektal kanser tanısından metakron karaciğer metastazı gelişmesine kadar geçen median süre 52 ay idi. Metakron metastaz gelişen 31 hastanın 28 (%90)'inde metastaz yeri karaciğer, 2 (%6.5)'sinde karaciğer ve akciğer, 1 (%3.5) hastada ise akciğer yerleşimliydi. Metakron metastaz tespit edilen 31 hastanın 20 (%65)'sine doğrudan hepatik rezeksiyon uygulanırken, 11 (% 35) hastaya ise neoadjuvan kemoterapi sonrası rezeksiyon uygulanmıştı.

Neoadjuvan olarak en sık uygulanan kemoterapi rejimleri De Gramont+Irinotekan (FOLFIRI) ve 5-FU/Lökovorin+Oksaliplatin (FOLFOX-7) rejimleri idi. Hepatik rezeksiyon olarak en sık uygulanan cerrahi tedavi tipi hepatektomi (23 hasta) (% 33), ikinci sıklıkta ise segmentektomi (22 hasta) (% 31.4)



idi. Hastaların 57'sinde (% 80) R0 rezeksiyon elde edilirken, kalan hastaların 10'unda (% 14) R1 ve 3'ünde de (%6) R2 rezeksiyon uygulanmıştı. On iki (% 17.1) hastada karaciğer metastazında nüks gelişmesi nedeniyle ikinci hepatektomi yapıldı. Perioperatif mortalite izlenmedi.

Toplam 58 (%80) hastada hepatik rezeksiyonu takiben adjuvan kemoterapi uygulandı. En sık uygulanan kemoterapi rejimleri FOLFIRI, FOLFOX-4 ve FOLFIRI+Bevacizumab idi.

Tüm grubun metastazektomi sonrası median takip süresi 38.6 ay idi. Tüm grupta rezeksiyon sonrası median hastalıksız sağkalım (HSK) süresi 12 ay iken, 1, 3 ve 5-yıllık HSK oranları sırasıyla %59, %23 ve %20 idi. Tüm grubun rezeksiyon sonrası median genel sağkalım (GSK) süresi 28 ay olup, 1, 3 ve 5. yıllık GSK oranları ise %94, %65 ve %39 idi. Altı aydan daha önce rekürrens gösteren hastalarda sağkalım daha kötüydü.

Metakron metastaz olanlarda, neoadjuvan KT'ye yanıt elde edilenlerde, R0 rezeksiyon uygulananlarda ve rekürrens göstermeyenlerde hem HSK hem de GSK daha iyi bulunurken, adjuvan kemoterapi uygulamasının anlamlı etkisi gözlenmedi.

Sonuçlarımız kolorektal kanser karaciğer ve akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonunun, genel sağkalım süresinin uzamasına katkı sağladığına ilişkin literatür bilgilerini desteklemektedir. Özellikle R0 rezeksiyon uygulanması ve neoadjuvan kemoterapiye yanıt elde edilmesi önem taşımaktadır.

## SUMMARY

Colorectal cancer is the third most common cancer type in the world. Approximately 50%-60% of patients would have developed –synchronous or metachronous- distant metastasis. The most frequent metastatic site is liver. Surgical resection of hepatic and/or pulmonary metastases of colorectal cancer have significantly prolonged in disease-free and overall survival and therefore it's widely to be put into practice in last years.

Seventy patients who underwent metastasectomy for liver and/or lung metastases due to colorectal cancer and to be treated in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hospital were evaluated in this study. Demographic, perioperative, laboratory, radiological and chemotherapy as well as survival data were obtained by retrospective chart review.

Thirty-nine (56%) patients had synchronous metastasis, while 31 (44%) patients had metachronous metastasis. In 44 (63%) patients liver metastases were unresectable at initial evaluation, remaining 26 (37%) patients had resectable liver metastases at this time. Simultaneous hepatic resection was applied to 15 (38%) patients with synchronous metastasis, while 22 (32%) patients underwent hepatic resection after neoadjuvant chemotherapy.

Median survival time from the diagnosis of primary colorectal cancer to metachronous liver metastasis was 60 months. In patients who had metachronous metastases, the most common metastatic site was liver in 28 (90%) patients, while both liver and lung in 2 (6.5%) patients and lung in 1 (3.5%) patients respectively. While 20 (65%) of thirty patients with metachronous metastasis underwent hepatic resection, remaining 11 (35%) patients were performed hepatic resection following neoadjuvant chemotherapy.

The most frequent chemotherapy regimens used as neoadjuvant therapy were De Gramont+Irinotecan (FOLFIRI) and 5-FU/Leucovorin+Oxaliplatin (FOLFOX-7) regimens. Hepatectomy and segmentectomy were the most common surgical methods in 23 (33%) and 22 (31%) patients respectively. R0 resection was obtained in 57 (80%) patients, while R1 and R2 resections were performed in 10 (14%) and 3 (6%)

patients respectively. Second hepatectomy was performed in 12 (17%) patients. No perioperative mortality was seen.

Adjuvant chemotherapy was given to 58 (80%) patients after metastasectomy. The most frequent chemotherapy regimens used as adjuvant treatment were FOLFIRI, FOLFOX and FOLFIRI+Bevacizumab regimens.

Median follow-up period after metastatectomy in whole group was 38.6 month. While the median disease-free and overall survivals after initial metastasectomy were 12 and 28 months, respectively, the 1-year, 3-year and 5-year disease-free and overall survivals rates were 59%, 23% and 20%, and 94%, 65% and 39%, respectively. The patients who had developed recurrences before six months demonstrated poor survival rates.

Both disease-free and overall survival rates were better in patients who had metachronous metastases, performed R0 resection and no recurrences, while the effect of adjuvant chemotherapy on survival was not significant.

Our results comparable with the results reported in the literature in which surgical resection of liver and lung metastases due to colorectal cancer improves overall survival. Particularly, it is important to obtain R0 resection and response to neoadjuvant chemotherapy.

## **B) GİRİŞ VE AMAÇ:**

Kolorektal kanser, insanlarda en sık görülen üçüncü kanser türüdür (1,2). Gastrointestinal sistem kanserleri içinde ise en sık görülen malignite olup, kanser nedeni ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır (2,3). Bu hastalarda metastaz gelişimi başlıca ölüm nedeni olup, en sık metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer ve peritondur. Tanı anında hastaların yaklaşık %20-25'inde uzak metastaz (senkron metastaz) mevcuttur (4). Rezeksiyon uygulanan ve adjuvan tedavileri yapılan hastaların ise yaklaşık %40-50'sinde hastalık seyri sırasında metastaz (metakron metastaz) gelişebilmektedir (5). Tedavisiz bırakıldığında metastatik olguların prognozu kötü olup, median sağkalım 5-9 ay kadardır (6). Metastatik kolorektal kanserlerin temel tedavisi sistemik tedavi olup, metastazın yalnız karaciğerde sınırlı olduğu durumlarda ilaveten parsiyel hepatik rezeksiyon, lokal ablatif tedaviler, hepatik arter infüzyonu, sistemik kemoterapi ile birlikte izole hepatik perfüzyon gibi lökoregional tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır (7).

Kolorektal kanserlere bağlı karaciğer metastazlarında hepatik rezeksiyon tek küratif tedavi seçeneği olup, %25-40 oranında 5-yıllık sağkalım oranları bildirilmektedir . Bugün için hepatik rezeksiyon altın standard bir tedavi yaklaşımıdır (7,8). Karaciğer dışı metastazı olan hastalarda hepatik rezeksiyon uygun olmamakla birlikte bu metastazlar da başarıyla radikal olarak rezeke edilebilmektedir. Ayrıca hepatik rezeksiyonun güvenli bir işlem olduğu ve mortalite oranının %5'in altında olduğu bildirilmektedir (8). Karaciğer ve akciğer metastazlarının aynı anda veya ardışık olarak rezeke edilmesinin sağkalımı uzattığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (9). Geniş seri çalışmalarda kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazlarının rezeksiyonu ile 33 ile 46 aylık median sağkalım süreleri ile %25-39 arasında 5-yıllık sağkalım oranlarının elde edildiği rapor edilmektedir (7-10). Sağkalım üzerine etkili en önemli prognostik faktörün ise cerrahi sınır negatifliği olduğu, bunu primer hastalığın tümör-nod-metastaz (TNM) evresi, hastalısız sağkalım süresi, metastaz sayısı ve preoperatif karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyinin takip ettiği bildirilmektedir (11).

Hepatik rezeksiyon uygulanan hastalarda etkinliği artırmak amacıyla sistemik kemoterapi gerek adjuvan gerekse indüksiyon amaçlı olarak uygulanmaktadır.

Özellikle son dekatta kullanıma giren yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlar (oksalipatin, irinotekan gibi) ve hedefe yönelik ajanlar (bevasizumab, setuksimab gibi) hem etkinliğin artmasına katkıda bulunmuş, hem de yüksek yanıt oranları sağlamaları nedeniyle indüksiyon tedavilerinin ilgi odağı haline gelmiştir (12,13). Gerek cerrahi alanda, gerekse lokal ve sistemik tedaviler alanında son yıllarda kaydedilen gelişmelerin ışığı altında başta karaciğer metastazları olmak üzere sınırlı metastazlara yönelik olarak uygulanan rezeksiyonlar metastatik kolorektal kanserin çehresini değiştirmiştir (13). Bu çalışmada kolorektal kansere bağlı karaciğer ve/veya akciğer metastazı olan hastalarda uygulanan rezeksiyon sonuçları ile adjuvan ve indüksiyon tedavi olarak uygulanan kemoterapi yaklaşımlarının etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **C) GENEL BİLGİLER:**

### **KOLOREKTAL KANSERLER**

#### **A) EPİDEMİYOLOJİ:**

Kolorektal kanserler, insanlarda en sık görülen üçüncü kanser türüdür(1). Gastrointestinal sistem kanserleri içinde ise en sık görülen malignite olup, kanser ölümlerinin en sık ikinci nedenidir(2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık olarak 150.000 yeni kolorektal kanseri vakası tespit edildiği ve 50.000 kişinin kolorektal kanser nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir(2).

Kolorektal kanser insidansı, gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha fazladır; bu durumun fazla kırmızı et ve yağ tüketimi ve obezite ile sonuçlanan fizik aktivite azlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Kolorektal kanserin görülme insidansının düşük olduğu bölgelerden gelen göçmenlerin sonraki jenerasyonlarında izlenen artmış kolorektal kanser insidansı, yaşadıkları bölgenin genel kolorektal kanser görülme insidansını göstermektedir(1,3). Buradan hareketle diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin, kolorektal kanserleri önlemede öne çıkan özellikler olduğu kabul edilmektedir.

Kolorektal kanser prevalansı, genel olarak erkeklerde kadınlara göre daha fazla olmakla birlikte kolon kanseri kadınlarda, rektum kanseri erkeklerde daha sık görülmektedir(3). Yaş, kolorektal kanser insidansını diğer demografik faktörlerin hepsinden daha fazla etkilemektedir; sporadik kolorektal kanser insidansı, tüm gruplar için 45 ya da 50 yaş üzerinde dramatik olarak artış göstermektedir. Vakaların % 50'sini 60 ve üzerindeki yaştaki hastalar oluşturmaktadır(1,2). Endüstriyel ülkelerde 40 yaşından gençlerde rastlanma oranı % 10'un altında olmakla beraber ülkemizde % 20'ye yakındır (6) .

#### **B) ETYOLOJİ VE PATOGENEZ:**

Kolorektal kanser etyolojisinde çok sayıda faktörün rol oynayabileceği düşünülmekle beraber kesin neden bilinmemektedir; genetik, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar hastalığın kalıtsal ve çevresel faktörlerin biraraya gelmesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir(1,3). Etiyolojik faktörler üzerine geliştirilen hipotezler 6 başlık altında toplanabilir:

### **1-) GENETİK FAKTÖRLER:**

Kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak % 25'i, birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü olan kişilerde görülmektedir. Spesifik olarak kalıtılan (APC geni) ve kazanılmış genetik anormallikler (ras geni nokta mutasyonu, c-myc gen amplifikasyonu, 5,8,17 ve 18. kromozomların spesifik bölgelerinde allel delesyonu) kolonik mukozanın normalden maligniteye ilerlemesinde sorumlu ara basamaklar olarak görülmektedirler(14,16). Kolorektal kansere predispozisyon yaratan kalıtsal 2 sendrom bilinmektedir:

#### **a) Familial adenomatöz polipozis (FAP):**

Otozomal dominant kalıtılan ve kolonda çok sayıda polipe karakterize bir hastalıktır. Gardner Sendromu, Turcot Sendromu, Oldfield Sendromu ve 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(16).

#### **b) Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCC):**

Lynch Sendromu olarak da bilinir ve otozomal dominant kalıtılır. Kolon dışı kanserlerle birlikteliğine göre Lynch-1 ve Lynch-2 sendromu olarak ikiye ayrılmaktadır. HNPCC klinik tanısı için, "International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma", "Amsterdam Kriterleri" olarak bilinen esasları belirlemiştir(14,16). Buna göre;

- 1) Ailede biri yakın olmak üzere iki ya da üç bireyde histolojik olarak gösterilmiş kolorektal karsinom vakası bulunmalıdır.
- 2) Kolorektal karsinomlar en az iki jenerasyonda ortaya çıkmalıdır.
- 3) Kolorektal kanserlerden biri ya da ikisi 50 yaşın altında tanı almış olmalıdır.

### **2-) DİYET:**

Kırmızı et ağırlıklı, hayvansal yağdan zengin, yüksek kalorili, lifden fakir ve vitamin ve eser elementlerden yoksun beslenme kolorektal kanser gelişme riskini artırıcı faktörler olarak pek çok çalışmada işaret edilmektedir. Bu faktörler, barsak epiteli ile direkt temasta olan intraluminal mikrofloranın ve içeriğinin değişmesine (anaerob ortam oluşumu), epitel hücre membranlarında yağ asidi oranlarının yükselmesine, lipid peroksidasyon radikallerinin artmasına neden olur. Liften zengin besinlerin barsak geçiş zamanını hızlandırdığı, bu nedenle kolon mukozasının potansiyel karsinojenlere maruziyetinin azaldığı ve fekal hacmi arttırması nedeni ile de kanserojenlerin

etkilerini hafiflettiği öne sürülmektedir. Diyet ile alınan kalsiyumun kolon mukozasında proliferasyonu azaltıcı etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır(1,3,15).

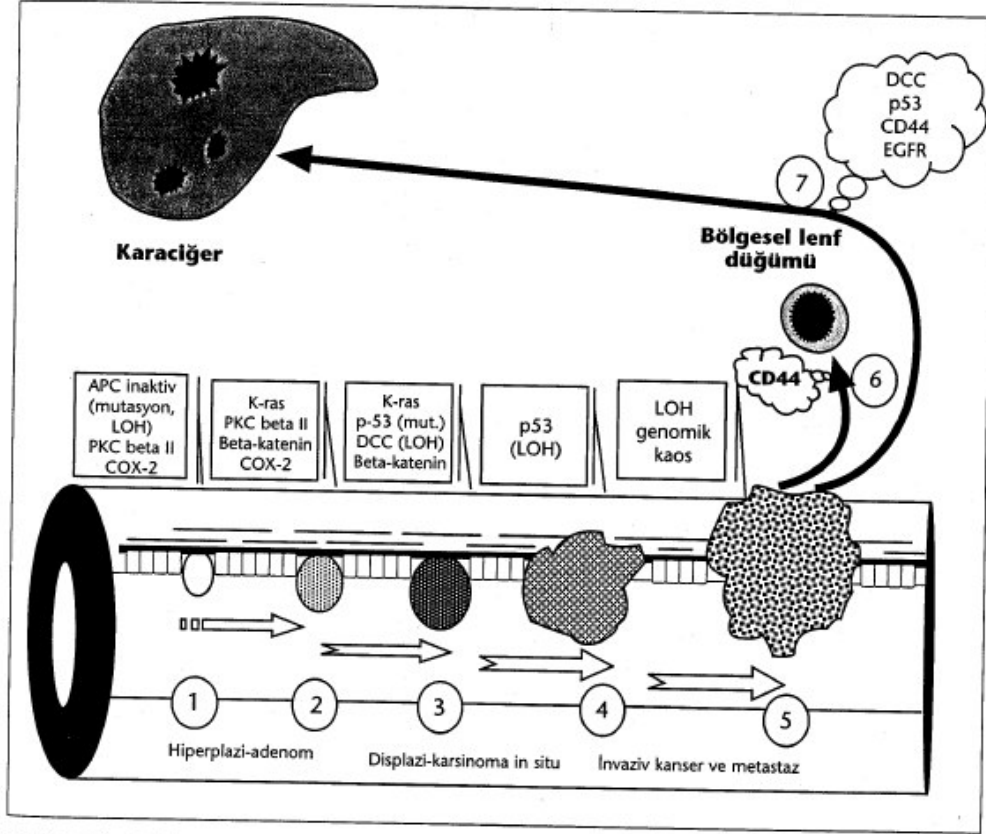
### 3-) POLİPLER:

Kolorektal kanserlerin % 33'ünün etyolojisinde polip bulunmuştur. En sık görülen polip tipi hiperplastik polipler olup kanserleşmezler. Adenomatöz polipler ise 2. sıklıkta görülen ve neoplastik tipte poliplerdir. Adenomatöz poliplerin % 1'inden azı maligndir; çapı 2 cm'den büyük, sapsız, villöz yapıda, multipl ve displazik özellik gösteren adenomatöz polipler, kolorektal kanser gelişimi açısından risk oluşturmaktadırlar(15,16).

Adenomatöz poliplerin kolorektal kanser gelişiminde prekürsör olabileceği görüşü, ilk olarak 1970'li yıllarda ortaya atılmıştır. Orta yaş ve yaşlıların % 30'undan fazlasında adenomatöz polip bulunabilir ama bu poliplerin % 1'inden azı maligndir. Adenom hücreleri, klonal proliferasyona yol açan bir dizi genetik değişime maruz kalarak kanserleşir. Adenomdan kolorektal kansere dönüşüm sürecinde izlenen genetik değişiklikler, Fearon ve Vogelstein tarafından öne sürülen çok basamaklı karsinogenez modeline uygunluk göstermektedir. **Şekil 1**'de bu modelin basamakları gösterilmektedir(17). Bu modele göre 1. basamak olan erken adenom evresinde, 5. kromozomun uzun kolunda yerleşen ve bir tümör süpresör gen olan APC (adenomatöz polipozis kolu) geninin -allellerinden birinin kaybı ve diğerinin mutasyonu ile- inaktivasyonu sonucunda hücrelerde proliferasyon uyarılır ve mikroadenomlar oluşur. Bu evrede normal epitelden adenoma geçiş söz konusudur. Adenomların % 63'ünde, kolon kanserlerinin % 60'ında APC mutasyonu saptanır. APC gen ürününün fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Bu gen ürününün mikrotübüller ve hücre iskeleti ile ilişkili olduğu ve beta-katenine bağlandığı gösterilmiştir. Sonuç olarak hücrenin kontrolsüz çoğalmasına yol açacak m-yc, siklin D1 vb faktörlerin uyarılmasını engeller. Modelin 2. evresi geç adenom evresidir; burada proliferasyon yapan hücrelerden bir tanesi K-ras mutasyonu edinerek polip üzerinde bir bölgede daha hızlı büyüyen bir hücre dizisi oluşturur. 12. kromozomun kısa kolunda yerleşen K-ras geni, GTP/GDP bağlayan bir protein kodlar; inaktifken GDP'ye bağlıdır, hücre büyümesini ve bölünmesini uyararak herhangi bir dış uyarı ile GTP'ye bağlanır ve aktif hale geçerek uyarıyı hücre içi ileti yollarına aktararak hücre büyüme ve bölünmesinde fizyolojik bir rol oynar. Uyarı iletiminden hemen sonra proteinin sahip olduğu intrinsek GTPaz aktivitesi GTP/GDP dönüşümünü sağlayacağından, ikinci bir uyarıya kadar tekrar inaktif hale geçer. K-ras mutasyonu olması halinde intrinsek GTPaz aktivitesi kaybolmakta ve kontrolsüz hücre proliferasyonu oluşmaktadır. Kolon kanserlerinin yarısında K-ras mutasyonu saptanmıştır. Bu evrede anjiyogenezi uyararak hücre büyümesine katkıda bulunur.



**Şekil 1: Kolorektal kanser gelişimi ve metastazı sürecinde izlenen genetik değişiklikler**



Üçüncü evre displazi evresidir; bu evrede hızlı hücre proliferasyonu sırasında mutant APC/K-ras klonlarının bazı hücrelerinde DCC (deleted in colorectal cancer) geni ve p53 mutasyonları eklenir. Bu evrede adenomlarda displazik değişiklikler izlenir. DCC geni, 18. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş olup, kolon kanserlerinin % 71'inde kayıp ve % 88'inde ekspresyonu azalmıştır. DCC geninin hücre-hücre adezyonunu ve hücre-matriks ilişkisini düzenlediği düşünülmektedir. DCC kaybının küçük adenomlarda az olması, büyük adenomlarda ise % 50'ye ulaşması, bu kaybın APC ve K-ras mutasyonundan sonra oluştuğunu düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda, metastatik olmayan kolon kanserlerinde DCC kaybının az olması, karaciğer metastazı olan hastaların ise çoğunda DCC kaybı olması DCC'nin aynı zamanda bir metastaz supresör gen olarak da tanımlanmasına yol açmaktadır. P53 mutasyonları, kolorektal karsinogenezin en önemli bölümü olarak kabul edilebilir. P53, 17. kromozomun kısa kolunda

yerleşir ve bir transkripsiyon aktivatörüdür. P53'ün aktive ettiği genlerin çoğu hücre büyümesini inhibe eder, P53 kaybı olan tümörler kontrolsüz çoğalırlar. Hücre bölünmesi sırasında herhangi bir DNA hasarı olduğunda p53 aktive olur ve çeşitli siklin bağımlı kinazları inhibe ederek hücre siklusunun G1 fazında durmasını sağlar ve dolayısıyla hasarlı hücrenin bölünmesini engelleyerek onarım için zaman sağlar. Onarım gerçekleşirse hücre bölünmesi yeniden devam eder, onarım başarılmazsa apoptozis uyarılır ve hücrenin programlı olarak ölümü gerçekleşir. Modelin 4. evresi olan kanser evresinde, bir allelinde P53 mutasyonu olan hücrelerden birinde diğer allelde de kayıp olması "lost of heterozigosity" (LOH) kontrolsüz çoğalma ve apoptozis kaybı yoluyla malign fenotip gelişmesine yol açar. 5. evre invaziv ve metastatik kanser evresi olup kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalma birçok yeni mutasyonun oluşmasını sağlar böylece kanser invazyon ve metastaz yeteneği kazanır(17).

#### **4-) İLTİHABİ BARSAK HASTALIKLARI:**

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı, kolorektal kanser gelişimine yol açabilen prekanseröz hastalıklardır. Özellikle Ülseratif Kolit'de hastalık süresi ile ilişkili olarak ilk 10 yıldan sonra kolorektal kanser gelişim riski her yıl için katlanarak artış göstermektedir. Pankolit tablosunun geliştiği hastalarda risk daha fazladır(1,3,15).

#### **5-) KARSİNOJENLER:**

Feçeste bulunan ve mikroflora tarafından üretildiği düşünülen fekapentanlar, kolon mukozasına potent mutajenlerdir. Kolesterolün metabolik ürünlerinden ortaya çıkan 3-ketosteroidler, potansiyel tümör inisiyatörü ve promotörüdürler. Yağlı yiyeceklerin alımı sonucu salınan yüksek miktardaki safra asitlerinin, gastrointestinal mukozada proliferasyonu indüklediği düşünülmektedir. Etin yüksek ısıda kızartılarak pişirilmesinden oluşan benzopiren bileşikleri de kolorektal kanser oluşumunda sorumlu tutulan karsinojenlerdendir(15).

#### **6-) DİĞER FAKTÖRLER:**

Sigara ve alkol kullanımı, tüm kanser türlerinde olduğu gibi kolorektal kanser etyolojisinde de sorumlu tutulan faktörlerdendir. Ayrıca Human papilloma virüs enfeksiyonlarının kolon mukozasında benign ve malign tümörlere neden olabileceğine dair veriler mevcuttur(15).

#### **C) PATOLOJİ :**

Kolorektal kanserlerin % 90'ı adenokarsinomdur; adenokarsinomların % 20'si iyi diferansiye, % 60'ı orta derecede diferansiye, % 15-20'si de az diferansiye adenokarsinom olarak

ayrılmaktadır. Kolorektal kanserlerin yaklaşık % 10'unu ise müsinöz kanserler oluşturmaktadır. Skuamöz ve adenoskuamöz kanserler ise nadir olarak bildirilmektedir. Tüm kolon kanserlerinin 2/3'ü, rektum, rektosigmoid ve sigmoid kolonda lokalizedir; 1/3'ü ise kolonun diğer bölgelerine yerleşmektedir. Sol kolon kanserleri, anuler olmaya eğilimlidir ve tıkanma bulguları ile ortaya çıkabilir. Bunun yanında sağ kolon kanserleri ise sıklıkla polipoid yapıdadır ve klinik bulguları siliktir(1,15).

#### **D) KLİNİK BULGULAR:**

Genel olarak dışkılama alışkanlığında değişiklik en sık bulgu olmakla beraber klinik bulgular, tümörün bulunduğu lokalizasyon ve tümör boyutu ile ilişkilidir. Sol kolon yerleşimli tümörlerde konstipasyon, karında distansiyon, ağrı, dışkı çapında azalma ve pasajda tıkanıklık ve sonucunda ortaya çıkabilen perforasyon ağırlıklı bulgular iken, sağ kolon tümörlerinde kanama ve buna bağlı anemi sık görülmektedir. İştahsızlık, kilo kaybı, tenezm gibi bulgular da görülebilmektedir(15).

#### **E) EVRELEME:**

Kolorektal kanserlerin prognozunu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir. Bugüne kadar evreleme amacıyla birçok sınıflama yapılmış ve kullanılmışsa da günümüzde "The American Joint Committee On Cancer (AJCC) tarafından oluşturulan TNM (Tümör-Nod-Metastaz) Sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamada yaşam süresi açısından iki önemli faktör öne çıkmaktadır; bunlar, tümörün barsak duvarına penetrasyon derinliği ve tutulan lenf nodu sayısıdır(18). **Tablo 2**'de AJCC'nin kolorektal kanserler için TNM sınıflaması gösterilmektedir.

#### **F) PROGNOZ:**

Kolorektal kanserlerde en önemli prognostik faktör evredir; serozal penetrasyon ve 4'den fazla lenf nodu tutulumu ileri evre özellikleri olup kötü prognoz ile ilişkilidir. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları değişiklik göstermektedir: Evre 0'da % 90, Evre I'de % 75, Evre II'de % 70-85, Evre III'de % 55-70 ve Evre IV'de % 25 olarak bildirilmektedir. Evre dışında ileri yaş, tümör histolojisi (müsinöz ve taşlı yüzük hücreli ca kötü prognoz göstergesidir), yüksek tümör derecesi, obstrüksiyon veya perforasyon ile başvuru, yüksek CEA düzeyi, DNA aneuploidisi kötü prognoz ile ilişkili diğer faktörler arasında sayılmaktadırlar(14,18,19).

**Tablo 2: Kolorektal Tümörlerde TNM Sınıflaması**

**T Primer Tümör**

Tx	Yayılm derinliğinin belirlenemediği tümör
T0	Klinik olarak tümör yok.
Tis	Karsinoma insitu ve intramukozal (lamina propria içinde).
T1	Tümör submukozaya invazedir.
T2	Muskularis propria tutulmuştur.
T3	Seroza ve adventisya tutulmuştur.
T4	Periton boşluğu ve komşu organlara invazyon vardır.

**N Bölgesel Lenf Bezi Tutulumu**

Nx	Lenf bezi tutulumu değerlendirilmemiş.
N0	Lenf bezi tutulumu yok.
N1	Perikolik veya perirektal lenf bezlerinde 4'ün altında tutulum var.
N2	Perikolik veya perirektal lenf bezlerinde 4 ve üzerinde tutulum var.

**M Uzak Metastaz**

Mx	Değerlendirilmemiş.
M0	Bilinen uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Evre 0	: Tis N0 M0
Evre I	: T1-2 N0 M0
Evre IIA	: T3 N0 M0
Evre IIB	: T4 N0 M0
Evre IIIA	: T1-2 N1 M0
Evre IIIB	: T3-4 N1 M0
Evre IIIC	: Herhangi T N2 M0
Evre IV	: Herhangi T Herhangi N M1

---

## **G) TEDAVİ:**

### **1) Cerrahi:**

Kolon ve rektum kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir ve hastaların % 50'sinde kür sağlanabilmektedir. Cerrahide temel ilke, tümörlü kısım ile birlikte proksimal ve distal normal barsak bölümünü, vasküler, lenfatik akım ve lenf bezlerini içeren barsak mezosuyla birlikte çıkarılmasıdır. Palyatif cerrahi ise sınırlı rezeksiyon, by-pass veya kalıcı stoma uygulamalarını içermektedir.

Tümörün lokalizasyonuna göre sağ hemikolektomi (çekum, çıkan kolon, sağ fleksura ve transvers kolonun sağ yarısındaki tümörler için), sol hemikolektomi (transvers kolonun sol yarısı, sol fleksura, inen kolon ve proksimal sigmoid kolondaki tümörler için), transvers kolektomi (transvers kolonun orta kesiminde yerleşen tümörler için), sigmoid kolon ve proksimal rektum tümörlerinde ise inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektum rezeke edilir. Rektum kanserlerinin cerrahisinde 3 farklı yöntem uygulanabilmektedir; low anterior rezeksiyon (LAR), rektumun üst ve orta bölümündeki tümörlerde, abdominoperineal rezeksiyon (APR), levatör ve sfinkteri içeren tümörlerde ve koloanal anostomoz ile birlikte total proktektomi ise rektumun alt kesiminde yerleşen fakat levator ve sfinkteri içermeyen tümörlerde yapılabilmektedir(1,15).

### **2) Radyoterapi:**

Kolorektal kanserlerde primer tedavinin cerrahi olmasına rağmen, tek başına cerrahi ile elde edilen sonuçların yüz güldürücü olmaması yardımcı tedavilerin uygulanmasını gündeme getirmiştir. Kolon kanserleri için lokal nüks gelişimi ve morbidite daha az iken rektum kanserlerinde bu bölgenin kanlanma özelliği nedeniyle önemli bir sorundur ve sağkalımı etkilemektedir. Bu nedenle kolon kanserlerinde radyoterapinin yeri yok iken, rektum kanserlerinin tedavisinde önemli yer tutmaktadır.

Rektum kanserlerinde cerrahi sonrası lokal nüks oranları, tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumuna göre değişmektedir. Lokal nüks oranları Evre I'de (T1-2N0M0) % 10'dan az, T1N1M0-T3N0M0'da % 15-35 ve T3-4N1-2M0'da ise % 45-65 oranlarında bildirilmektedir.

Rektum kanserlerinde preoperatif dönemde uygulanan radyoterapinin, cerrahi sırasında oluşacak tümör hücre ekilimini önlemesi, tümör hacminin küçütülmesi ile rezektabilitenin artması ve APR operasyonu yerine sfinkter koruyucu bir cerrahi girişime olanak sağlaması gibi faydaları vardır. Buna karşılık postoperatif dönemde de radyoterapi uygulanabilir ve bu dönemde patolojik evre bilinmektedir ve cerrahi sırasında tümör yatağına konulan klipslerin yardımıyla tümör yatağı belirlenip "boost" dozu sınırlı bir alana verilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda preoperatif

dönemde radyoterapi alan hastalarda lokal nükslerin daha az görüldüğü ancak 5 yıllık sağkalımda önemli bir fark saptanmadığı bildirilmektedir(20)

### 3) Kemoterapi:

Günümüze değin kolorektal kanserlerin adjuvan tedavisinde birçok kemoterapi ve immünoterapi çalışmaları yapılmıştır. 1970'li yıllarda "fluorourasil" isimli kemoterapi ilacının kolorektal kanserlerde etkinliğinin gösterilmesinden sonra bu ajanın tek başına ya da kombine kullanıldığı pek çok çalışma yapılmıştır(21). 1988 yılında yapılan bir metaanalizde sadece operasyon geçiren ile operasyon sonrası adjuvan 5- fluorourasil (5-FU) bazlı kemoterapi alan hastaların sonuçları karşılaştırılmış; 5 yıllık sağkalım sadece operasyon uygulananlarda % 2-3 iken kemoterapi alan kolda % 5,7 olarak saptanmıştır(22). Fluorourasil, timidilat sentetazı inhibe ederek deoksiüridilik asitin timidilik asite dönüşümünü önleyen bir antimetabolittir. Böylece DNA sentezi etkilenir. Hücre siklusunda S faz spesifik olmasına rağmen diğer fazlarda da dozla ilişkili olarak etkili olabilir; yüksek kan düzeylerinde G1-S fazında, düşük kan düzeylerinde ise G2-M fazında sitotoksik etki göstermektedir(23). Hem bolus hem de infüzyonel uygulamanın beraber uygulandığı rejimler bu dual etkiyle daha etkili olabilmektedir. Uzamış infüzyon tedavisiyle daha fazla miktarda tümör hücresinin 5-FU ile teması sağlanmaktadır zira 5-FU'nun 8-14 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü vardır. 5-FU'nun bolus uygulamalarında RNA sentezini inhibe edilirken, devamlı infüzyon uygulamalarında timidilat sentetazın inhibisyonu meydana gelmektedir. İnfüzyonel tedavilerde 5-FU'nun dağılımı bolus uygulamalara göre daha fazladır ve myelosupresyondan stomatit ve el-ayak sendromuna kadar değişik toksisiteler sınırlı derecelerde olabilmektedir(24).

5-Fluorourasil temel ilaç olmakla birlikte kolorektal kanserlerin tedavisinde yeni ajanlar da kullanılmaktadır. Bu ajanlardan ilki bir platin içeriği olan oksaliplatin'dir. 5-FU ile oksaliplatin arasında etki açısından sinerjizm saptanmıştır; oksaliplatin ile daha önce tedavi almamış hastalarda % 24, 5-FU rezistan hastalarda % 10 civarında tedavi yanıtı elde edilmiştir. Kronomodülasyon rejimlerinde ise 5-FU ve folinik asit' e oksaliplatin eklenmesi yanıt oranlarını % 60 düzeylerine çıkarmıştır. Oksaliplatin'in doz sınırlayıcı yan etkileri, nötropeni ve periferik nöropatidir(25,26). Diğer bir ajan, bir camptothecin bileşiği olan irinotekan'dır (Campto); DNA replikasyonu sırasında zincir gevşemesini sağlayarak transkripsiyon ve DNA onarımına olanak sağlayan topoizomerez I enzimini inhibe eder. Kolon tümörlerinde bu enzimin yüksek oranda bulunduğu bilinmektedir. En önemli yan etkisi akut ve kronik dairedir(27). Irinotekanın 5-FU/LV ile kombine kullanımı hem ilk sıra hem de ikinci sıra tedavide yalnız 5-FU/LV rejimine göre progresyonsuz sağkalım (PSK), genel sağkalım (GSK) ve yaşam kalitesi parametreleri bakımından üstün bulunmuştur (28-31). Benzer şekilde oksaliplatinin 5-FU/LV ile kombinasyonu da yalnız 5-FU/LV rejimine göre yanıt

oranı, PSK ve GSK parametreleri bakımından üstün bulunmuştur (32-34). Her iki ajan ile yapılan çalışmalarda da median sağkalım 20 ayın üzerine çıkmıştır (21.5 ay). Bu sonuçlardan sonra 5-FU/LV'nin irinotekan veya oksaliplatin ile kombinasyonu standard tedavi haline gelmiştir.

Raltitrexed (Tomudex), spesifik timidilat sentetaz inhibisyonu yoluyla etkili olan bir ajandır. Asteni, diyare, lökopeni, bulantı, kusma ve karaciğer enzimlerinde yükselme en önemli yan etkileridir(35). Antimetabolit ilaçlar grubunda yer alan ve bir pirimidin analogu olan kapesitabin (Xeloda), oral yolla kullanım avantajı sağlayan bir ön-ilaç olup tümör dokusunda aktifleşir(25). Diğer bir oral yolla kullanılan prodrug ajan Urasil+Tegafur (UFT)'dur. Urasil, Tegafur'un dihidropirimidin dehidrogenaz enzimi tarafından parçalanmasını inhibe etmekte, böylece Tegafur'dan ortaya çıkan 5-FU'in yarı ömrünü uzatmaktadır. Yan etkileri, diare, mukozit, bulantı ve kusmadır(36).

Kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan ilaç rejimleri arasına yakın dönemde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'ne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan setuksimab ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'ne karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olan bevasizumab eklenmiştir. Bunlardan setuksimab ile yapılan çalışmada, irinotekan'a refrakter metastatik kolorektal kanserli olgularda özellikle irinotekan ile birlikte uygulandığında hastalık kontrolü ve PSK bakımından avantaj sağlamıştır (37). Benzer şekilde bevasizumab ile yapılan çalışmada da metastatik kolorektal kanserli olgularda ilk sıra tedavi olarak bevasizumabın bolus 5-FU/LV ve irinotekan (IFL) kombinasyonuna eklenmesi tek başına IFL rejimine göre yanıt oranı, PSK, GSK ve yanıt devamlılık süresi bakımından üstün bulunmuştur (38). Bu sonuçlardan sonra bevasizumab metastatik hastalıkta ilk sıra tedavide 5-FU/LV ve/veya irinotekan tedavisine, setuksimab ise irinotekan temelli tedaviye eklenmek suretiyle yaygın olarak kullanıma girmiştir.

#### **a-) Adjuvan Kemoterapi:**

##### **1) Kolon Kanseri**

Lenf nodu pozitif (Evre III) kolon kanserli hastalarda adjuvan tedavinin, gerek hastalısız sağkalım gerekse de genel sağkalım açılarından olumlu katkısı pek çok çalışmada gösterilmiştir(39-41). MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-fluorourasil/leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) çalışmasında, tam olarak rezeke edilmiş 2246 Evre II ve III kolon kanserli hastada adjuvan FOLFOX-4 tedavisi, 5-FU/LV tedavisi ile karşılaştırılmıştır: Evre III hastalar için 4 yıllık hastalısız sağkalım, FOLFOX-4 kolunda % 69.7, 5-FU/LV kolunda % 61 olarak tespit edilmiştir. Evre II hastalar için bu oranlar sırasıyla % 85.1 ve %81.3'dür(42,43). NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmasında da 2407 Evre II ve III

kolon kanserli hastada FLOX tedavisi ( bolus 5-FU/LV ve oksaliptatin) haftalık 5-FU/LV tedavisi ile karşılaştırılmıştır: 3 yıllık hastalıksız sağkalım FLOX kolunda % 76.5 iken haftalık 5-FU/LV kolunda % 71.6 olarak izlenmiştir(44). Hastalarda gelişen grade 3 toksisite açısından FOLFOX-4 tedavisi daha az riskli olarak izlenmiştir. Evre III kolon kanserli hastaların adjuvan tedavisinde karşılaştırılan bir başka ajan oral kapesitabin'dir; hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açılarından oral kapesitabin, intravenöz bolus 5-FU/LV' e eşit sonuçlar vermiştir(45). Bu çalışmalar ışığında Evre III kolon kanserli hastalarda önerilen adjuvan tedavi rejimleri şunlardır:

- 1) 5-FU + yüksek doz haftalık leucovorin
- 2) 5-FU + leucovorin (5 gün)
- 3) FOLFOX-4
- 4) Modifiye FOLFOX-6
- 5) Tek ajan oral kapesitabin
- 6) FLOX

Yukarıda bahsedilen ve metaanalizi yapılmış diğer benzer çalışmalar, adjuvan kemoterapinin Evre II kolorektal kanserli hastalarda bir sağkalım avantajı sağlamadığını göstermektedir; bu nedenle günümüzde Evre II kolorektal kanser için standart, izlemdir(46,47). En son ASCO kılavuzlarında nüks açısından yüksek riskli hastalarda (T4 tümör, kötü histolojik grade, peritümöral lenfovasküler tutulum, barsak obstrüksiyonu, obstrükte veya perfore T3 tümörler, belirlenemeyen veya pozitif cerrahi sınır, yetersiz lenf nodu örnekleme olan hastalar) adjuvan kemoterapinin yararlılığının daha yüksek olduğu bu nedenle bu grup hastalarda yarar-zarar değerlendirmesi yapılarak adjuvan tedavi kararı verilmesi yönünde tavsiyeler yer almaktadır.

## **2) Rektum Kanseri:**

Rektum kanseri gerek bulunduğu bölgede diğer organlarla yakın komşuluğu gerekse kanlanımının zengin olması nedeniyle kolon kanserine göre daha fazla lokal nüks ve metastaz oranlarına sahiptir. Bu nedenle günümüzde preoperatif veya postoperatif radyoterapi rektum kanseri için standarttır. Radyoterapiye radyoduyarlılaştırıcı olarak 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup>/gün veya kapesitabin 825 mg/m<sup>2</sup>/günde iki kez olmak üzere kemoterapi ajanlarının eklenmesi, hem lokal kontrol hem de uzak metastaz oranlarını düşürmekte dolayısıyla genel sağkalımı arttırmaktadır(48,49,50). Preoperatif kemoradyoterapi alan evre II ve III rektum kanserli hastalarda postoperatif adjuvan kemoterapi çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalarda FOLFOX rejiminin tek başına ya da bevacizumab ile kombinasyonları üzerinde durulmaktadır(51).



### **b-) Metastatik Kolorektal Kanserlerde Tedavi:**

Kolorektal kanserlerin seyri sırasında hastaların yaklaşık % 50-60'ında metastaz gelişmektedir. Kolorektal kanserlerin en sık metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer ve peritondur (51). Karaciğer sıklıkla metastatik hastalığın ilk tespit edildiği yerdir. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık % 15-25'inde tanı anında (senkron metastaz) karaciğer metastazı mevcuttur. Primer tümöre rezeksiyon uygulanan ve adjuvan tedavileri yapılan hastaların ise yaklaşık % 40-50'sinde, hastalık seyri sırasında metastaz (metakron metastaz) gelişmekte ve en sık metastaz yeri yine karaciğer olarak karşımıza çıkmaktadır(52). Tedavisiz bırakıldığında metastatik olguların prognozu kötü olup, median sağkalım 5-9 ay kadardır. Metastatik kolorektal kanserlerin tedavi seçenekleri; sistemik kemoterapi, metastazın yalnız karaciğerde ve/veya akciğerde sınırlı olduğu durumlarda ilaveten parsiyel hepatik rezeksiyon ve/veya pulmoner rezeksiyon, lokal ablatif tedaviler, hepatik arter infüzyonu, sistemik kemoterapi ile birlikte izole hepatik perfüzyon gibi lökoregional tedavi yaklaşımlarını içermektedir(53).

#### **1.) Sistemik Tedaviler:**

Metastatik kolorektal kanserlerin temel tedavisi sistemik tedavidir. Kolorektal kanserlere bağlı senkron karaciğer metastazı olan hastaların, metakron karaciğer metastazı saptananlara göre daha yaygın bir hastalığa ve kötü prognoza sahip olduklarına dair bilgiler mevcuttur. Retrospektif bir çalışmada, senkron karaciğer metastazları saptanan hastaların metakron metastaz gelişen hastalarla karşılaştırıldığında daha çok karaciğer bölgesinde metastatik lezyon ve bilober tutulumu sahip oldukları izlenmiştir(54). Metastatik kolorektal kanserli olgularda kemoterapi iki şekilde uygulanmaktadır. Bunlardan ilki preoperatif (neoadjuvan) kemoterapi olup çoğunlukla başlangıçta unrezekektabl olan olgularda uygulanmaktadır. İkincisi ise postoperatif (adjuvan) kemoterapi olup rezektabl olgularda hepatik rezeksiyonu takiben rekürrens riskini azaltmak için kullanılmaktadır.

#### **a) Hepatik rezeksiyon öncesi (preoperatif) kemoterapi:**

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık olarak % 15-25'i senkron karaciğer metastazları ve % 10'u senkron akciğer metastazları ile başvururlar(55?). Metakron metastazlar ise, primer kolorektal kanser tedavisi sırasında veya tedavinin tamamlanmasını takiben ve sıklıkla da karaciğerde ortaya çıkarlar. Tanı anında senkron karaciğer metastazı saptanan kolorektal kanserli hastaların %80-90'ının başlangıç tetkikleri sonucunda unrezekektabl hastalığa sahip oldukları izlenmiştir(56). Karaciğer metastazlı olgularda metastazektomi sonrası uzun süreli sağkalım sonuçlarının elde edilmesi(57), son dönemlerde özellikle karaciğer metastazlarının rezektabilitesini artırmaya yönelik neoadjuvan yaklaşımlara ilgiyi artırmıştır. 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 (58,59). Preoperatif dönemde kemoterapi uygulaması, sınırda rezektabl hastalığı olan ya da hastalığı başlangıçta unrezektabl olan ancak kemoterapi ile rezektabilite potansiyeli olan vakalarda uygundur. Neoadjuvan kemoterapinin daha önce kemoterapi maruziyeti olmamış ya da ilk kemoterapisini 12 ay içinde almamış olan hastalarda daha faydalı olabileceği bildirilmektedir(58).

Başlangıçta unrezektabl olan kolorektal kanser karaciğer metastazlarında preoperatif kemoterapinin yerine ilişkin ilk değerlendirme bir retrospektif çalışmada Fransızlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu değerlendirmede rezeksiyon oranı %16 ve 5-yıllık sağkalım oranı da %40 olarak bildirilmiştir (60). Eski jenerasyon tedavilerle elde edilen sınırlı sonuçlar, irinotekan (61) ve oksaliplatin (62) gibi yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarla, bevasizumab (51) ve setuksimab (63) gibi hedefe yönelik ajanların eklenmesinden sonra belirgin iyileşme göstermiştir.

Kolorektal kanserlere bağlı unrezektabl karaciğer ve/veya akciğer metastazı varlığında neoadjuvan kemoterapi olarak FOLFOX, FOLFIRI ve CapeOX rejimlerinin tek başına veya bevacizumab, cetuximab ve panitumumab gibi hedefe yönelik ajanlarla kombinasyonları önerilmektedir(64).

Son dönemde yapılan prospektif bir çalışmada izole karaciğer metastazı olan 150 olgunun 116'sına doğrudan hepatik rezeksiyon uygulanırken, 34'üne oksaliplatin-temelli neoadjuvan kemoterapiyi takiben hepatik rezeksiyon uygulanmıştır. Üç yıllık hastaliksız sağkalım oranı neoadjuvan kemoterapi kolunda daha iyi bulunmuştur (%21 vs %50.5) (65). Pozzo ve arkadaşlarının çalışmasında, neoadjuvan irinotekan/5-FU/LV (FOLFIRI) rejimi ile başlangıçta unrezektabl karaciğer metastazları olan hastalarda %48 yanıt oranı ve %33 rezeksiyon oranı elde edilmiştir(58). Başlangıçta unrezektabl karaciğer metastazı olan 1104 hastanın bir diğer çalışmasında, 335 hasta primer hepatik rezeksiyona uygun iken 138 hasta, vakaların çoğunluğunda oksaliplatin içeren neoadjuvan tedaviyi takiben hepatik rezeksiyona uygun hale gelmiş ve 5 yıllık sağkalım % 33 olarak bildirilmiştir(66). Benzer bir çalışmada da Adam ve ark. (13) başlangıçta unrezektabl karaciğer metastazı olan 701 olguda neoadjuvan kemoterapi ile %13.5 oranında olgunun rezektabl hale geldiğini ve bu olgularda 5-yıllık sağkalımın %39 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Bir diğer prospektif çalışmada irinotekan/oksalipatin/5-FU/LV (FOLFOXIRI) rejimi ile %73 yanıt oranı ve %54 rezeksiyon oranı (R<sub>0</sub> rezeksiyon oranı %34.6) elde edilmiştir

(67). Bir faz II çalışma olan North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) çalışmasında unrezektabl karaciğer metastazı olan 44 hasta FOLFOX-4 ile tedavi edilmiş; 6 aylık bir ortalama kemoterapi sonrası hastaların 25'inde (% 60) tümör küçülmüş ve 17 hasta rezeksiyona verilmiştir(68). FOLFİRİ/Bevacizumab'ın metastatik kolorektal kanserinde başlangıç tedavisi olarak kullanımının etkinliğini inceleyen faz III çalışmasının sonuçları beklenmektedir. Bu çalışmalardan çıkan sonuç, preoperatif kemoterapi başlangıçta unrezektabl olan metastazların rezektabl hale gelmesinde, R<sub>0</sub> rezeksiyon oranının artırılmasında ve muhtemelen mikrometastatik hastalığın minimale indirilmesinde etkin görünmektedir. Ayrıca tümörün yanıtının değerlendirilmesi suretiyle postoperatif, adjuvan olarak uygulanacak kemoterapi için de yol gösterici olabilmektedir.

Unrezektabl karaciğer metastazı olan olgularda sistemik kemoterapiyle birlikte intrahepatik kemoterapi uygulamaları da araştırılmıştır. Birkaç çalışmada sağkalım avantajı gösterilmiş olsa da sistemik kemoterapiye regional kemoterapinin eklenmesinin sağkalıma anlamlı bir katkısının olmadığı belirtilmektedir (7). Hepatik arter yoluyla uygulanan FUDR'ya oksaliptin ve kapesitabin'in sistemik uygulamasının eklendiği NSABP C-09 çalışmasının sonuçları beklenmektedir.

Rezektabl karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli olgularda preoperatif kemoterapinin rolü tam olarak bilinmemektedir. Bu durumda olası sorunlardan biri, preoperatif kemoterapi sonrasında hastalıkta progresyon gelişme riskidir. Bu nedenle başlangıçta rezektabl olan vakalara preoperative kemoterapi uygulanacaksa bunun yaklaşık 3 aylık bir periyodu geçmemesi önerilmektedir. Diğer bir sorun, kemoterapi ilaçlarına bağlı karaciğerde gelişen hepatosteatoz tablosunun karaciğer rezervine olumsuz katkısıdır. Potansiyel olarak rezektabl karaciğer metastazlarının tedavisi ile ilgili önemli sorulardan biri de optimal kemoterapi rejiminin hangisi olduğu ve hangi yolla uygulanması gerektiğidir. Bevacizumab'a eklenen FOLFOX, FOLFİRİ veya CAPEOX rejimlerinden biri tercih edilebilir. Üçlü kombinasyon rejimleriyle daha yüksek yanıt oranları bildirilmesine karşın toksisitesi de yüksek olmaktadır (7, 69). Ancak yakın dönemde üçlü rejim (FOLFOXIRI) ile ikili rejimi (FOLFİRİ) karşılaştıran randomize bir çalışmada yanıt oranı (%66 vs %41, p=0.0002) ve R<sub>0</sub> rezeksiyon oranı (%15 vs %6) üçlü rejim lehine daha yüksek bulunmuş ve üçlü rejim kolunda gözlenen daha yüksek toksisite profilinin tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (62).

Metakron kolorektal kanser metastazlarında, hastanın klinik öyküsünün (başlangıç evresi, primer tümöre uygulanan cerrahi, adjuvant kemoterapi alıp almadığı, alınan kemoterapi ve kür sayısı) irdelenmesi uygulanacak olan tedavi şeklinin belirlenmesinde ana noktalardan birisidir. Metakron metastazın tespiti anında rezektabl olan olgularda, ekstrahepatik metastazların varlığını

taramak için PET-CT (70) önerilmektedir;ekstrahepatik metastaz saptanmaz ise cerrahi rezeksiyonu takiben adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Unrezektabl olgularda ise hastanın daha once almış olduğu kemoterapi rejimi ve buna bağlı toksisite gelişen tabloları, hastanın performansı, komorbid hastalıkları ve karaciğer-böbrek fonksiyonlarının durumuna göre tedavi belirlenir. Uygulanacak olan tedavi yine en az 3-4 aylık bir süre boyunca FOLFOX, FOLFİRİ rejimlerinin hedefe yönelik tedavilerle kombinasyonunu içermektedir. Bu tedavi sonrası rezektabl hale gelen hastalara cerrahi rezeksiyon uygulanırken, postoperatif dönemde aynı veya farklı rejimlerle adjuvan kemoterapi önerilmektedir(31,71,72). Rezektabilitenin sağlanamadığı hastalara uygulanacak tedaviler konusunda ise tam bir netlik yoktur, hastaya göre tedavi planı önerilmektedir.

#### **b) Hepatik rezeksiyon sonrası (postoperatif) kemoterapi:**

Yalnız hepatik rezeksiyon uygulanan hastalarda daha yüksek rekürrens oranlarının gözlenmesi, bu hastalardaki adjuvan tedavi uygulamasının rasyonelini oluşturmaktadır (73). Hepatik rezeksiyon uygulanan olgularda 5-yıllık sağkalım oranları %25-44 arasında değişmesine karşın bu olguların %50'sinde yine karaciğerde nüksler meydana gelmektedir (59). Adjuvan tedavi sistemik, intra-arteriyel veya her iki yoldan birlikte uygulanabilmektedir. Ancak hepatik arter infüzyonu (HAI)'nun sistemik uygulamaya üstün olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. FFCD adjuvan çalışmasında 167 olgu cerrahiye takiben adjuvan 5-FU/LV ya da gözlem koluna randomize edilmiştir. Hem 5-yıllık hastaliksız sağkalım hem de 5-yıllık genel sağkalım bakımından adjuvan kemoterapi uygulanan kol daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %33 vs %24 ve %51 vs %44) (74). Hepatik rezeksiyon uygulanan kolorektal kanserli olguların büyük bir kısmında subklinik mikroskopik hastalık olması ve unrezektabl olgularda yeni jenerasyon kemoterapötik ajanların sağkalımı uzattığının bilinmesi nedeniyle bugün için hepatik rezeksiyon sonrası yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarını içeren 5-FU temelli kombinasyon rejimlerinden 4-6 ay kadar kullanılması önerilmektedir (75).

#### **2.) Karaciğer Rezeksiyonu:**

Karaciğer ve akciğer metastazları, kolorektal kanserlerde non-nodal sistemik hastalık vakalarının çoğunluğundan sorumludurlar. Karaciğer, oldukça büyük boyutu, yüksek kan akımı varlığı, hepatik arter ve portal venden çift taraflı kanlanma özelliğinin olması ve kupffer hücrelerinin filtrasyon yeteneği gibi özellikleri nedeniyle tüm kanser türleri için olduğu gibi kolorektal kanserler için de en sık metastaz bölgesidir; primer tümörün rezeksiyonundan sonra ortaya çıkan rekürrenslerin %50'sinin karaciğerde sınırlı olduğu bildirilmektedir (52).

Karaciğer metastazı primer tümörün lokalizasyon ve venöz drenajına bağlıdır. 2 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 sözkonusudur ve çoğu izole metastazdır, ancak multipl de olabilirler(76).

Karaciğerdeki metastatik tümör odağı veya odaklarının çıkarılması, sonuçları bakımından özellikle kolorektal kanserlerde yüzgüldürücüdür; %37-50 oranında 5-yıllık sağkalım oranları sağlamaktadır (77).

İlk karaciğer rezeksiyonu, 1888'de Langenbuch tarafından yapılmıştır. Son 20-25 yılda cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, peri ve postoperatif hazırlık ve bakım imkan ve tekniklerinin gelişmesine paralel olarak morbidite ve mortalite oranları azalmıştır. Karaciğer rezeksiyonu ile ilgili tecrübelerin artmasına rağmen halihazırda endikasyon ve kontrendikasyonlar değişkenlik taşımaktadır. En kesin kontrendikasyon, inoperabl ekstrahepatik organ metastazının olmasıdır. Rezeksiyon ile küratif sonuç sağlanabilecek ise her metastazda uygulanabilir. Çöliak ve portal lenf nodlarında metastaz varlığı relatif kontrendikasyonlar kapsamındadır(76). Yeterli karaciğer rezervinin olmadığı, sayı ve lokalizasyon açısından rezektabl olmayan yaygın metastazlarda palyatif tedavi seçenekleri denenmelidir. Yapılan cerrahi girişim şekli, tümörün histolojik yapısı, bilober tutulum, kolondaki tümörün lokalizasyonu sonucu etkilememektedir. Prognoz ile hastanın cinsiyeti, tümörün lokalizasyonu, tümörün tek ya da iki lobu tutması arasında ilişki bulunmazken, metakron metastazlı, lezyon sayısı 4'den az olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir(10). CEA'nın rekürrensiz sağkalımla güçlü bir ilişkisi vardır. 1 cm'lik tümör negatif sınıır, sağkalım üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Cerrahi olarak çıkarılamayacak ekstrahepatik yayılımı olmayan hastaların tüm tümör depozitleri, tümör negatif sınıır olacak şekilde rezeke edilip, karaciğer yetmezliğini önlemek için yeterli karaciğer parankimi bırakılmalıdır(77). Cerrahide standart karaciğer rezeksiyon tipleri kullanılmaktadır, Karaciğer rezeksiyon tipinin seçimi, metastazın çapına, sayısına, lokalizasyonuna, vasküler ve biliyer pedinkülle ilişkisine ve geride kalacak normal parankimin volümüne bağlıdır(11). Karaciğer rezeksiyonu sonrasında karaciğer hücre sayısında azalma, otoregülatif olayları karaciğer rejenerasyonu yönünde aktive eder. Parsiyel hepatektominin 2. saatinde bile hepatositlerde bir protoonkogen ekspresyonu başlar; böylece G0 fazından G1 fazına geçiş olur ve hepatositlerde DNA sentezi başlar. 18-30 saat sonra mitotik bölünmeyle daha önce tamamen farklılaşmış hepatosit sayısı artar. İnsülin, noradrenalin, epidermal büyüme faktörü (EGF), hepatosit büyüme faktörleri (HGF) gibi birtakım büyüme

faktörleri, karaciğer rejenerasyonunu sağlarlar. Bu faktörlerin karaciğer rejenerasyonuna olan modülatör etkisi, proliferasyon göstermeyen tümör hücrelerini de aktive etmekte ve prognozu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Kolorektal karaciğer metastazlarında karaciğer rezeksiyonu sonrası prognozun iyi olmadığı durumlar şunlardır(76);

- 1.) Primer tümörün evresi (Dukes C)
- 2.) Metastatik lezyon sayısının 4 veya daha fazla olması
- 3.) Tümörün karaciğerin % 25'inden fazlasını kaplaması
- 4.) Primer tümörün rezeksiyonundan sonra 1 yıldan az süre geçmesi
- 5.) Tümörün rezeksiyonunda emniyet sınırının 1 cm veya altında olması

#### **Akciğer metastazlarında rezeksiyon:**

Primer kolorektal kansere yönelik cerrahi tedavi sonrası hastaların yaklaşık %8-10'nunda akciğer metastazları gelişmektedir. Karaciğer metastazlarında hepatik rezeksiyon ile başarılı sonuçlar elde edilmesi akciğer metastazlarının rezeksiyonuna yönelik çalışmalara hız kazandırmıştır. (78). Bugün için soliter akciğer metastazlarının rezeksiyonu genel olarak kabul görmüş bir yaklaşım iken, multipl metastazlara yaklaşım ve tekrarlayan rezeksiyonların rolü hepatik metastazlar kadar tam olarak netleşmiş değildir. Thomford kriterlerine göre bilateral akciğer metastazı veya ekstratorasik metastaz varlığı akciğer metastaz cerrahisi için kontrendikasyonu oluşturmaktadır(79). Metastazların yerleşimi ve ortaya çıkış zamanı başta olmak üzere bir çok faktör sağkalım sonuçlarını etkilemekle birlikte genel olarak akciğer metastazlarına yönelik cerrahi sonrası 5-yıllık sağkalım oranı %24-62 arasında bildirilmektedir. (80,81).

#### **2.) Lokal Ablatif Tedaviler:**

Kolorektal kanserlere bağlı karaciğer metastazlarının büyük çoğunluğu tanı anında- metastatik lezyonların sayısı, büyüklüğü, vasküler ve bilier yapılara olan yakın komşuluğu, kalan fonksiyonel karaciğer parankiminin yetersizliği ve ciddi tıbbi ko-morbid durumların varlığı gibi nedenlerle- cerrahi olarak rezektabl değildir. Vakaların yaklaşık olarak % 10-20'si hepatik rezeksiyon için uygundur. Bu nedenle direk intratümöral alkol ya da asetik asit veya hipertermik (radyofrekans dalgaları ya da mikro dalgalar kullanılarak) ablasyon ya da krioterapi uygulanarak tümörün yok edilmesi esasına dayanan lokal tümör ablasyon tedavileri geliştirilmiştir. Bu lokoregional tedavilerin klinik yararını tespit edebilmek, bu tedavilerle ilgili bir konsensus olmaması nedeniyle oldukça zordur(82).

Alkol enjeksiyonunun kolorektal kanserlerin karaciğer metastazları için uygun bir tedavi olmadığı bildirilmekte iken, perkütan asetik asit enjeksiyonu ile ilgili yeterli çalışma yoktur(83).

Hipertermik koagülasyon nekrozu, mikro dalgalar veya radyofrekans dalgalar kullanılarak yapılabilmektedir. Mikrodalga hipertermi yöntemi, küçük hepatosellüler kanserlerin tedavisinde sık kullanılan bir teknik iken kolorektal kanser karaciğer metastazlarında yeni uygulanmaya başlamıştır(85). Bu tedavi tekniği ile, az hasta popülasyonlu bir çalışmada cerrahi rezeksiyona eşit sağkalım oranları saptanmıştır. Radyofrekans dalgaları, 1920'lerin sonundan beri tedavi amacıyla kullanılmaktadır; Rossi ve McGahan'ın ilk bildirimlerinden bu yana lokal tümör tedavisinde popülerliği giderek artmaktadır. Radyofrekans ablasyon (RFA), BT veya USG eşliğinde perkütan olarak yapılabildiği gibi multipl, bilobar lezyonları olan vakalarda operasyon koşullarında, cerrahi rezeksiyona ek olarak da uygulanabilmektedir. Lezyon içine, yerleştirilen elektrodlar yoluyla radyofrekans dalgaları gönderilmekte ve koagülasyon nekrozu oluşturulmaktadır. Lezyonların büyük damarlara yakın lokalizasyonda bulunması, hızlı kan akımının etkisiyle ısıyı azaltması sonucunda lezyonu bu teknikle yetersiz olarak tedavi etmemize neden olabilir. 3 veya daha az sayıda, 5 cm ve daha küçük boyutlu ve büyük damarlara yakın yerleşmemiş olan lezyonlar RFA tekniği ile en iyi sonuçların alındığı tümör özellikleridir. RFA sonrası çekilen kontrastlı BT incelemesinde, tedavi edilen alanlar parankimal kontrast tutulumundan yoksun hipodens alanlar olarak izlenmektedir. Çerçeve tarzında ya da nodüler kontrastlanma ile lezyon çapındaki belirgin artış rekürrens belirteçleridir. RFA sonrası lokal rekürrens oranı % 0-39 arasında değişmekle birlikte ortalama % 10'dan daha az olarak bildirilmektedir. RFA sonrası ortalama sağkalım 29 ay olarak bildirilmektedir. Preoperatif CEA düzeyleri < 200 ng/ml altında olan, 3 cm'den küçük tümör boyutu varlığında ve 3'den fazla lezyonu olmayanlarda ortalama sağkalım daha iyi olarak saptanırken, ekstrahepatik hastalık varlığının anlamlı bir etkisi yoktur. RFA, relatif olarak iyi tolere edilebilen bir tekniktir; genel mortalite % 0.3 olarak bildirilmektedir. Radyofrekans dalgaların oluşturduğu termal hasar sonucu kolon perforasyonu, tümör rüptürü nedeniyle hemoraji, peritonit, sepsis şok, karaciğer yetmezliği, portal ven trombozu gibi fatal seyirli komplikasyonlar yanısıra karaciğer apsesi, plevral efüzyon, cilt yanıkları, pnömotoraks, subkapsüler hematoma gibi ciddi ama ölümcül olmayan komplikasyonlar da bildirilmiştir(84,85).

Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarının tedavisinde kriyoterapi kullanımı ile ilgili bildirimler küçük hasta gruplarını içermektedir. Bunun nedenleri, yeni tekniklerin gündeme gelmesi nedeniyle kullanımının az olması ve çoğu merkezde işlem sırasında laparotomiye ihtiyaç duyulmasıdır. Kriyoterapi genellikle 5 cm'den küçük lezyonların tedavisinde tercih edilir. 2 yıllık ortalama sağkalım oranı % 12 ile % 72 arasında değişmektedir(86).

### 3.) Hepatik Arter İnfüzyonu Yoluyla Kemoterapi Uygulaması:

Hepatik arter yoluyla bölgesel kemoterapi uygulaması ilk olarak 1963'de Watkins tarafından ortaya atılmıştır. 1970'li yıllarda port-kateter sistemi uygulamaya konulmuştur. Karaciğer kanlanımının 2/3'ü portal yoldan olmasına rağmen, karaciğer metastazları belli bir boyuttan sonra arter yoluyla beslenirler. Portal ven yoluyla gelen tümör hücreleri başlangıçta mikrometastazlar halinde portal venöz damarlarla beslenirler. Çapı 3 cm'i geçen tümör hücre grupları hepatic arterden beslenmeye başlarlar; bu durumda büyüme hızlanır ve makrometastaz halini alır. Tümör metastazının merkezi ve ve merkeze yakın alanları arterden, periferik bölgeler portal venöz damarlardan beslenirler. Merkezi bölge periferik alanlara göre damardan fakirdir, arter kaynağı tek ve en önemli beslenme yoludur(76). Karaciğer tümörlerinde hepatic arter infüzyonu yoluyla kemoterapi uygulaması (HAİK), kolorektal kanser metastazlarının normal karaciğer parankiminden farklı olarak çoğunlukla hepatic arter yoluyla kanlanması esasına dayanmaktadır (87). Böylece karaciğer parankimi korunarak yüksek konsantrasyonda kemoterapötik ilacın tümöre ulaşması sağlanmaktadır. Ayrıca karaciğer pek çok kemoterapötik ilacı metabolize etmekte böylece ilaca sistemik maruziyet ve toksisite az olmaktadır. HAİK için en yaygın kullanılan kemoterapötik ajanlar fluorodeoksiuridin (FUDR) ve 5-FU olup, randomize çalışmalarda sistemik uygulamaya göre daha yüksek yanıt oranları sağlamıştır (sırasıyla %41 vs %14) (88-91). Ancak yedi çalışmanın meta-analizinde HIAK'nin sağkalım avantajı sağlamadığı, hepatatoksitesinin de bir handikap olduğu belirtilmiştir (92). Yakın dönemde gerçekleştirilen bir randomize çalışmada da 5-FU/LV'nin sistemik uygulamasıyla HAİK şeklinde uygulaması arasında yanıt oranı, PSK ve GSK bakımından fark olmadığı, HAİK uygulanan grupta yaşam kalitesinin daha kötü olduğu bildirilmiştir (93). Bu sonuçların ışığı altında HAİK'nun kolorektal kanser metastazlarının tedavisinde standard tedavide yeri bulunmayıp, klinik çalışmalar kapsamında kullanılması önerilmektedir (7,76).

Hepatic arter infüzyonu yoluyla kemoterapi şu koşullarda uygulanabilir;

1. Metastatik tümör, nonrezektabl olmalıdır.
2. Ekstrahepatik metastaz bulunmamalıdır.
3. Karaciğerdeki kitlenin büyüklüğü, karaciğerin % 50'sinden fazla olmamalıdır.
4. Hastanın performans durumu % 60'ın üzerinde olmalıdır.
5. Karaciğer fonksiyonları kompanse durumda olmalıdır; massif asit, ensefalopati, yüksek bilirubin seviyeleri, hipoalbuminemi, V.porta trombozu ve trombositopeni olmamalıdır.
6. Karaciğerin arter anatomisi kateter uygulamasına uygun olmalıdır; mümkünse tek A. Hepatika propria olmalıdır.
7. Yaşam beklentisi kısa olmamalıdır.



Postoperatif adjuvan 5-FU/LV kemoterapinin HAİK şeklinde uygulamasının yalnız cerrahiye oranla anlamlı bir üstünlüğünün olmadığı bildirilmiştir (93). Bugün için hepatik rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulaması standard iken, adjuvan sistemik tedaviye HIAK gibi regional uygulamaların eklenmesinin yararı net değildir. Halen devam etmekte olan NSABP-C09 çalışmasında hepatik rezeksiyon uygulanmış olgularda kapesitabin ve oksaliptatin kombinasyonu ile bu kombinasyona HAİK olarak FUDR eklenmesinin etkinliği araştırılmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları modern sistemik kemoterapi ile birlikte HAI uygulamasının rolünü daha iyi ortaya koyacaktır.

## **D) GEREÇ VE YÖNTEMLER:**

Ocak 1996-Eylül 2007 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde kolorektal kanser nedeniyle takip ve tedavi edilmekte olup karaciğer ve/veya akciğer metastazı nedeniyle rezeksiyon uygulanmış olan hastalar değerlendirmeye alındı. Hastalara ait hastane dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek verilere ulaşıldı. Hasta kayıtlarından demografik verilerin yanı sıra patoloji, laboratuvar ve radyolojik tetkikler, primer tümöre ve metastaza yönelik uygulanan cerrahi tedavilerle kemoterapi rejimlerine ait bilgiler elde edildi. Hastaların evrelemesi Tümör (T), Nod (N), Metastaz (M) [TNM] evreleme sistemine göre yapıldı. Senkron metastaz; primer kolorektal tümörün tanısının konulduğu anda eş zamanlı karaciğer ve/veya akciğer metastazlarının varlığı olarak tanımlanırken, metakron metastaz; tanı anında saptanamamış ancak takip eden dönemde akciğer ve/veya karaciğer metastazlarının ortaya çıkması olarak tanımlandı. Adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda tedavinin etkinliği hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) parametreleri ile değerlendirildi. Hastalıksız sağkalım olarak tanı tarihinden nükse kadar geçen süre alınırken, genel sağkalım olarak tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre alındı. Metakron metastazı olan hastalar için hastalıksız sağkalım, ilk metastazın rezeksiyon tarihinden herhangi ikinci bir metastazın ortaya çıkışına kadar geçen süre olarak belirlendi. Metastatik hastalık nedeniyle palyatif kemoterapi alan hastalarda tedavinin etkinliği Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan yanıt değerlendirme kriterlerine göre belirlendi. Benzer şekilde kemoterapi toksisite de DSÖ toksisite derecelendirme kriterlerine göre değerlendirildi.

### **Sağkalım Analizleri ve İstatistikler:**

Elde edilen tüm veriler Excell 2000 for Windows programına kaydedildi. İstatiksel değerlendirme ve analiz için SPSS 13.0 for Windows programından yararlanıldı. İki grup ortalamasını karşılaştırmak amacıyla grup sayısı 30 ve üzerinde olduğu durumda *t* testi, grup sayısı 30'un altında olduğunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel analizler için Ki Kare testi uygulandı.

Çoklu analizde lojistik regresyon analizi yapıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier testi uygulandı ve karşılaştırmalar için log rank analizi yapıldı. Sağkalım analizleri için başlangıç olarak hastaların operasyon tarihleri alındı. İstatiksel anlamlılık için p değerinin 0.05 den küçük olması gözetildi.

## **E) SONUÇLAR:**

### **Hasta özellikleri:**

Kolorektal kansere bağlı karaciğer ve/veya akciğer metastazı nedeniyle hepatik ve/veya akciğer rezeksiyonu uygulanmış olan 70 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların 44 (%63)'ü erkek, 26 (%37)'sı kadın olup, median yaş 59 (range 35-80) idi. Hastaların 44 (%63)'ünde primer tümör kolon yerleşimli iken, 26 (%37)'sında ise rektumda yerleşmişti. Hastaların 65 (%93)'inde metastaz yeri yalnız karaciğer iken, 2 (%3)'sinde yalnız akciğer, 3 (%4)'ünde ise karaciğere ilaveten akciğer metastazı da bulunmaktaydı. Otuz dokuz (%56) hastada metastaz senkron olarak gelişirken, 31 (%44) hasta daha önce erken evre hastalığa sahip olup, takiplerinde metakron olarak metastaz gelişmişti. Senkron metastaz gelişen 39 hastanın 37 (%95)'sinde metastaz yeri yalnız karaciğer iken, bir (%2.5) hastada akciğer, bir (%2.5) hastada ise hem akciğer hem de karaciğer yerleşimliydi. Metakron metastaz gelişen 31 hastanın 28 (%90)'inde metastaz yeri karaciğer, 2 (%6.5)'sinde karaciğer ve akciğer, 1 (%3.5) hastada ise akciğer yerleşimliydi. Hastalara ait demografik bilgiler ile klinikopatolojik bilgiler **Tablo 1**'de sunulmuştur.

### **Primer kolorektal kansere ait özellikler:**

Yalnız karaciğer metastazı olan 65 hastanın 22 (%34)'sinde primer tümör yerleşimi rektum iken, 43 (%66)'ünde kolon yerleşimliydi. Sadece akciğer metastazı gelişen 2 (%100) hastada tümör rektum yerleşimliydi. Hem akciğer hem de karaciğerde metastaz saptanan 3 hastanın ise 2 (%67)'sinde tümör yerleşimi rektum iken bir (%33) tanesinde ise kolon yerleşimliydi.

Metakron olarak yalnız karaciğer metastazı gelişen 28 hastanın 17 (%61)'sinde primer hastalık kolon yerleşimli olup, bu hastaların 16 (%94)'sı cerrahi tedaviyi takiben adjuvan kemoterapi almışlardı. Kalan 11 (%39) hastada ise primer hastalık yerleşimi rektum olup, 6 (%55)'sında adjuvan kemoterapi (6 hastanın birine adjuvan kemoradyoterapi uygulanmış), 5 (%45) 'inde ise herhangi bir adjuvan tedavi uygulanmamıştı. Adjuvan kemoterapi uygulanmamış olan bu 5 hastanın 4'ü neoadjuvan kemoradyoterapi almıştı. Metakron olarak karaciğer metastazı gelişen hastalarda primer kolorektal kanser tanısından metakron karaciğer metastazı

**Tablo 1. Hastalara ait demografik ve klinikopatolojik bulgular**

<b>ÖZELLİKLER</b>	<b>HASTA SAYISI</b>	<b>%</b>
<b>Hasta sayısı</b>	70	100
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	44	63
Kadın	26	37
<b>Performans Durumu (WHO)</b>		
0	61	87
1	7	10
2	2	3
<b>Primer tümör tanısı</b>		
Kolon Ca	44	63
Rektum Ca	26	37
<b>Kolon Ca'da Tm Lokalizasyonu</b>		
Sağ kolon	11	25
Transvers kolon	3	7
Sol kolon	6	14
Sigmoid kolon	24	54
<b>Rektum Ca'da Tm Lokalizasyonu</b>		
Proksimal rectum	9	35
Orta rectum	9	35
Distal rectum	8	30
<b>Patoloji</b>		
Adenokarsinom	68	98
Taşlı yüzük hücreli ca	1	1
Neuroendokrin diferansiyasyon gösteren adeno ca	1	1
<b>Tümörün Diferansiyasyon Derecesi</b>		
Kötü derecede diferansiye	19	27
Orta derecede diferansiye	35	50
İyi derecede diferansiye	16	23
<b>Primer tümör evresi (TNM)</b>		
1	0	0
2	12	17
3	17	24
4	41	59
<b>Metastaz Şekli</b>		
Senkron	39	56
Metakron	31	44
<b>Metastaz Yeri</b>		
Karaciğer	65	93
Akciğer	2	3
Karaciğer + Akciğer	3	4
<b>Karaciğer Metastazı Rezektabilite Durumu</b>		
Rezektabl	26	37
Unrezektabl	44	63

gelişmesine kadar geçen median süre 60 ay (range 8-192 ay) idi. Primer tümörü nedeniyle neoadjuvan ve adjuvan tedavi almış olan hastaların dağılımı **Tablo 2'**de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Primer tümör nedeniyle neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastaların dağılımı**

Tanı	Neoadjuvan KRT		Toplam	Adjuvan KT		Toplam
	Alanlar	Almayanlar		Alanlar	Almayanlar	
Kolon Ca	2	42	44	16	28	44
Rektum Ca	7	19	26	10	16	26

#### **Metastazların özellikleri:**

Yalnız karaciğer metastazı izlenen toplam 65 hastanın 34 (%52)'ünde metastazlar yalnız sağ lobda, 16 (%25)'sında yalnız sol lobda yerleşim gösterirken 15 (%23)'inde ise her iki lobda yerleşmişti. Hem akciğer hem de karaciğer metastazı gelişmiş olan 3 hastada karaciğer metastazları tek lobda akciğer metastazları da bir akciğerde yerleşmişti. İki hastada ise metastaz yeri yalnız akciğer olup, bu metastazların biri tek akciğerde yerleşim gösteren soliter metastaz iken diğeri her iki akciğerde yerleşmişti.

Toplam 70 hastanın 44 (%63)'sinde karaciğer metastazları başlangıçta unrezektabl iken, 26 (%37)'sında ise rezektabl idi. Metastazların yerleşim ve dağılım özellikleri **Tablo 3'**de gösterilmiştir. Toplam 70 hastanın 39 (%56)'unda senkron karaciğer metastazı saptanmış olup, bunların tümünde primer tümöre yönelik cerrahi tedavileri uygulanmıştı. Bu hastalardan 15 (%38)'inde eşzamanlı hepatik rezeksiyon da uygulanırken, 22 (%32) hastada neoadjuvan kemoterapiyi takiben hepatik rezeksiyon uygulandı. Otuz bir hastada ise karaciğer metastazları metakron olarak gelişmişti. Bunlardan 20 (%65) hastaya doğrudan hepatik rezeksiyon uygulanırken, 11 (% 35) hastaya ise neoadjuvan kemoterapi sonrası rezeksiyon uygulanmıştı.

**Tablo 3. Metastazların yerleşim ve dağılım özellikleri**

Metastaz Yeri	Sayı	%
<b>Karaciğer</b>	65	93
<i>Yerleşim</i>		
Sağ lob	34	52
Sol lob	16	25
İki lob	15	23
<i>Soliter vs Multipl</i>		
Soliter	37	57
Multipl	28	43
<b>Akciğer</b>	2	3
<i>Yerleşim</i>		
Tek akciğer yerleşimli	1	50
İki akciğer yerleşimli	1	50
<i>Soliter vs Multipl</i>		
Soliter	1	50
Multipl	1	50
<b>Karaciğer + Akciğer</b>	3	4

**Hepatik rezeksiyon öncesi (neoadjuvan) tedaviler:**

Toplam 33 (%47) hastada hepatic rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi uygulanmıştı. Neoadjuvan olarak en sık uygulanan kemoterapi rejimleri De Gramont+Irinotekan (FOLFIRI) ve 5-FU/Lökovorin+Oksaliptin (FOLFOX-7) rejimleri olup, toplam 33 hastanın birinde (%3) tam yanıt, 20'sinde (%61) kısmi yanıt elde edilirken, 7 hastada (%21) stabil yanıt ve 5 hastada da (%15) progresyon izlenmişti. Median kür sayısı 6 olup, en sık izlenen derece 3/4 toksisite diyare (%6) ve bulantı-kusma (%3) idi. Neoadjuvan olarak uygulanan kemoterapi rejimlerinin dağılımı ile elde edilen yanıt oranları ve toksisite sonuçları **Tablo 4**'te, R0 rezeksiyon oranları **Tablo 5**'de gösterilmiştir.

**Tablo 4. Metastaza yönelik rezeksiyon öncesi uygulanan neoadjuvan kemoterapi rejimleri, yanıt oranları ve toksisite sonuçları**

Kemoterapi Rejimi	Hasta Sayısı n	Median kür sayısı	Yanıt Oranı n (%)		Stabil Hastalık n (%)	Progresyon n (%)	Grade <sup>3/4</sup> Toksikite (%)
			Tam Y.	Kısmi Y.			
Mayo	1	6	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0
De Gramont	2	6	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0
Irinotekan	1	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(100)	0
FOLFIRI	9	7	1 (11)	8 (89)	0 (0)	0 (0)	Diyare (12.5)
FOLFOX-4	3	6	0 (0)	2 (67)	1 (33)	0 (0)	0
FOLFOX-6	2	6	0 (0)	1(50)	1 (50)	0 (0)	0
FOLFOX-7	8	6	0 (0)	5 (62.5)	2 (25)	1 (12.5)	Emesis (12.5)
Irinotekan+ Cetuximab	1	12	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	Diyare (100)
FOLFIRI+ Bevacizumab	2	6	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0
Kapesitabin	1	11	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0
Oksaliplatin+ Kapesitabin	1	6	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0
FOLFOX-7/ FOLFIRI	2	12	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0



**Tablo 5. Metastaza yönelik rezeksiyon öncesi uygulanan neoadjuvan kemoterapi rejimleri ve R0/R1/R2 rezeksiyon oranları**

<b>Neoadjuvan Kemoterapi Rejimi</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>R0 Rezeksiyon Oranı n (%)</b>	<b>R1 Rezeksiyon Oranı n (%)</b>	<b>R2 Rezeksiyon Oranı n (%)</b>
<b>Mayo</b>	1	<b>1 (%100)</b>	0	0
<b>De Gramont</b>	2	<b>1 (%50)</b>	1 (%50)	0
<b>Irinotekan</b>	1	<b>1 (%100)</b>	0	0
<b>FOLFIRI</b>	9	<b>8 (%89)</b>	1(%11)	0
<b>FOLFOX-4</b>	3	<b>2 (%67)</b>	1(%33)	0
<b>FOLFOX-6</b>	2	<b>2 (%100)</b>	0	0
<b>FOLFOX-7</b>	8	<b>7 (%88)</b>	0	1 (%12)
<b>Irinotekan+ Cetuximab</b>	1	<b>1 (%100)</b>	0	0
<b>FOLFIRI+ Bevacizumab</b>	2	<b>1 (%50)</b>	1 (%50)	0
<b>Kapesitabin</b>	1	<b>0</b>	1 (%100)	0
<b>Oksaliptatin+ Kapesitabin</b>	1	<b>1 (%100)</b>	0	0
<b>FOLFOX-7/ FOLFIRI</b>	2	<b>1 (%50)</b>	1 (%50)	0

**Hepatik rezeksiyona ait sonuçlar:**

Hepatik rezeksiyon olarak en sık uygulanan cerrahi tedavi tipi hepatektomi (23 hasta) (% 33) olup, bunların 16 (%69.5)'sı sağ hepatektomi, 7 (%30.5)'sı ise sol hepatektomi idi. İkinci sıklıkta uygulanan hepatic rezeksiyon şekli ise segmentektomi (22 hasta) (% 31.4) idi (**Tablo 6**).

**Tablo 6. Hepatik rezeksiyon tipi ve özellikleri**

<b>Cerrahi Tipi</b>	<b>R0</b>	<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>Toplam</b>
Hepatektomi	21	2	0	23
Sağ	15	1	0	16
Sol	6	1	0	7
Segmentektomi	18	4	0	22
Tümörektomi	7	0	0	7
Wedge rezeksiyon	3	1	2	6
Enüklüasyon	3	1	0	4
Hepatektomi+Enükleasyon	2	1	0	3
Wedge rezeksiyon+Hepatektomi	2	1	0	3
Segmentektomi+Hepatektomi	1	0	0	1
Segmentektomi+Tümörektomi	0	0	1	2
<b>Toplam</b>	<b>57</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>70</b>

Hastaların 57'sinde (% 80) R0 rezeksiyon elde edilirken, kalan hastaların 10'unda (% 14) R1 ve 3'ünde de (%6) R2 rezeksiyon uygulanmıştı. On iki (% 17.1) hastada karaciğer metastazında nüks gelişmesi nedeniyle ikinci hepatektomi yapıldı. Perioperatif mortalite izlenmedi. Hepatik rezeksiyon tipi ve özelliklerine ilişkin bilgiler **Tablo 6**'te sunulmuştur.

#### **Hepatik rezeksiyon sonrası (adjuvan) tedaviler:**

Toplam 58 (%80) hastada hepatic rezeksiyonu takiben adjuvan kemoterapi uygulandı. En sık uygulanan kemoterapi rejimleri FOLFIRI (19 hasta, %33), FOLFOX-4 (6 hasta, %10) ve FOLFIRI+Bevacizumab (6 hasta, %10) olup, sırasıyla median 8, 8 ve 9 kür uygulanmıştır. En sık izlenen derece  $\frac{3}{4}$  toksisite diyare (%17) ve hematolojik toksisite (%34) idi. Adjuvan olarak uygulanan kemoterapi rejimlerinin dağılımı **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Metastaza yönelik rezeksiyon sonrası uygulanan adjuvan kemoterapi rejimleri**

<b>Kemoterapi Rejimi</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Median kür sayısı</b>
<b>FOLFIRI</b>	19	8
<b>FOLFOX-4</b>	6	8
<b>FOLFIRI+Bevacizumab</b>	6	9
<b>Haftalık Irinotekan</b>	5	5
<b>FOLFOX-7</b>	3	6
<b>DeGramont</b>	3	9
<b>Kapesitabin+Irinotekan</b>	2	7
<b>De Gramont+Mitomisin C</b>	2	6
<b>Raltitrexed</b>	2	6
<b>FOLFOX-6</b>	1	2
<b>Irinotekan+Raltitrexed</b>	1	3
<b>Cisplatin+Etoposid</b>	1	6
<b>Mayo</b>	1	6
<b>Kapesitabin</b>	1	7
<b>Raltitrexed+Oksaliplatin</b>	1	1
<b>FOLFOX-7+FOLFIRI</b>	1	6
<b>XELIRI</b>	1	6
<b>Oksaliplatin+Kapesitabin/ Irinotekan+Kapesitabin</b>	1	10
<b>Cetuximab</b>	1	6
<b>TOPLAM</b>	58	

### Hepatik rezeksiyon sonrası rekürrens paterni:

Hepatik rezeksiyon sonrası rekürrens gelişen hastalar üç grupta toplandı: 1- Hiç rekürrens gelişmeyenler, 2- Altı aydan önce rekürrens gelişenler ve 3- Altı aydan sonra rekürrens gelişenler. Buna göre hastaların 29'unda (% 41) hiç rekürrens gözlenmezken, 16' sında (%23) 6 aydan önce ve 25 (% 36)'inde de 6 aydan sonra rekürrens gelişti. Rekürrenslerin dağılımı ve özellikleri **Tablo 8'**de gösterilmiştir.

**Tablo 8. Rekürrens dağılımı ve özellikleri**

	Hasta Sayısı n, (%)	Rekürrens Yeri
Rekürrens gelişmeyenler	29	---
6 aydan önce rekürrens gelişenler	16	Karaciğer ..... 8 Akciğer ..... 4 Karaciğer+Akciğer.....2 Diğer..... 2
6 aydan sonra rekürrens gelişenler	25	Karaciğer.....9 Akciğer..... 6 Karaciğer+Akciğer..... 2 Akciğer+Periton ..... 4 Diğer..... 4

### Sağkalım sonuçları:

Tüm grubun metastazektomi sonrası median takip süresi 38.6 ay idi. Tüm grupta rezeksiyon sonrası median hastaliksız sağkalım süresi 12 ay iken, 1, 3 ve 5- yıllık HSK oranları sırasıyla %59, %23 ve %20 idi (**Şekil 2**) (**Tablo 9**). Tüm grubun rezeksiyon sonrası median genel sağkalım süresi 28 ay olup, 1, 3 ve 5. yıllık GSK oranları ise %94, %65 ve %39 idi (**Şekil 3**) (**Tablo 9**). Altı aydan daha önce rekürrens gösteren hastalarda sağkalım daha kötüydü. Senkron metastaz tespit edilen hastaların

%76.9'u hayatta iken %23.1'i ölmüştü. Metakron metastaz tespit edilen hastaların ise %71'i hayatta, %29'u ölmüştü. Senkron metastaz gelişen hastaların sağkalım oranları metakron metastazı olanlara göre daha kötü olmakla birlikte, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla median HSK: 19 ay vs 25 ay ve median GSK: 44 ay vs 59 ay) (**Şekil 4**) (**Şekil 5**)

Neoadjuvan KT'ye yanıt elde edilenlerde metastazektomi sonrası median HSK süresi 12 ay iken, yanıt elde edilmeyenlerde bu süre 8 ay idi (**Şekil 6**). Rezeksiyon tipi HSK üzerine etkili olup, R0 rezeksiyon yapılanlarda median HSK süresi 23 ay olarak bulunurken, R1-2 rezeksiyon yapılanlarda bu süre 17 ay idi (**Şekil 7**). Ancak hepatik rezeksiyon uygulananlarda rezeksiyonun şeklinin sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptandı (median HSK: hepatektomi uygulananlarda 12 ay vs hepatektomi dışı cerrahi uygulananlarda 13 ay) (**Şekil 8**). Benzer şekilde hepatik rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulamasının da HSK üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gözlemlendi (median HSK: adjuvan kemoterapi alanlarda 12 ay vs adjuvan kemoterapi almayanlarda 13 ay) (**Şekil 9**)

Tüm grubun rezeksiyon sonrası median genel sağkalım süresi 28 ay olup, neoadjuvan kemoterapiye yanıt olmasının (17 ay vs 25 ay,  $p=0.95$ ) (**Şekil 10**) ve hepatik rezeksiyon şeklinin (hepatektomi uygulananlarda 27 ay vs hepatektomi dışı cerrahi uygulananlarda 30 ay,  $p=0.84$ ) (**Şekil 11**). GSK üzerine anlamlı bir etkisi bulunmazken, rezeksiyon şeklinin anlamlı etkisinin olduğu gözlemlendi (median GSK: R0 rezeksiyon uygulananlarda 31 ay vs R1-2 rezeksiyon uygulananlarda 22 ay,  $p=0.69$ ) (**Şekil 12**). Hem hepatik rezeksiyon sonrası, hem de primer tümöre yönelik cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulananlarda median GSK daha iyi bulunmasına karşın, aralarındaki fark anlamlı değildi (sırasıyla 28 ay vs 25 ay,  $p=0.57$  ve 50 ay vs 47 ay,  $p=0.30$ ) (**Şekil 13**).

Metastazektomi sonrası gelişen rekürrensın yeri karaciğer olanlarla karaciğer dışı olanlar arasında HSK ve mGSK bakımından anlamlı fark yoktu (sırasıyla 13 ay vs 18 ay,  $p=0.51$  ve 15 ay vs 25 ay,  $p=0.12$ ). Benzer şekilde ikinci metastazektomi yapılan hastalarda metastazektomi yerinin HSK üzerine etkisi araştırıldığında karaciğere yönelik metastazektomi yapılanlarla karaciğer dışı metastazektomi yapılanlar arasında anlamlı farklılık yoktu (median HSK 4 ay vs 2 ay,

**Tablo 9. Metastazektomilere ilişkin sağkalım sonuçları**

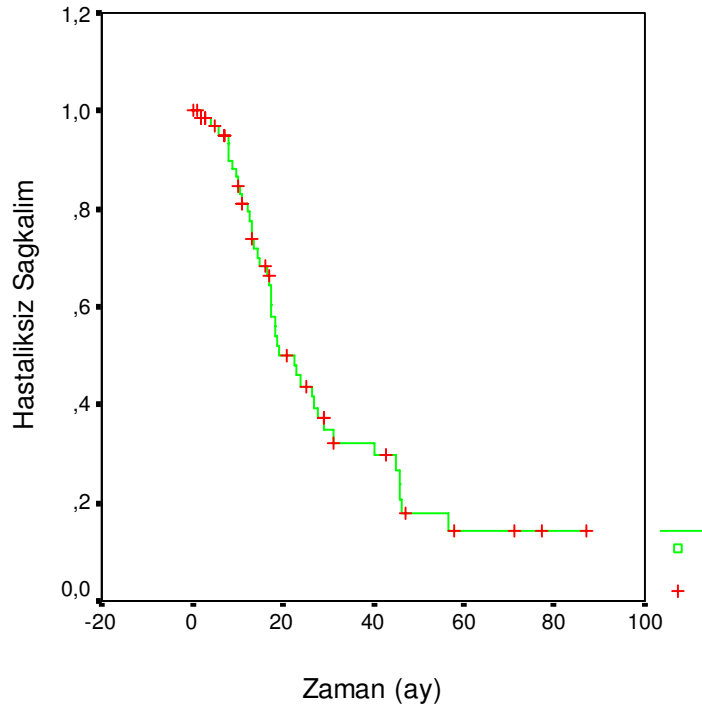
Parametre	Hastaliksız Sağkalım				Genel Sağkalım			
	Median (ay)	1-y (%)	3-y (%)	5-y (%)	Median (ay)	1-y (%)	3-y (%)	5-y (%)
Tüm grup	12	59	23	20	28	94	65	39
Senkron metastaz	19				44			
Metakron metastaz	25				59			
Neoadjuvan KT:								
Yanıt (+)	12				25			
Yanıt (-)	8				17			
R0 rezeksiyon	23				31			
R1-2 rezeksiyon	17				22			
Metastazektomi								
Sonrası adjuvan KT:								
Alanlar	12				28			
Almayanlar	13				25			
Metastazektomi sonrası								
Rekürrens zamanı:								
6-aydan önce					22			
6-aydan sonra					59			
Metastazektomi sonrası								
Rekürrens yeri:								
Karaciğer	13				15			
Karaciğer dışı	18				25			

p=0.75). (Şekil 14) İkinci metastazektomi yapılan hastalarda rezeksiyon şeklinin de (R0 vs R1-2) HSK üzerine anlamlı etkisi bulunmadı (sırasıyla 2 ay vs 4 ay, p=0.82).

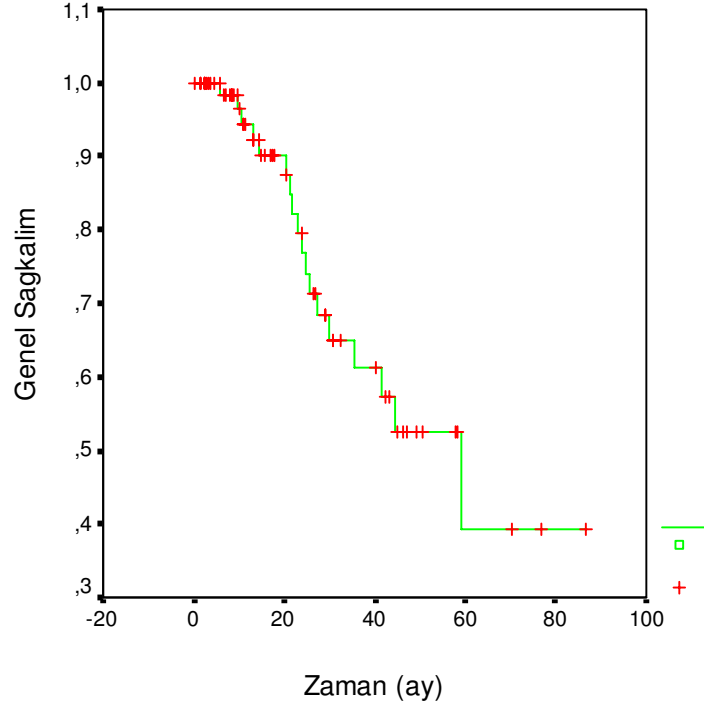
#### **Klinikopatolojik faktörlerle rekürrens ve sağkalım arasında ilişki:**

Hem tek değişkenli analizde hem de çok değişkenli analizde rekürrens durumu ile rezeksiyon tipinin mortalite üzerine anlamlı etkisinin olduğu gözlemlendi (OR: 3.2 ve OR: 4.4).

**Şekil 1:** Tüm grubun metastazektomi sonrası hastalıksız sağkalım grafiği

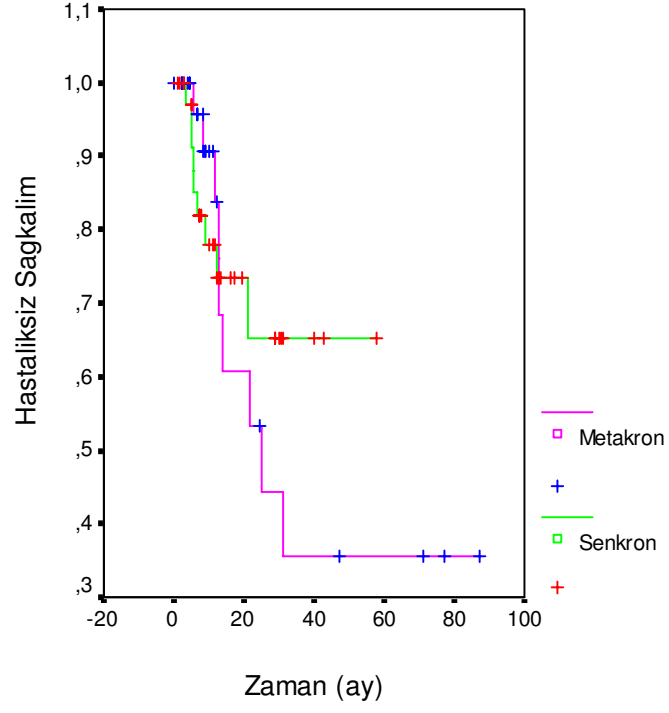


Şekil 2: Tüm grubun metastazektomi sonrası genel sağkalım grafiği

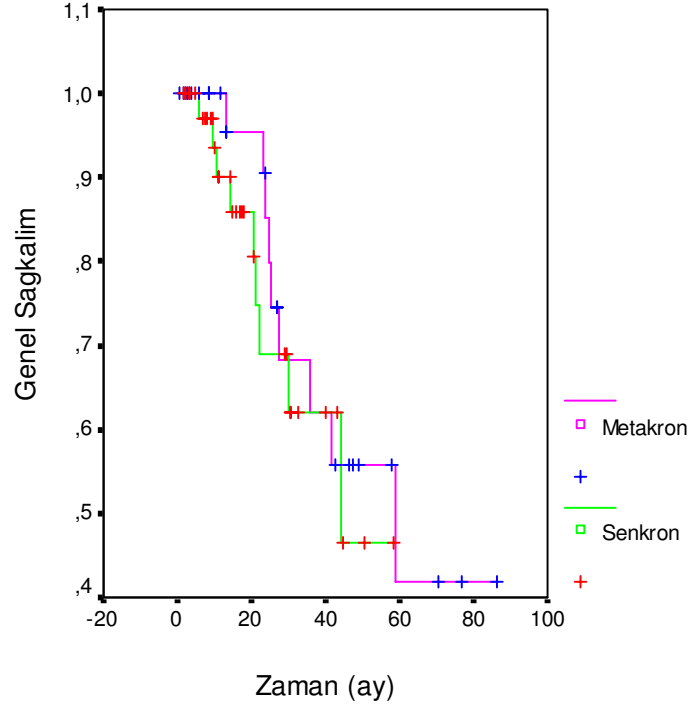




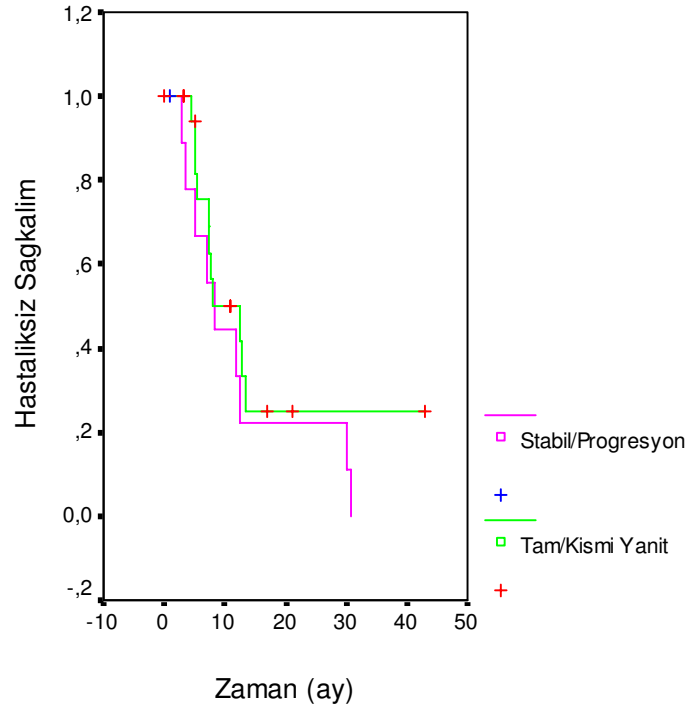
**Şekil 3:** Metastaz şekline (senkron vs metakron) göre metastazektomi sonrası hastaliksiz sağkalım



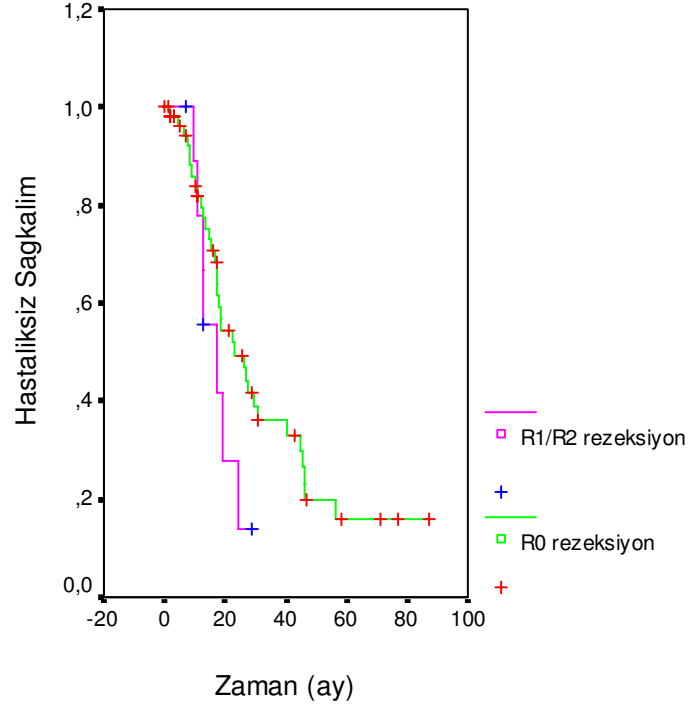
**Şekil 4:** Metastaz şekline (senkron vs metakron) göre metastazektomi sonrası genel sağkalım



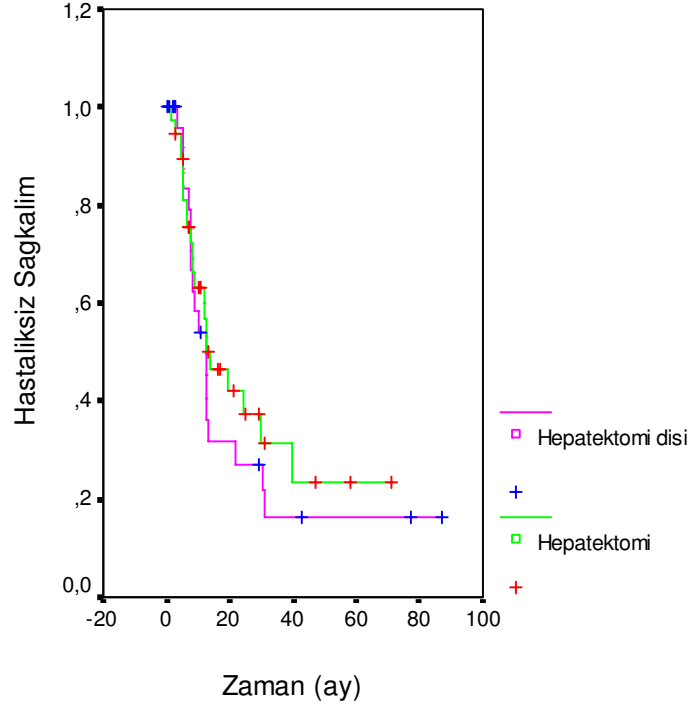
**Şekil 5:** Neoadjuvan kemoterapiye yanıt durumuna göre metastazektomi sonrası hastalıksız sağkalım



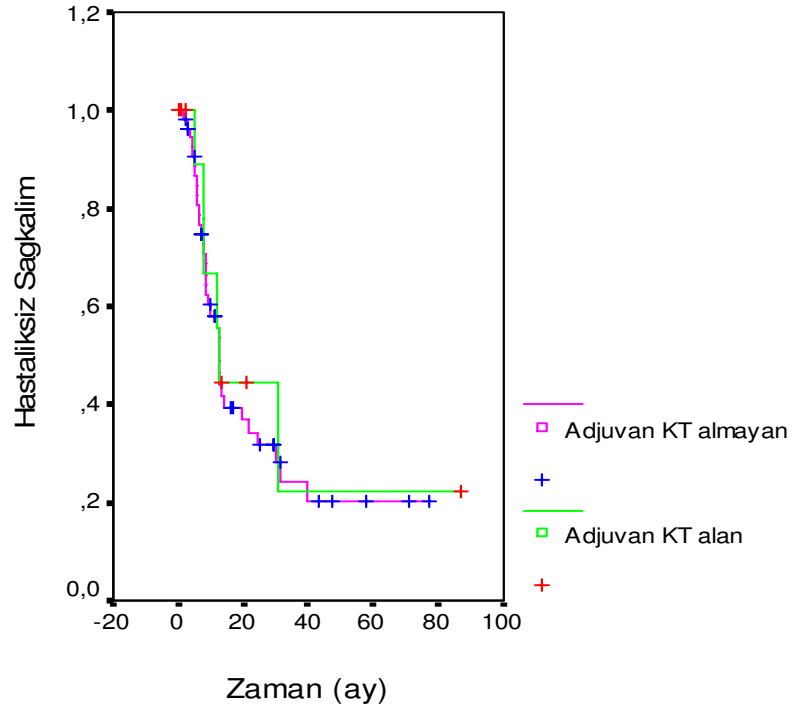
**Şekil 6:** Rezeksiyon tipi (R0 vs R1-2)'ne göre metastazektomi sonrası hastalıksız sağkalım



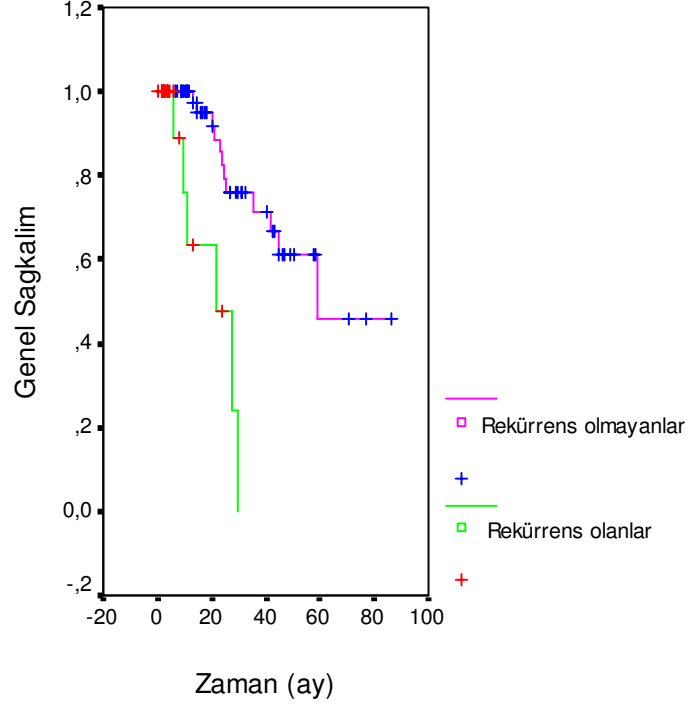
**Şekil 7:** Rezeksiyon şekline (Hepatektomi vs hepatektomi dışı cerrahi) göre metastazektomi sonrası hastalıksız sağkalım



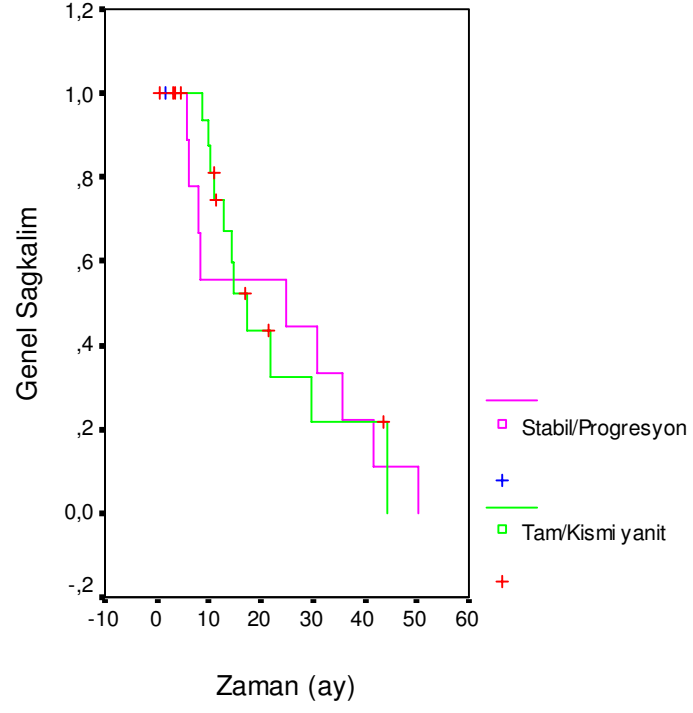
**Şekil 8:** Metastazektomi sonrası adjuvan kemoterapi alıp almama durumuna göre metastazektomi sonrası hastaliksiz sağkalım



Şekil 9: Rekürrens durumuna göre metastazektomi sonrası genel sağkalım

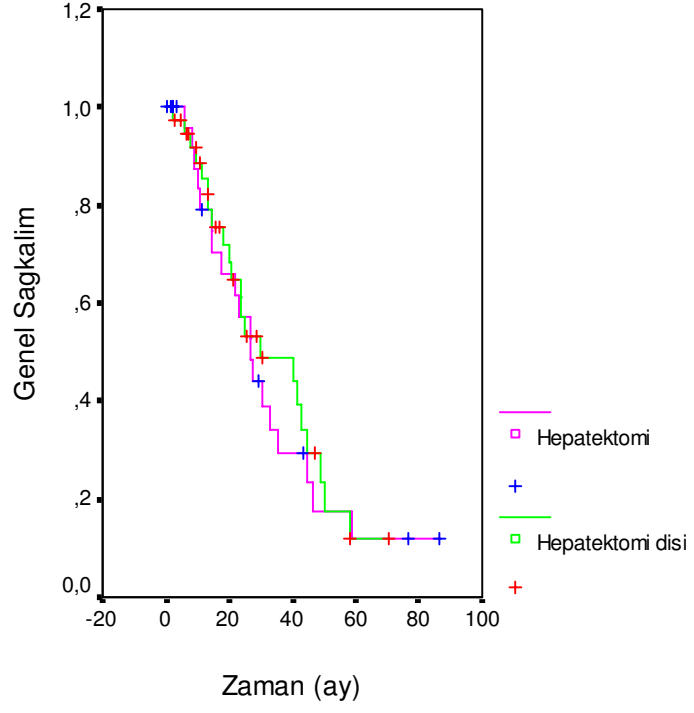


**Şekil 10:** Neoadjuvan kemoterapiye yanıt durumuna göre metastazektomi sonrası genel sağkalım

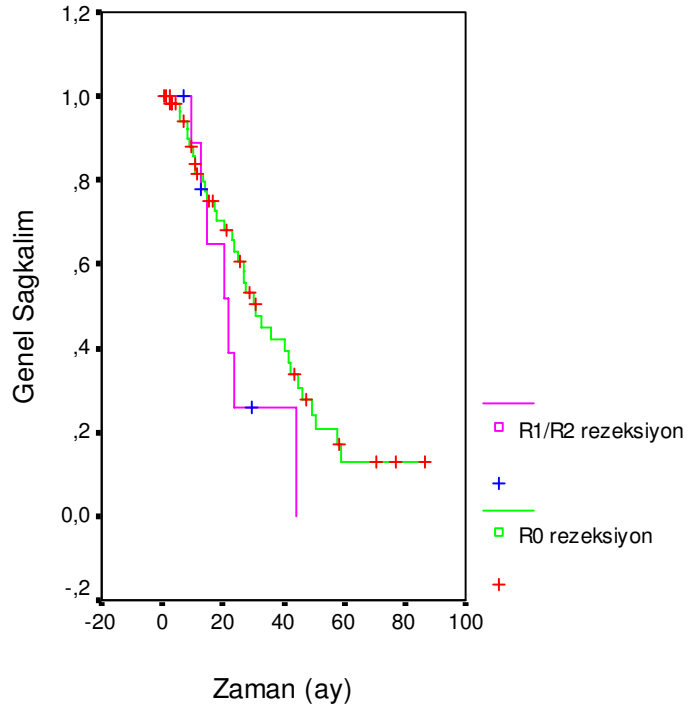




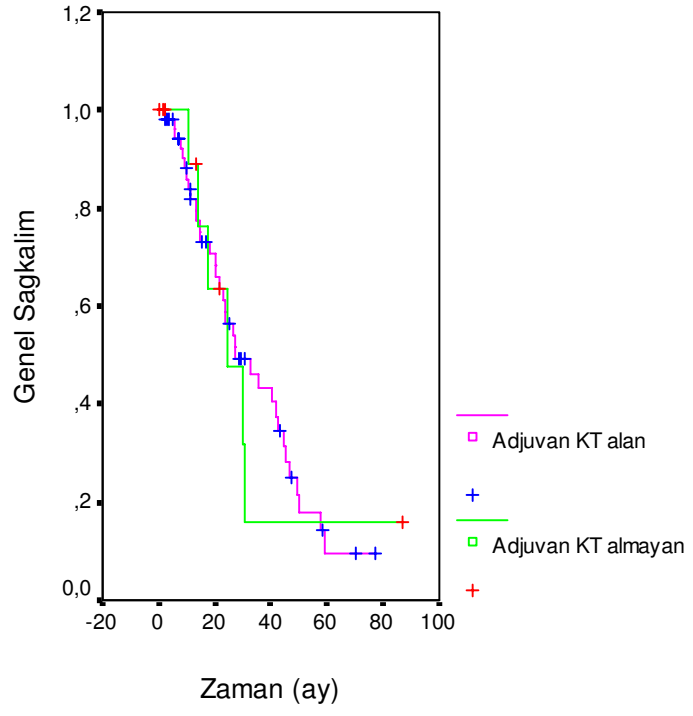
**Şekil 11:** Hepatik rezeksiyon şekline (Hepatektomi vs hepatektomi dışı cerrahi) göre metastazektomi sonrası genel sağkalım



**Şekil 12:** Hepatik rezeksiyon tipine (R0 vs R1-2) göre metastazektomi sonrası genel sağkalım



**Şekil 13:** Metastazektomi sonrası adjuvan kemoterapi alma durumuna göre metastazektomi sonrası genel sağkalım



## F) TARTIŞMA:

Bu çalışmada kolorektal kansere bağlı karaciğer ve/veya akciğer metastazı olan ve hepatik ve/veya akciğer rezeksiyonu uygulanan 70 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Altmış beş hastada yalnız karaciğer metastazı bulunurken, 3 hastada karaciğer metastazına ilaveten akciğer metastazı ve 2 hastada da yalnız akciğer metastazı mevcuttu. Hiçbir hastada rezeksiyon ile ilişkili mortalite gözlenmemiş olup, hastaların önemli bir kısmında (%81.4) R0 rezeksiyon uygulanmıştı. Tüm grubun rezeksiyon sonrası median sağkalım ve 5-yıllık sağkalım süreleri 28 ay ve % 39 idi. Bu hastaların 33'ü metastaza yönelik cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi almış olup, en sık uygulanan kemoterapi rejimleri FOLFİRİ ve FOLFOX7 idi. Metastazektomi sonrası 58 hastaya adjuvan kemoterapi uygulanmış olup, en sık uygulanan rejimler FOLFİRİ, FOLFOX4 ve FOLFİRİ+Bevacizumab idi.

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %50-60'ında hastalık seyri süresince metastaz gelişmektedir. Bu metastazların önemli bir kısmını karaciğer metastazı oluştururken, daha az oranda akciğer ve peritoneal metastazlar izlenmektedir(7). Karaciğer metastazlarının %15-25 kadarı senkron metastaz olarak saptanmakla birlikte bunların büyük çoğunluğu başlangıçta unrezektabldır. Bunun dışında gelişen karaciğer metastazları ise metakron metastaz olarak karşımıza çıkmaktadır. Senkron metastazı olan hastalarda karaciğerdeki metastatik hastalığın daha yaygın olduğu ve metakron metastazı olanlara göre daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmektedir(9). Çalışmamızda metastazektomi uygulanan hastaların %56'sında senkron metastaz saptanırken, kalan % 44'ünde metakron metastaz mevcuttu. Senkron ve metakron metastazı olan hastalarda karaciğerdeki metastatik hastalığın dağılımı bakımından anlamlı fark bulunmazken, senkron metastazı olanlarda hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranları metakron metastazı olanlara göre daha kötü olmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde senkron metastazı olanlarda prognozun daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar çoğunlukta olmasına karşın, az sayıda çalışmada prognoz bakımından fark olmadığı bildirilmektedir (54). Bu durum mevcut kemoterapi rejimlerinin yüksek etkinliği ile ilişkili olabilir (64).

Kolorektal kanserlere bağlı karaciğer metastazı olan hastalarda metastazektomi uygulanmadığı durumda 5-yıllık sağkalım oranı %0 düzeyinde kalırken, hepatik rezeksiyon uygulananlarda bu oranın %25-39 arasında değiştiği, son yıllarda ise %50 düzeylerine ulaştığı bildirilmektedir(5,7,9,57). Çalışmamızda elde ettiğimiz %39 dolayındaki 5-yıllık

sağkalım oranı literatür verilerini destekler niteliktedir. Son yıllarda giderek artan bu başarılı sonuçların ardında cerrahi teknikteki gelişmelerin yanı sıra iyi hasta seçim kriterleri ve gerek neoadjuvan gerekse adjuvan tedavilerin önemli katkısı bulunmaktadır(11,13,40). Hepatik rezeksiyon için hasta seçim kriterlerinin başında yeterli karaciğer rezervi kalacak şekilde R0 rezeksiyon uygulanabilirliği bulunmaktadır. Çünkü hepatic rezeksiyon uygulanan hastalarda sağkalım üzerine etkili en önemli prognostik faktörün cerrahi sınır negatifliği olduğu, bunu primer hastalığın TNM evresi, hastalısız sağkalım süresi, metastaz sayısı ve preoperatif CEA düzeyinin takip ettiği bildirilmektedir(11,77). Çalışmamızda da hepatic rezeksiyon uygulanan hastaların %81 gibi önemli bir kısmında R0 rezeksiyon uygulanmış olup, bu hastaların genel sağkalım oranları R1-2 rezeksiyon uygulananlara göre daha iyi idi (hepatic rezeksiyon sonrası median sağkalım 31 ay vs 22 ay, p=0.69). Aynı zamanda R0 rezeksiyon uygulanan hasta sayısının yüksek olmasının tüm hasta grubunun genel sağkalım parametreleri üzerine olumlu etkisinin olduğunu düşünüyoruz. Ancak çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak primer hastalığın TNM evresi, hastalısız sağkalım süresi, metastaz sayısı ve preoperatif CEA düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı etkisinin bulunmadığı saptandı. Bunda hasta sayısının sınırlı ve heterojen olmasının etkisi olabilir.

Çalışmamızda hepatektomi yapılan hastalarla hepatektomi dışı diğer rezeksiyon yöntemlerinin uygulandığı hastalar arasında gerek HSK gerekse GSK bakımından anlamlı fark bulunmadı. Literatürde genişletilmiş hepatektomi uygulananlarda sağkalımın daha kısa olduğu, özellikle segmentektomi gibi sınırlı rezeksiyon yapılanlarda sonuçların daha iyi olduğu bildirilmektedir (94). Bunda segmentektomi uygulanan hastaların daha sınırlı metastaza sahip olmalarının etkisi yanısıra geride kalan karaciğer volümü ve dolayısıyla (kemoterapi ile etkilenmiş olsa da) karaciğer rezervinin genişletilmiş hepatektomi uygulamalarına göre daha fazla olması ile ilgili olabilir.

Metastatik kolorektal kanserli hastaların büyük bir kısmının başlangıçta unrezektabl olması nedeniyle bu hastalarda metastazektomi öncesi uygulanan neoadjuvan tedaviler önem taşımaktadır. Bu yaklaşım aynı zamanda hastalığın biyolojisinin de daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayarak sonraki tedavi yaklaşımlarına (postoperatif adjuvan kemoterapi gibi) yol gösterici olabilmektedir (59). Başlangıçta unrezektabl olan kolorektal kanser karaciğer metastazlarında preoperatif kemoterapinin yerine ilişkin ilk

değerlendirme bir retrospektif çalışmada Fransızlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu değerlendirmede rezeksiyon oranı %16 ve 5-yıllık sağkalım oranı da %40 olarak bildirilmiştir (60). Eski jenerasyon tedavilerle elde edilen sınırlı sonuçlar, irinotekan (61) ve oksaliptatin (62) gibi yeni jenerasyon kemoterapötik ajanlarla, bevasizumab (38) ve setuksimab (63) gibi hedefe yönelik ajanların eklenmesinden sonra belirgin iyileşme göstermiştir. Seksen iki metastatik kolorektal kanserli olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada olgulardan 39'unda izole karaciğer metastazı olduğu ve sistemik 3 haftalık 5-FU/LV/oksaliptatin kemoterapisi sonrası 11'inin rezektabl hale geldiği bildirilmiştir. Karaciğer rezeksiyonu sonrası bu olguların PSK ve median SK sürelerinin rezeksiyon uygulanmayan olgulara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu rapor edilmiştir (sırasıyla 14 ay vs 6 ay ve 60 ay vs 18.5 ay) (28).

Preoperatif kemoterapiye ilişkin çalışmaların çoğunluğu retrospektif olmasına karşın, son dönemde yapılan prosepektif bir çalışmada izole karaciğer metastazı olan 150 olgunun 116'sına doğrudan hepatik rezeksiyon uygulanırken, 34'üne oksaliptatin-temelli neoadjuvan kemoterapiyi takiben hepatik rezeksiyon uygulanmıştır. Üç yıllık hastaliksız sağkalım oranı neoadjuvan kemoterapi kolunda daha iyi bulunmuştur (%21 vs %50.5). Benzer şekilde rekürrens oranı da birinci grupta daha yüksek bulunmuştur (%94 vs %66.4) (65). Yakın dönemde gerçekleştirilen ve tüm çalışmaların değerlendirildiği bir analizde objektif yanıt oranı ile rezeksiyon oranı arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla en aktif kemoterapi rejiminin başlangıçta kullanılmasının önemi vurgulanmıştır (95). Ancak bu çalışmalar arasında rezektabilite tanımlamaları ve rezeksiyon kalitesi ( $R_0$  veya  $R_1$  gibi) bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Unrezektabilite kriterleri iyi tanımlanmış, tek merkezli bir neoadjuvan çalışmada irinotekan/5-FU/LV (FOLFIRI) rejimi ile %48 yanıt oranı ve %33 rezeksiyon oranı elde edilmiştir (58). Bir diğer çalışmada başlangıçta unrezektabl karaciğer metastazı olan 151 olgunun 5-FU/LV/oksaliptatin rejimi ile tedavisi sonrasında 77 (%51) olguda evre gerilemesi elde edilerek hepatik rezeksiyon uygulandığı bildirilmiştir. Bu 77 olgunun 58 (%38)'inde tam rezeksiyon uygulanmış olup en iyi sağkalım süresi elde edilmiştir (5-yıllık SK %50). Ayrıca operatif morbidite ve mortalitenin de başlangıçta rezektabl olan olgularınkine benzer olduğu rapor edilmiştir (96). Benzer bir çalışmada da Adam ve ark (13). başlangıçta unrezektabl karaciğer metastazı olan 701 olguda neoadjuvan

kemoterapi ile %13.5 oranında olgunun rezektabl hale geldiğini ve bu olgularda 5-yıllık sağkalımın %39 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapiye yanıtın önemini vurgulamışlar ve neoadjuvan kemoterapiye yanıt elde edilmeyenlerde potansiyel olarak küratif cerrahi uygulansa bile prognozun daha kötü olduğunu belirtmişlerdir (97).

Prospektif, çok merkezli bir çalışmada ise yalnız karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli olgularda FOLFOX kemoterapisi ile (median 10 siklus) %40 oranında rezeksiyon elde edilmiş ve R<sub>0</sub> rezeksiyon oranı da %33 olarak bildirilmiştir. 3-yıllık sağkalım oranı %71 olarak bildirilmesine karşın, rekürrens oranı da yüksek olup, R<sub>0</sub> rezeksiyon uygulananlarda %71 oranında rekürrens bildirilmiştir (68). Bir diğer prospektif çalışmada irinotekan/oksalipatin/5-FU/LV (FOLFOXIRI) rejimi ile %73 yanıt oranı ve %54 rezeksiyon oranı (R<sub>0</sub> rezeksiyon oranı %34.6) elde edilmiştir (67). Halen bir faz II çalışma olan North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N014A çalışmasında unrezektabl karaciğer metastazı olan olgularda FOLFOX/setuksimab rejiminin etkinliği araştırılmaktadır.

Rezektabl karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli olgularda preoperatif kemoterapinin rolü tam olarak bilinmemektedir. Bu grup olgulardaki ana sorunların başında preoperatif kemoterapi sonrasında hastalıkta progresyon gelişme riski gelmektedir. Ancak yalnız 5-FU/LV uygulamalarında bu risk %20-30'larda iken, oksalipatin ve irinotekan gibi yeni jenerasyon ajanlarla %10-20'lere düşmüştür (38). EORTC 40983 randomize çalışmasında rezektabl karaciğer metastazlı olgulara pre- ve post-operatif FOLFOX4 uygulaması ile yalnız cerrahi tedavi karşılaştırılmıştır. R<sub>0</sub> tam rezeksiyon oranı kemoterapi ve yalnız cerrahi kollarında sırasıyla %96.7 ve %88.5 olarak bildirilmiştir. Ayrıca kemoterapi kolunda cerrahi morbidite ve mortalite oranlarının düşük olduğu belirtilmiştir (98). Ancak çalışmamızda rezektabl karaciğer metastazı olan hastaların tümüne doğrudan metastazektomi uygulanmış olup, hiçbiri neoadjuvan kemoterapi almamıştı.

Potansiyel olarak rezektabl karaciğer metastazlarının tedavisi ile ilgili önemli sorulardan biri de optimal kemoterapi rejiminin hangisi olduğu ve hangi yolla uygulanması gerektiğidir. Irinotekan ve oksalipatinin infüzyonel 5-FU/LV ile kombinasyonu benzer ve yüksek yanıt oranları sağlamak ve rezeksiyonu

kolaylaştırmaktadır (58,95). Üçlü kombinasyon rejimleriyle daha yüksek yanıt oranları bildirilmesine karşın toksisitesi de yüksek olmaktadır (7, 69). Ancak yakın dönemde üçlü rejim (FOLFOXIRI) ile ikili rejimi (FOLFIRI) karşılaştıran randomize bir çalışmada yanıt oranı (%66 vs %41, p=0.0002) ve R<sub>0</sub> rezeksiyon oranı (%15 vs %6) üçlü rejim lehine daha yüksek bulunmuş ve üçlü rejim kolunda gözlenen daha yüksek toksisite profilinin tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (62).

Unrezektal metastatik kolorektal kanserli hastalarda FOLFOX ve FOLFIRI rejimlerine bevasizumabın eklenmesinin yararlılığının gösterilmesi hepatik rezeksiyon öncesi bevasizumab içeren rejimlerin kullanılmasının önünü açmıştır. Her ne kadar karşılaştırmalı prospektif veriler olmamasına karşın retrospektif veriler bevasizumab eklenmesinin yüksek R<sub>0</sub> rezeksiyon oranları sağladığını, ayrıca cerrahi öncesi ve sonrası 6 haftalık bevasizumabsız periyod bırakıldığında güvenli olduğunu ortaya koymuştur. (103)

Çalışmamızda toplam 70 hastanın 26'sında başlangıçta rezektal metastaz mevcut olup bu hastaların tümüne doğrudan metastazektomi uygulanırken, unrezektal metastazı olan 44 hastanın 33'üne hepatik rezeksiyon öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştı. Kalan 11 hasta ise sınırda unrezektal olarak değerlendirilip doğrudan metastazektomi işlemine tabi tutulmuştu. Ancak bu hastaların metastazektomi sonuçları değerlendirildiğinde hiç birine R<sub>0</sub> rezeksiyon uygulanamadığı dikkati çekti. Bu çalışmada neoadjuvan tedavi olarak en sık uygulanan kemoterapi rejimleri FOLFIRI ve FOLFOX7 rejimleri olup, toplam 33 hastanın birinde (%3.3) tam yanıt, 20'sinde (%51.5) kısmi yanıt elde edilirken, 7 hastada (%21.2) stabil yanıt ve 5 hastada da (%15.1) progresyon izlenmişti. Kemoterapi rejimlerinin heterojen olması ve az sayıda hastalardan oluşması nedeniyle R<sub>0</sub> rezeksiyon oranları %50 ile %100 arasında değişmekteydi. Ancak mevcut sonuçlara dayanarak hangi rejimin daha iyi olduğuna dair kesin bir yorum yapmak mümkün değildir. Ancak literatürde yüksek yanıt oranları ve R<sub>0</sub> rezeksiyon oranlarına sahip olduğu bildirilen kemoterapi rejimleri olan FOLFOX ve FOLFIRI şeklindeki kombinasyon rejimleri ağırlıklı olarak uygulanmıştır.

Unrezektal karaciğer metastazı olan olgularda sistemik kemoterapiyle birlikte intrahepatik kemoterapi uygulamaları da araştırılmıştır. Birkaç çalışmada sağkalım avantajı gösterilmiş olsa da sistemik kemoterapiye regional kemoterapinin eklenmesinin



sağkalıma anlamlı bir katkısının olmadığı belirtilmektedir (7). Çalışmamızda hiçbir hasta intrahepatik kemoterapi almamış olup, tümüne sistemik kemoterapi uygulanmıştır.

Hepatik rezeksiyon uygulanan kolorektal kanserli olguların büyük bir kısmında subklinik mikroskopik hastalık olması ve unrezektabl olgularda yeni jenerasyon kemoterapötik ajanların sağkalımı uzattığının bilinmesi nedeniyle bugün için hepatic rezeksiyon sonrası yeni jenerasyon kemoterapötik ajanları içeren 5-FU temelli kombinasyon rejimlerinden 4-6 ay kadar kullanılması önerilmektedir (75). Hepatik rezeksiyon uygulanan olgularda 5-yıllık sağkalım oranları %25-44 arasında değişmesine karşın bu olguların %50'sinde yine karaciğerde nüksler meydana gelmektedir (59). Adjuvan tedavi sistemik, intra-arteriyel veya her iki yoldan birlikte uygulanabilmektedir. Ancak hepatic arter infüzyonu (HAI)'nın sistemik uygulamaya üstün olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. FFCO adjuvan çalışmasında 167 olgu cerrahiye takiben adjuvan 5-FU/LV ya da gözlem koluna randomize edilmiştir. Adjuvan tedavi olarak uygulanan kemoterapi rejimi suboptimal bir rejim olmasına karşın hem 5-yıllık hastaliksız sağkalım hem de 5-yıllık genel sağkalım bakımından adjuvan kemoterapi uygulanan kol daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %33.5 vs %26.7 ve %51.1 vs %41.1) (104) Hepatik rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulamasının katkısının sınırlı olduğu ve potansiyel rezektabl hastalarda uygulanan neoadjuvan kemoterapi kadar büyük yarar sağlamadığı belirtilmektedir (99). Çalışmamızda da hepatic rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi alan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğu gözlenmesine karşın, bu yararlılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Uygulanan kemoterapi rejimlerinin heterojen olması nedeniyle hangi rejimin daha avantajlı olduğuna ilişkin kesin bir yorum yapmak mümkün değildir. Ancak, genel olarak adjuvan kemoterapi rejimlerinin iyi tolere edildiğini, en sık izlenen derece 3-4 toksisitelerin kemoterapi rejimine bağlı olarak hematolojik toksisite ve diyare olduğunu söyleyebiliriz.

Kolorektal kanser metastazı nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastaların yaklaşık % 60'ından fazlasında takip eden süreçte rekürrens gözlenebilmekte ve en sık rekürrens yerinin yine karaciğer olduğu bildirilmektedir. Rekürrenslerin % 90'ı karaciğer rezeksiyonunu takiben ilk 2 yıl içinde tespit edilmektedir. Metastazektomi sonrası uygulanan adjuvan kemoterapiler sırasında ya da sonrasındaki dönemde gelişen karaciğer ve/veya akciğer metastazlarına uygulanan rezeksiyonların mortalite ve morbidite oranları

ile uzun dönem sağkalım oranlarının ilk rezeksiyon için bildirilen oranlara benzer olduğu ifade edilmektedir(52). Tekrarlayan metastazektomi cerrahileri öncesi ya da sonrası uygulanacak kemoterapi rejimleri konusunda ise tam bir fikir birliği olmamakla beraber, hastanın daha önce aldığı kemoterapi rejimleri gözönünde bulundurularak hedefe yönelik ilaçların eklendiği protokoller önerilmektedir(71,72). Çalışmamızda ise 12 hastaya ikinci metastazektomi uygulanmış olup, rekürrens yerinin ve rezeksiyon şeklinin sağkalım üzerine anlamlı prognostic etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %2-4'ünde izole akciğer metastazının izlendiği, bunların da ancak yarısının rezektabl olduğu bildirilmektedir (55). Son yıllarda akciğer metastazlarına yönelik metastazektomilerin de sağkalıma anlamlı katkı sağladığı belirtilmekte ve % 24 ile % 62 arasında 5-yıllık sağkalım oranları bildirilmektedir (9). Kolorektal kansere bağlı izole akciğer metastazı olan 153 hastaya uygulanan metastazektomi sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada 2 ve 5-yıllık sağkalım oranları %64 ve 37 olarak bulunmuş ve çok değişkenli analizde metastaz sayısı, operasyon tipi ve intraoperatif kan transfüzyonunun sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar ayrıca primer tümör tanısından metastaz çıkıncaya kadar geçen sürenin 36 aydan daha uzun olmasının önemini vurgulamışlardır (55). Benzer bir çalışmada tek metastaz olması, hastaliksız sağkalım süresinin 36 aydan daha uzun olması ve preoperative CEA düzeyinin normal olmasının sağkalım üzerine etkili bağımsız prognostic faktörler olduğu belirtilmiştir(100). Bir diğer çalışmada da kolorektal kansere bağlı izole akciğer ve karaciğer metastazı olan hastalarda metastazektominin sağkalım üzerine anlamlı yarar sağladığı ve bu iki organın metastazektomilerinin ardışık olarak yapılmasının gerektiği vurgulanmıştır (101). Sadece parankim metastazı olan, lenf nodu varlığının eşlik etmediği vakalarda metastazektomi sonrası HSK ve GSK oranlarının daha iyi olduğu bildirilmektedir. Parankim metastazlarının rezeksiyonuna eklenen lenf nodu disseksiyonunun HSK ya da GSK'a katkısının olmadığı çalışmalarda tespit edilmiştir. Çalışmamızda sınırlı sayıda hastada akciğer metastazı mevcut olduğundan bu hastalara yönelik ayrı bir analiz yapılmadı. Ancak yalnız akciğer metastazı bulunan 2 hastanın birinde metastaz soliter olup tek akciğerde yerleşmişti, diğerinde ise her iki akciğerde birer metastaz şeklinde idi.

Karaciğer metastazlarına yönelik cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin pozitif cerrahi sınır, ekstrahepatik hastalık varlığı, primer hastalık evresi (lenf nodu tutulumunun varlığı), preoperative CEA düzeyleri, karaciğer ve/veya akciğer metastazlarının sayısı, boyutu ve lokalizasyonu ile hastaliksız süre olduğu bildirilmektedir (102). Bunlar arasında sağkalım üzerine etkili en önemli faktörün yetersiz cerrahi sınır veya cerrahi sınır pozitifliği olduğu belirtilmektedir. Rezeksiyon materyalinde 1 cm üzerindeki cerrahi sınır varlığının sağlanması % 45 oranında 5 yıllık sağkalım oranları ile birlikteyken, sınırın 1 cm altında bırakılması 5 yıllık sağkalımı % 23'e düşürmektedir. (11,53,77,99). Buradan hareketle kolorektal kanser metastazlarına yönelik palyatif ve debulking cerrahilerin sağkalıma katkısı olmadığı ve bu amaçlarla yapılmaması gerektiği bildirilmektedir(77). Çalışmamızda hastaların rezeksiyon materyallerinde cerrahi sınır özellikleri çalışmaya dahil edilmemiş olmakla birlikte rezeksiyon özellikleri R0, R1 ve R2 olarak sınıflandırılmış ve R0 rezeksiyon yapılanlarda median sağkalımın R1/R2 rezeksiyon yapılanlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır (sırasıyla 31 ay vs 22 ay). Ayrıca rekürrens gösteren hastalarda mortalite riskinin rekürrens göstermeyenlere oranla 4 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir.

## **G) SONUÇ VE ÖNERİLER:**

Sonuç olarak, sınırlı sayıda kolorektal kanserli hastada gerçekleştirilmiş olan bu çalışmada başta karaciğer olmak üzere izole metastazlara yönelik olarak uygulanan metastazektomi yaklaşımları literatürdeki sonuçlara yakın düzeyde sonuçlar sağlamıştır. Özellikle uzun hastalısız sağkalım sonrasında ortaya çıkan metastazlarda etkin neoadjuvan tedavi sonrası uygulanacak tam rezeksiyonlar (R0) hastaların sonuçlarında anlamlı iyileşmeler sağlamaktadır. Hastaların seri izlemleri de oldukça önemli olup, nükslerde uygulanacak olan seri metastazektomiler de sağkalıma katkıda bulunmaktadır. Bu nedenlerle diğer kanser türlerinde olduğu şekilde kolorektal kanserli hastaların da izlemlerinde multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır.

## **H) KAYNAKLAR:**

- 1) Steven K. Libutti, Leonard B. Saltz, Anil K. Rustgi, Joel E. Tepper Cancers of the Gastrointestinal Tract: Section 8: Cancer of the Colon. In Devita (eds). Principles and Practice of Oncology. 7 th edition, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2005, pp 1061-1109.
- 2) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
- 3) Joshua D. I. Ellenhorn, MD, Carey A. Cullinane, MD, Lawrence R. Coia, MD, and Steven R. Alberts, MD. Colon, Rectal, and Anal Cancers. In Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 10 th Edition, 2007-2008, pp339-371.
- 4) Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999, 6: 39-49.
- 5) Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. Lancet 1994; 343: 1405–1410.
- 6) Günel N, Yamaç D, Akçalı Z, Taneri F, Oğuz M. The clinico-pathologic characteristics of colorectal cancer under 50 years of age; experience of an oncology center. Tumori 2001; 87;2: 74-77.
- 7) Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer 2006, 42: 2212-2221.
- 8) Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. CA Cancer J Clin 1999; 49:231-255

- 9)** Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15:938-946.
- 10)** Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long term results. *Ann Surg* 2000;231:487-499.
- 11)** Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1999;86:332-337.
- 12)** Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: (Abstr 3646).
- 13)** Adam R, Avisar E, Ariche A et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectabl colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347-353.
- 14)** Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet.* 2004;41:801-807.
- 15)** HW. Brucner, J. Pitrelli, M. Merrick. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In *Cancer Medicine*. 5th edition, JF. Holland and E. Frei, 2001, pp 1472-1520.

- 16)** Ahsan H, Neugut AI, Garbowski Gc, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1998; 128:900-905.
- 17)** Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759.
- 18)** Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:295-308.
- 19)** O'Connell JB, Maggard MA, Ko Cy. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.*2004;96:1420-1425.
- 20)** Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med.* 2004;351:1790-1792.
- 21)** Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, et al: Colon cancer; A review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15:499-545.
- 22)** Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvan therapy of colon cancer: Why we stil don't know. *JAMA* 1988; 259:3571-3578.
- 23)** Yoshikawa R, Kusunoki M, Yanagi H, Noda M, Furuyama JI, Yamamura T, Hashimoto-Tamaoki T. Dual antitumor effects of 5-fluorourasil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells: Anovel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy. *Cancer Res* 2001; Feb 1:61(3):1029.
- 24)** Köhne CH, Schöffski P, Wilke H, Kaufer C, et al. Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorourasil given as a weekly 24-hour infusion:

results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:418-426.

**25)** Waters JS, Cunningham D. New drugs in colorectal cancer. Eighth International Congress on Anti-cancer Treatment. Abstract Book, pp:48-50.

**26)** DeGramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33:2:214-219.

**27)** Boisseau M, Guichard S, Canal P, Bugat R. Irinotecan (CPT-11): Current status and perspectives. *Exp Opin Invest Drugs*. 1996; 31A/7/8:1264-1270.

**28)** Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.

**29)** Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413–1418.

**30)** Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.

**31)** Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.



- 32)** Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2739–2744.
- 33)** De Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
- 34)** Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil–leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136–147.
- 35)** Clarke JS, Ward J, De Boer M, et al. Phase I study of the new thymidylate synthetase inhibitor “Tomudex” (ZD1649) in advanced malignancy. *Ann Oncol* 1994; 5: Suppl 5:132.
- 36)** Jaiyesimi IL, Pazdur R, Rhodes V, et al. Phase I study of tegafur plus uracil coadministered with oral leucovorin. *Proc ASCO* 1994;13:164.
- 37)** Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: (Abstr 1012).
- 38)** Arnold D, Siewczynski R, Schmoll HJ. The integration of targeted agents into systemic therapy of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006, 17 (Suppl 10): 122-128.
- 39)** Sun W, Haller DG. Adjuvan therapy of colon cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:95-102.

- 40) Baddi L, Benson A, 3<sup>rd</sup>. Adjuvant therapy in stage II colon cancer: Current Approaches. *Oncologist*. 2005;10:325-331.
- 41) Benson III AB. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. *Oncologist*. 2006;11:973-980.
- 42) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343-2351.
- 43) DeGramond A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol*. 2005;23;16S (June 1 suppl). Abstract 3501.
- 44) Wolmark N, Wienad H, Kuebler J, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV+oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol* 2005;23:No. 16S(June 1 suppl). Abstract 3500.
- 45) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2696-2704.
- 46) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995;345:939-944.
- 47) Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004;22:1797-1806.
- 48) Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of rectum.

A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol RO-3. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131.

**49)** O'connol M, Martenson JA, Wieand H, et al: Improving adjuvant therapy for colorectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Eng J Med* 1995;331:502-507.

**50)** Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:1731-1740.

**51)** Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha Ch. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer.* 2006;6:202-207.

**52)** O J Garden, M Rees, G J Poston, D Mirza, M Saunders, J Ledermann, J N Primrose, R W Parks. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55(Suppl III):iii1-iii8.doi.

**53)** Efthimios A. Bakalakos, M.D., Julian A. Kim, M.D., Donn C. Young, Ph.D.,Edward W. Martin, Jr., M.D. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J. Surg* 1998, 22:399-405.

**54)** Tsai M, Su Y, Ho M,et al. Clinicopathological features and prognosis in respectable synchronous and metachronous colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.*2007;14;786-794.

**55)** Süleyman Yedibela, MD, Peter Klein, MD, Karsta Feuchter, MD, Martin Hoffmann, MD, Thomas Meyer, MD, Thomas Papadopoulos, MD, Jonas Göhl, MD, and Werner Hohenberger, MD. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Annals of Surgical Oncology*, 13(11):1538-1544.

- 56)** Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20:1161-1176;discussion 1179-1180, 1185-1166.
- 57)** Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in longterm survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235:759-766.
- 58)** Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5FU plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2004;15:933-939.
- 59)** Monga DK, O'Connell MJ. Surgical adjuvant therapy for colorectal cancer: current approaches and future directions. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1021-1034.
- 60)** Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996, 224: 509-520.
- 61)** Souglakos J, Ziras N, Polyzos A, et al. Oxaliplatin combined with irinotecan, leucovorin and fluorouracil as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: preliminary results of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004, 23 (abstr. 3532).
- 62)** Falcone A, Masi G, Murr R, et al. Biweekly irinotecan, oxaliplatin and infusional 5-FU/LV (FOLFIRI) versus FOLFIRI as first-line treatment of metastatic CRC (MCRC). *ASCO Gastrointestinal Symposium*. Available from: [www.asco.org](http://www.asco.org); 2006 (abstr. 227).
- 63)** Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, et al. Cetuximab and irinotecan(5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006, 17: 450-456.

- 64)** Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asemtomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2007;14:766-770.
- 65)** Capussoti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006, 93: 1001-1006.
- 66)** Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-657.
- 67)** Quenet F, Nordlinger B, Rivoire M, et al. Resection of previously unresectable liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy with CPT-11/L-OHP/LV5FU2 (Folfinirox): a prospective phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004, 23 (abstr. 3613).
- 68)** Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2005;23:9243-9249.
- 69)** Van de Velde CHJ. Treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005, 16: 44-49.
- 70)** Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:1-6.

- 71)** Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol.* 2005;23:4553-4560.
- 72)** Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2006;11:981-987.
- 73)** Lopez-Landron A, Salvador J, Bernabe R, et al. Observation versus postoperative chemotherapy after resection of liver metastases in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22: (abstr. 373).
- 74)** Portier G, Rougier P, Milan C, et al. Adjuvant systemic chemotherapy using 5-fluorouracil and folinic acid after resection of liver metastases from colorectal origin. Results of an intergroup phase III study (trial FFCD-ACHBTH-AURC 9002) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21 (abstr. 528).
- 75)** Chari RS, Helton WS, Marsh RD. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: Expert Consensus Statement by Bartlett et al. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1293-1295.
- 76)** 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 Ocak 2002;s.183-190.
- 77)** Nakamura S, Suzuki S. Treatment strategy for hepatic metastases of colorectal cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2003;104;701-706.
- 78)** Shimul A Shah, MD, Riad Haddad, MD, Wigdan Al-Sukhni, MD, Robin D Kim, MD, Paul D Greig, MD, FASC, David R Grant, MD, Bryce R Taylor, MD, FASC, Bernard Langer, MD, FASC, Steven Gallinger, MD, Alice C Wei, MD, MSc. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006; 202:468-475.

- 79)** Thomford NR, Woolner LB, Clagett T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49:357–363.
- 80)** McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992; 127:1403–1406.
- 81)** Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:867–874.
- 82)** Ruan, Dt, Warren, RS. Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2005;32;85.
- 83)** Giovannini, M, Seitz, JF. Ultrasound-guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. *Cancer* 1994; 73:294.
- 84)** Geyik S, Akhan O, Abbasoğlu O, Akıncı Devrim, Özkan O.Ş, Hamaloğlu E, Özmen M. Rezektabl olmayan hepatic tümörlerin radyofrekans ablasyonu. *Diagn Interv Radiol* 2006;12;195-200.
- 85)** R.C. Martin, S. Casos, C. Chao, S. L. Wong and K. M. McMasters. Prolonged survival after radiofrequency ablation of synchronous colorectal liver metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004:Abstract 3763).
- 86)** Wallace, JR, Christians, KK, Pitt, HA, Quebbeman, EJ. Cryotherapy extends the indications for treatment of colorectal liver metastases. *Surgery* 1999; 126:766.
- 87)** Sigurdson ER, Ridge JA, Kemeny N, Daly JM. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1836–1840.

- 88)** Vahrmeijer AL, van Dierendonck JH, van de Velde CJ. Treatment of colorectal cancer metastases confined to the liver. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1238–1242.
- 89)** Kemeny N, Daly J, Reichman B et al. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459–465.
- 90)** Lorenz M, Muller HH. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 243–254.
- 91)** Rougier P, Laplanche A, Huguier M et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1112–1118.
- 92)** Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252–258.
- 93)** Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 368–373.
- 93)** Lorenz M, Muller HH, Schramm H, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastaten) *Ann Surg* 1998, 228: 756-762.



- 94)** Jacobs M, Mc Donough J, Remine SG. Resection of central hepatic malignant lesions. *Am Surg* 2003;69:189-190.
- 95)** Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005, 16: 1311-1319.
- 96)** Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al: Longterm survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fl uorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663–669.
- 97)** René Adam, MD, PhD, Gerard Pascal, MD, Denis Castaing, MD, Daniel Azoulay, MD, PhD, Valerie Delvart, Biostatistician, Bernard Paule, MD, Francis Levi, MD, PhD, and Henri Bismuth, MD, FACS Hon Tumor Progression While on Chemotherapy A Contraindication to Liver Resection for Multiple Colorectal Metastases? (*Ann Surg* 2004;240: 1052–1064).
- 98)** Nordlinger B, Sorbye H, Debois M, et al. Feasibility and risks of preoperative chemotherapy (CT) with FOLFOX4 and surgery for resectable colorectal liver metastases (LM). Interim results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983. *J Clin Oncol* 2005, 23: (16S) (abstr. 3528).
- 99)** Peng Wang, Zhen Chen, Wen-Xia Huang, Lu-Ming Liu. Current preventive treatment for recurrence after curative hepatectomy for liver metastases of colorectal carcinoma: A literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* 2005;11(25): 3817-3822.
- 100)** Ottavio Renaa, Caterina Casadiob, Franco Vianob, Riccardo Cristoforia, Enrico Ruffinia, Pier Luigi Filossoa, Giuliano Maggia. Pulmonary resection for metastases

from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 21 (2002) 906–912.

**101)** Toshihiko Iizasa, MD, Makoto Suzuki, MD, Shigetoshi Yoshida, MD, Shinichiro Motohashi, MD, Kazuhiro Yasufuku, MD, Akira Iyoda, MD, Kiyoshi Shibuya, MD, Kenzo Hiroshima, MD, Yukio Nakatani, MD, and Takehiko Fujisawa, MD Prediction of Prognosis and Surgical Indications for Pulmonary Metastasectomy From Colorectal Cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:254–60

**102)** Jaffe BM, Donegan WL, Watson F, Spratt JS Jr. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127: 1–11.

**103)** Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005, 91: 173-180.

**104)** Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006, 24: 4976-4982.