

# Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserde cerrahi yaklaşım

## *Surgical approach in hepatic metastases of colorectal cancer*

**Metin Şen, Mustafa Turan**

Genel Cerrahi Anabilim Dalı (Prof. Dr. M. Şen, Prof. Dr. M. Turan), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas.

### **Özet**

Karaciğer en fazla metastazın olduğu organdır. Primer kolorektal kanser tanısı konulan hastaların yaklaşık %40'ında karaciğer metastazı gelişir. Bu hastalar tedavi edilmezse, ortalama yaşam 5-12 ay olmak üzere, fatal seyredir. Bu makalede kolorektal kanser kaynaklı karaciğer metastazlarının tedavisindeki son yıllardaki gelişmeler irdelenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Kolorektal kanser, karaciğer metastazı, kanser

### **Abstract**

Liver is an organ that harbors most of the metastases. Hepatic metastases were detected in %40 of the patients who had primary colorectal cancer. If these patients do not have any treatment, their survival will be between 5-12 months. In this review, popular treatment modalities in colorectal hepatic metastases were discussed.

**Keywords:** Colorectal cancer, hepatic metastases, cancer

**Geliş Tarihi/Received:** 29 Nisan 2009; **Kabul Tarihi/Accepted:** 17 Ağustos 2009

### **İletişim Adresi:**

Dr. Metin Şen, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas. Eposta: [msen@cumhuriyet.edu.tr](mailto:msen@cumhuriyet.edu.tr)

### **Giriş**

Bölgesel lenf nodları hariç tutulursa, karaciğer en fazla metastazın olduğu organdır. Akciğer, meme, pankreas, uterus, over, mide gibi organların tümörlerinin de karaciğer metastazlarının olmasına karşılık, en fazla karaciğer metastazı yapan kanser kolorektal kanserdir. Tüm gelişmiş tarama yöntemleri ve ilerlemiş tedavi modellerine rağmen, primer kolorektal kanser tanısı konulan hastaların yaklaşık %40 kadarında karaciğer metastazı gelişir. İlk tanı konulduğunda hastaların %15-20 kadarında eşzamanlı karaciğer kanseri vardır. Diğer %20 sinde daha sonra metakron karaciğer metastazı gelişir [1,2]. Kanser nedeniyle ölen hastaların yaklaşık %25-50 kadarında karaciğer metastazı vardır [3]. Kolorektal kanser metastazları, uzun dönem faydaları düşünüldüğünde rezekt edilemesi gereken metastazlardır. Bu hastalar tedavi edilmezse, ortalama yaşam 5-12 ay olmak üzere, ölümcül seyredir. Potansiyel olarak rezektabl olan karaciğer metastazlarında ortalama yaşam 18 ay, 5 yıllık yaşam %2-8 arasındadır [4]. Fong ve ark. [5] karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda %4,6 mortalite ile operasyon yapılabileceğini ve 5 yıllık yaşamın %38, ortalama yaşamın 46 ay olduğunu bildirmişlerdir.

Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserlerinde tedavi seçenekleri aşağıdaki başlıklar altında incelendi.

### **Sistemik kemoterapi**

Sistemik kemoterapi, küratif cerrahi girişim yapılamayacak hastalarda bir seçenektir. Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %80 i bu gruptadır. Rat hepatoma hücrelerinin, normal intestinal hücrelerden daha fazla urasil kullandıklarının tespitinden sonra, gastrointestinal kanser tedavisinde 5 florourasil (5FU) kullanılmaya başlanmıştır. Kolorektal tümörde kullanılan antitümör etkili diğer kemoteropetik ajanlar, oxaliplatin ve topoisomerase-I inhibitör irinotecan dir.

En iyi seçenek cerrahi olduğu için kemoterapi ile unrezektabl tümörlerin rezektabl hale getirilmesi düşünülebilir. Bismuth ve ark [6], 5-FU, leucovorin ve oxaliplatin ile hastaların %16 sının rezektabl hale geldiğini bildirmişlerdir. Bunlarda 5 yıllık yaşam, primer rezeksiyon yapılan hastalarla kıyaslanabilir orandadır (%40 5 yıllık yaşam). Bir diğer neoadjuvan tedavi immünmodulator interlökin (IL)-2 dir. Kemoterapi kombinasyonu ile verildiğinde hepatik metastazlarda cevap oranını arttırdığı gösterilmiştir [7, 8].

### **Rejyonel kemoterapi**

Unrezektabl kolorektal karaciğer kanserli hastaların yaklaşık %15 kadarında hastalık yalnızca karaciğerdedir. Bu hastalarda rejyonel kemoterapi uygun bir seçenektir. Bunun için hepatik arteryel floksuridin infüzyonu yapılır. Bu uygulama, normal karaciğer dokusu daha çok portal dolaşımdan beslenirken, tümör hücreleri tercihen hepatik arterden beslenir gözlemine dayanmaktadır [9]. Hepatik arteryel infüzyonun bir diğer faydası yavaş verildiğinde yüksek konsantrasyonda karaciğerde bulunması dolayısıyla sistemik ilaç toksisitesinin daha az olması ve intrahepatik ilaç konsantrasyonunun sistemik venöz dolaşımdan 100-400 kez daha fazla konsantrasyonda olmasıdır [10].

### **Ablasyon tedavisi**

Ablasyon tedavisi, kolorektal kanser metastazlarının tahrip edilmesini amaçlar. Unrezektabl tümörlerde iki ablasyon yöntemi vardır. Her iki yöntemde de amaç intratümöral olarak enerji uygulaması ile termal yolla hücre ölümünü sağlamaktır [10].

**Kriyoablasyon.** Bir prob yardımıyla, likit nitrojen veya argon gazı ile, probun ucunda -160 dereceye kadar soğukluk oluşturmak esasına dayanır. Tümör çevresinde en az -50 dereceyi sağlayarak, tümörü hızla dondurmak ve daha sonra yavaş ısınmayı (thaw) sağlamak, daha sonra bu dondurmak/ısıtmak siklusunun tekrarlanması ile yapılır. Unrezektabl, ancak karaciğer ile sınırlı metastazlarda cryoablasyon uygulaması sonuçları sistemik ve rejyonel kemoterapi uygulamalarından daha iyidir [10].

**Radyofrekans ablasyon.** Radyofrekans akımlarını ısıya dönüştürerek yumuşak dokuların solid tümörlerinin koagülasyon nekrozuna uğratılması esasına dayanır. Tümör içine yerleştirilen elektrot ile akım verilerek uç kısımda iyonik hareketlenmeye sebep olunur. Hızlı hareket eden iyonların sürtünmesi yüksek ısıya sebep olur. Yüksek ısı hücre içi proteinlerin ölümüne sebep olur ve hücre devamlılığı bozulur. Sonuçta da koagülasyon nekrozu olur. Oluşan bu koagülasyon nekrozu daha sonra vücut tarafında rezorbe edilir.

Radyofrekans, elektromagnetik spektrumdaki diğer enerjilere göre daha düşük enerjiye ve daha uzun dalga boylarına sahiptir. Radyofrekans ablasyon işlemi, perkütan, laparoskopik veya açık cerrahi sırasında yapılabilir. Elektrottan uzaklaştıkça akımın yoğunluğu giderek düşer ve ısı artışı yavaşlar. İşlem sırasında lezyon yakınlarındaki damarların radyatör etkisi ile ısı kaybı olur. Isı 50 dereceyi aşınca hücre içi proteinler denatüre olur ve hücre membranları devamlılıklarını yitirirler [10].

### **Cerrahi tedavi**

Her ne kadar diğer kanser türleri de karaciğer metastazı yaparlarsa da kolorektal kanser ve GIS nöroendokrin tümörleri direkt cerrahi uygulanabilecek tümörlerdir. Diğer kanser türlerinde karaciğer yayılımı sistemik yayılımla birlikte olabilir. Ancak portal sisteme direne olan yerlerdeki tümörler ise direk olarak karaciğere gelebilir. Daha önceleri yüksek

mortalite ile seyreden karaciğer rezeksiyonları; karaciğer anatomisinin belirlenmesi, preoperatif görüntüleme ilerlemeler, kardiyopulmoner monitorizasyonda gelişmeler, teknik gelişmeler ve daha iyi postoperatif bakım sağlanması gibi nedenlerle, artık emin olarak yapılabilmektedir. Mortalite ortalama %2-4, morbidite %20-40 arası bildirilmektedir [10].

### **Hastanın değerlendirilmesi**

Hastaların uygun seçimi için preoperatif değerlendirme önemlidir. Hastalar aşağıdaki kriterler yönünden değerlendirilmelidir.

#### ***Ekstrahepatik yayılım olup olmadığı***

Abdomen, toraks ve pelvis bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Kolonoskopi yapılmalıdır. Bunun amacı kolorektal kanserde rekürrens veya yeni bir primer odak varlığının araştırılmasıdır. Ayrıca pozitron emisyon tomografi (PET) scan yapılmalıdır. Bu teknik, neoplastik hücrelerin normalden daha fazla metabolizmaları olması nedeniyle, normal dokulardan daha fazla glukoz bulundurmaları esasına dayanır. İşaretli glukoz analogları verilerek (FDG: flourine-18-fluorodeoxyglucose) aktif tümör hücreleri araştırılır. Bu testin duyarlılığı %97, spesifikliğı %76'dır.

#### ***Anatomik olarak metastazın tam yerinin tesbiti:***

Gelişmiş abdominal tomografi ile lezyonların sayısı, tümörün vasküler yapılar ile ilişkisi ve karaciğer arteriyel anatomisinde varyasyon olup olmadığı ortaya konulabilir. Bazıları BT arteryografi yapılmasını önerirler. Duyarlılığı %94 dür. Ancak invaziv bir girişim olması, pahalı olması nedeniyle rutin değildir. Ayrıca helical BT yeterli bilgi sağlamaz ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (mangafodipir trisodium veya superparamagnetic iron oxide kontrast ajanları ile) ilave bilgi verebilir.

Preoperatif yapılabilecek bir diğer yöntem laparoskopi ve laparoskopik ultrasonografi (USG) dir. Bu yöntem konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre, rezektabilite hakkında daha iyi bilgi verir ve gereksiz laparotomileri önleyebilir. Jarnagin ve ark. [11] 104 hastayı laparoskopik olarak evrelemişler ve laparoskopi yapılmaksızın explorasyon yapılan 82 hasta ile karşılaştırmışlardır. Laparoskopi sonrası laparotomi yapılan hastaların %83 üne kütatif rezeksiyon yapılabilmüş iken laparoskopi yapılmadan laparotomi yapılan hastaların %66 sına kütatif rezeksiyon yapılabilmıştır.

#### ***Hastanın invaziv büyük bir cerrahiye tolere edip edemeyeceğı***

Aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalın fosfataz, protrombin zamanı, albumin ve bilirubin seviyesi gibi araştırmalar yapılmalıdır. Postoperatif pnömoni, plevral effüzyon, pulmoner emboli veya myokardiyal enfarktüs gibi komplikasyonları önlemek için kardiyopulmoner değerlendirme yapılmalıdır.

### **Cerrahi rezeksiyon için endikasyonlar**

Kolorektal karaciğer kanseri rezeksiyon kontrendikasyonları için daha önceleri kabul edilen standart kriterler: (1) >4 lezyon olması; (2) ekstrahepatik hastalık bulunması (portal lenf nodu metastazı) ve (3) <1 cm temiz sınır elde edilebilme olasılığı idi. Hughes ve ark. [12] 1989'da 1-2 karaciğer lezyonu olup rezeksiyon yapılan hastalar ile >4 karaciğer lezyonu olup rezeksiyon yapılan hastalardaki, hastaliksız dönem ve 5-yıllık yaşam oranlarını kıyaslamış ve  $\geq 4$  lezyonu olanlarda hastaliksız dönem ve 5-yıllık yaşamın daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Metastazın karaciğer dışına yayılması, kötü prognoz için önemli indikatördür. Adson ve ark. [13] ekstrahepatik hastalık olduğunda 5-yıllık yaşam olmadığını rapor etmişlerdir. Ohlsson ve ark. [14] rezeksiyon sınırı 1 cm'den fazla olan hastalarda 5 yıllık yaşam oranını %30, ancak 1 cm'den daha az rezeksiyon sınırı olanlarda ise %20 olarak raporlamışlardır.

Bugün artık fazla sayıda lezyonlar kütatif olarak tedavi edilebilmektedir. Lezyonu >4 olanlarda yapılan kütatif rezeksiyonlar ile <4 olanlara yapılan kütatif rezeksiyonlar

arasında fark yoktur. Dolayısıyla lezyonun sayısı artık önemli değildir. Önemli olan gerçek R0 rezeksiyon (spesmenin çevresinde >1 cm temiz sınırlarla radikal rezeksiyon) yapılabilmesidir.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center'de (New York, NY, ABD), cerrahi girişimden fayda görebilecek hastaları belirlemede, klinik skor geliştirilmiştir [15]:

1. Nod pozitif primer hastalık.
2. Hastalısız interval <12 ay.
3. Birden fazla hepatik tümör olması.
4. Maksimum hepatik tümör çapı >5 cm olması.
5. CEA seviyesi >200 ng/ml olması.

Bu kriterlerin 2'den fazlası yoksa karaciğer rezeksiyonu genellikle iyi sonuçlanır, ancak  $\geq 3$  varsa adjuvant tedavi usülleri denenmelidir.

Fong ve ark. [16] kolorektal metastatik hastalarda tekrarlayan karaciğer rezeksiyonlarının risk ve faydalarını değerlendirmişler ve 499 karaciğer rezeksiyonu yapılan hastanın yirmi beşine, izole rekürren hastalık nedeniyle, tekrarlayan karaciğer rezeksiyonu uygulamışlardır. Sonuç olarak, her ne kadar tekrarlayan karaciğer rezeksiyonları emin olarak yapılabilir ve yaşamı uzatırsa da bu rezeksiyonlardan sonra kür sağlanma oranı düşük olduğunu bildirmişlerdir.

## **Cerrahinin uygulanması**

### ***Karaciğer segmentleri***

1957 yılında Couinaud'un [17], vasküler dağılıma bağlı karaciğer fonksiyonel anatomisini tarifinden sonra, hepatik rezeksiyonlar daha az kanamalı yapılabilir. Karaciğer, herbiri kendi vasküler dağılımı ve safra yolları olan 8 segmente ayrılır. Bu segmentlerden her biri, diğer segmentlere zarar vermeden rezeke edilebilir. Nonanatomik rezeksiyonla küçük lezyonlar ve karaciğer yüzeyindeki lezyonlar için yapılabilir.

### ***İnsizyon***

Bilateral subkostal insizyon ile uygun ekspoşür sağlanabilir. Ekstahepatik yayılım olmadığını gösterilmesi için eksplorasyondan sonra, küçük omentum, trianguler ligament ve falsiform ligament kesilerek karaciğer mobilize edilir.

### ***Rezeksiyon sınırları***

Sağlıklı bir karaciğerde %85'e kadar rezeksiyon tolere edilebilir. Ancak postoperatif karaciğer yetmezliği riskini düşünerek bu kadar geniş rezeksiyona girişmemek ve özellikle karaciğer fonksiyonlarında sorun düşünülen hastalarda dikkatli olmak gereklidir:

1. Sağ lobektomi: segment V, VI, VII ve VIII
2. Sağ trisegmentektomi: segment IV, V, VI, VII ve VIII
3. Sol lateral segmentektomi: segment II ve III
4. Sol lobektomi: segment II, III, IV
5. Sol trisegmentektomi: segment II, III, IV, V ve VIII

Ameliyat sırasında olan kanamaların toplanması ve tekrar hastaya verilmesi yapılabilir. Kan kaybının azaltılmasına yönelik çalışmalardan bir diğeri total vasküler izolasyondur. Bu hem in-flow hem de out-flow için yapılmalıdır. Santral venöz basınç (SVB) nin 5 in altında tutulması da kan kaybını azaltır.

### ***PRINGLE manevrası***

Karaciğer tümörlerinde hepatektomi yapılırken kan transfüzyonu kaçınılmazdır. 1908'de Hogarth Pringle, hepatik pedikülün total olarak klemplenmesi ile karaciğer rezeksiyonlarında kanamanın durdurulabileceğini rapor etmiştir [18]. Bu manevra hepatektomi sırasında kan kaybını azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bugün

karaciğer rezeksiyonlarında bu manevranın uygulanması hemen hemen standarttır. Bu oklüzyon umbilikal tape ile lastik ile veya noncrushing klemlerle yapılabilir. Rezeksiyon sırasında pringle manevrasına rağmen olabilecek kanama odakları tutulup bağlanmalıdır. Bu kanamalar genellikle hepatik venlerden back-flow kanamalar olabilir. Klemp kaldırıldıktan sonra hepatik arter ve portal ven kanamaları kontrol edilmelidir. Genel uygulama 15 dk iskemi ve 5 dk reperfüzyon şeklindedir. İskemi süresi 60-120 dk kadar uzatılabilir. Ancak, devamlı veya aralıklı iskemi uygulaması, karaciğer parankiminin durumuna göre değişebilir. Her ne kadar hepatektomi sırasında Pringle manevrası uygulamanın emin olduğuna dair yazılar varsa da bu manevranın üst sınırı hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır. Karaciğer tümörü nedeniyle hepatektomi yapılan 112 hastada yapılan bir çalışmada, Pringle manevrası yapılmayan 50 hasta ve Pringle manevrası yapılan (20 dk klemp ve 5 dk klempin açılması olan) 62 hasta kıyaslandı [19]. Her iki grupta ameliyat öncesi ve sonrası (karaciğer fonksiyon testleri, interleukin 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 ve 6 ile tümör nekroz faktör- $\alpha$ ) değerler ve mortalite ve morbidite oranları kıyaslandığında, intermittant pringle manevrasına üst sınır toleransı 120 dk olarak rapor edilmiştir [19].

Karaciğer tümörü nedeniyle hepatektomi yapılan 100 hasta araştırıldı. Randomize olarak, 50 hastaya Pringle manevrası uygulandı (20 dk pringle manevrası ve 5 dk reperfüzyon), 50 hastaya ise uygulanmadı. Karaciğer cm<sup>2</sup> transection alanı başına düşen kan kaybı hesaplandı. Pringle manevrası uygulanan grupta daha az kan kaybı olduğu görüldü (Pringle manevrası yapılan grupta 12 ml/cm<sup>2</sup>, Pringle manevrası yapılmayan grupta 22 ml/cm<sup>2</sup>). Sonuç olarak pringle manevrası uygulanması daha az kan kaybına sebep olur ve karaciğer fonksiyon testlerinin daha iyi olmasını sağlar. Bu muhtemelen kanamaya bağlı olarak olabilecek hemodinamik değişikliklerin daha az olmasıyla açıklanabilir [20]. Buna karşılık Hardy ve ark. [21] ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada bir grupta intermitan klemeleme (IPC) uygulamış diğer grupta 30 dk devamlı klemeleme (CPC) uygulamış ve sağkalım, karaciğer fonksiyon testleri ve histolojik olarak intermitan klemelemenin gereksiz olduğu sonucuna varmışlardır. Buna karşılık Belghiti ve ark [22], özellikle anormal karaciğer parankimi olan hastalarda olmak üzere, IPC'de, CPC'ye göre, daha iyi parankimal tolerans olduğunu rapor etmişlerdir. Uchinami ve ark. [23], intermittant klemelemenin, devamlı klemelemeye göre, serbest radikal yapımı ve karaciğer harabiyetini önemli oranda azalttığını bildirmişlerdir.

Genelde kabul gören uygulama nonsirotik hastalarda 15 dakika klemeleme ve 5 dakika klempin kaldırılması şeklindeki uygulamadır. Nonsirotik karaciğeri olan ratlarda, hepatik kan akımında intermittant oklüzyon uygulanırken en uygun süre klemeleme için 15 dakika ve reperfüzyon için 15 dk olarak bildirilmiştir [24]. Ancak sirotik karaciğerlerde en uygun süre belirsizdir. Sirotik hastalarda fonksiyon gören karaciğer parankim rezeksiyonu minimal olmalıdır. Bu hastalarda daha sonra karaciğer yetmezliği riskinden dolayı, fonksiyon gören tümörsüz karaciğer parankimi aşırı rezeksiyonundan kaçınılmalıdır. Bunun için hastaların seçimi ve kalan karaciğer kısmındaki damarsal yapıların korunması önemlidir. Cheng ve ark. [25], santral karaciğer rezeksiyonu yapılan sirotik hastalarda total oklüzyon ve parsiyel oklüzyon uygulamasının sonuçlarını yayınlamışlar ve total oklüzyon uygulanan hastalarda operatif kan kaybını ve gereken kan transfüzyonu miktarını daha fazla bulmuşlardır. Takayama ve ark. [26], nonsirotik hastalarda 322 dk kadar total klemeleme yapılmasının emniyetli olabileceğini bildirmişlerdir. Bu süre sirotik hastalarda (total iskemik süre) hemihepatik klemeleme, 207 dk olarak bildirilmiştir [26]. Wu ve ark. [27], sirotik hastalarda en uzun 204 dk total klemeleme süresinin olduğunu ve mortalite, morbidite, geç hepatik yetmezlik oranlarının etkilenmediğini bildirmişlerdir. Sirotik hastalarda hemihepatik klemeleme tavsiye edilmektedir [25].

Pringle manevrası intestinal konjesyon ve tüm karaciğerde iskemiye sebep olur. Bu bakımdan değişik modifikasyonlar tarif edilmiştir: hemivasküler kontrol, intrahepatik portal pedikülün suprahilar kontrolü, hemihepatik hipotermik perfüzyon gibi. Chang iğnesi daha az iskemi reperfüzyon injurisine sebep olmaktadır ve intestinal konjesyon

daha azdır [28].

### **Diğer**

Karaciğer rezeksiyonlarında Cavitron ultrasonik aspiratör (CUSA) kullanılması faydalı olabilir. Titanyum uç longitudinal aks'ta 23 kHz (23.000 kez/sn) titreşim yapar. Uç doku ile temas ettiğinde mekanik enerji transferi olur. Çevre dokulara zararı minimaldir. Bistüri veya laser daha fazla hasar yapar. Elektrokoterde en fazla harabiyet olur. Argon-beam koagulator bir diğer hemostatik cihazdır. Bu laser teknolojisini kullanır. Nonkontakt koagülasyon sağlar. Hızlı ve etkilidir. Rezeksiyon hattı yakınındaki mikroskopik tümör hücrelerini de tahrip edebilir [29]. Bu özelliğinden dolayı rezeksiyon yerinde rekürrenslerin önlenmesinde faydalı olabilir.

Intraoperatif USG ile <2 cm metastazlar tesbit edilebilir. Palpasyonla veya diğer metodlarla gözden kaçabilecek lezyonların tesbitinde faydalı olabilir. Karaciğer yapısı detaylı olarak ortaya konabilir. Hepatik lezyonlar ile damarsal yapıların ilişkisi anlaşılır.

Hepatektomi yapılırken kanama kontrolü için bir diğer yöntem Chang iğnesi ile sütürasyon olabilir. Chang iğnesi 18G çelik bir iğnedir. Ucunda bir çengel vardır. Bu çengel iğne karaciğer içinden geçirildikten sonra ipliğin tutulup geri çekilmesini sağlar. Bu amaçla kullanılan iplik genelde kullanılan kalın geri emilemez ipliktir. Uygulamadan sonra iplik bağlanarak kan akımı bloke edilmiş olur, 3-5 cm aralıklarla tekrarlayan sütürler konulabilir. İğnenin dışında, Chang manevrası sırasında doku ve vasküler hasarı önlemek için kılıf vardır. Hepatik rezeksiyonlarda kullanılabilir. Basit ve emin bir yöntemdir. Total kat karaciğer sütürü atmak mümkündür. Daha az kan kaybı olur. USG eşliğinde yapıldığında hepatic venler görülerek uygulanabilir. Hepatik in-flow ve back-flow veya her ikisini de minimize ederek iskemik ve reperfüzyon hasarlarını önleyebilir [28]. Tam kat kilitlemeli sütürler ile karaciğer parankiminin dikilmesi in-flow ve back-flow akımı kontrol eder. Parankim kesilmesi sırasında kan kaybı azalır. Bu yöntem basit ve emindir [30].

### **Parsiyel hepatektomi sonrası kemoterapi**

Karaciğer rezeksiyonu yapılan hastaların yaklaşık %66'sında rekürrens görülebilir. Bu hastaların % 60-70'inde rekürrens ilk 2 yıl içinde olur. Rekürrens olabileceği ilk yer karaciğerdir. Rezeksiyon yapılan hastalarda yaşam oranı ilk rezeksiyona paraleldir. Bazı hastalarda üçüncü rezeksiyon da denenebilir.

Postoperatif kemoterapi verilmesi mikrometastazları elimine edebilir diye düşünülebilir. Sistemik kemoterapinin sağkalıma olumlu etkileri gösterilememiştir. Hepatik arter infüzyonunun sonuçları ise tartışmalıdır. Kemeny ve ark. [31], kolorektal karaciğer metastazının rezeksiyonundan sonra, floxuridine hepatic arter infüzyonu ve sistemik 5-FU birlikte verilmesinin, yalnızca sistemik kemoterapi alanlarla kıyaslandığında, sağkalımı uzattığını bildirmişlerdir. Kooby ve ark. [32], rezeksiyondan sonra erken dönemde adjuvan kemoterapi verilmesi olumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak rejenerasyon olan karaciğerde DNA sentezinin tamamlanmasından önce verildiğinde fatal sonuçlar ortaya çıkabilir. Hepatositlerin metabolik fonksiyonları üzerine zararlı etkileri vardır.

Kolorektal kanser izole karaciğer metastazlarında hepatic rezeksiyon, küratif amaçlı bir cerrahidir. Uygun hasta seçilmesine rağmen ve uygun cerrahi girişim yapılmasına rağmen bu hastaların büyük çoğunluğunda rekürrens olmaktadır. Karaciğer rezeksiyonundan sonra rekürrenslerin en fazla görüldüğü yer karaciğerdir. Parsiyel karaciğer rezeksiyonu rezidüel hepatic mikrometastazların büyümesini hızlandırır. Bu da tesbit edilemeyen mikroskopik odakların kalabilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Kaldı ki, hayvan deneylerinde parsiyel hepatektominin, rezidüel mikroskopik odakların büyümesini hızlandırabileceğini göstermektedir [33]. Ayrıca hepatektomiden sonra growth faktör artışı bunların büyümelerini arttırabilir. Hepatektomiden sonra karaciğerde tümör büyümesini, karaciğer cytokine-growth faktör aktivasyonundaki değişikliklerin katkısı

olabilir [34].

Çoğu medikal onkolog, hepatik rezeksiyondan sonra adjuvan kemoterapinin başlangıç zamanı olarak 4 hafta sonrayı seçer. Bunun sebebi sitotoksik ajanlar, rejenera olan karaciğerde, DNA sentezini bozabilirler düşüncesidir. Adjuvan kemoterapi, rezeksiyondan sonra erken dönemde verilirse gidişe iyi yönde etki eder. Ancak rejenera olan karaciğerde DNA sentezinden önce verilirse ölümcül sonuçlar doğurabilir. Hayvan çalışmalarında %70 hepatektomi sonrası pik DNA sentezinin 72 saatten önce olduğunu göstermiştir [35]. Karaciğer rezeksiyonundan sonra kemoterapi zamanını belirlemede noninvaziv fosfor-31 nükleer manyetik rezonans faydalı olabilir [36].

### Kaynaklar

1. Ballantyne GH, Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71:4252-66.
2. Jatzko G, Wette V, Muller M. Simultaneous resection of colorectal carcinoma and synchronous liver metastases in a district hospital. *Int J Colorectal Dis* 1991; 6:111-4.
3. Schwartz SI: Liver, in Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC, (eds): Principles of Surgery, 7th ed, p 1411. New York, McGraw Hill, 1999.
4. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984; 199:502-8,
5. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, Marrero AM, Prasad M, Bluggart LH and Brennan MF. Liver resection for colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 938-46,
6. Bismuth H, Adam R, Levi F. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224:509-20.
7. Okuno K, Yasutomi M, Kon M. Intrahepatic interleukin-2 with chemotherapy for unresectable liver metastases: A randomized multicenter trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:1116-21.
8. Okuno K, Hirohata T, Nakamura K. Hepatic arterial infusions of interleukin-2-based immunochemotherapy in the treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Clin Ther* 1993; 15: 672-83.
9. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30: 969-85.
10. Ensminger WD, Gyves JW. Clinical pathology of hepatic arterial chemotherapy. *Semin Oncol* 1983; 10:176-82.
11. Jarnagin WR, Bodniewicz, Dougherty E. A prospective analysis of staging laparoscopy in patients with primary and secondary hepatobiliary malignancies. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 34-43.
12. Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH. Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. Optimizing the results of treatment. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 39-359.
13. Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984; 119:647-51.
14. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg* 1998; 22:268-77.
15. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230:309-21.
16. Fong Y, Blumgart LH, Cohen A, Fortner J, Brennan MF. Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. 1994; 220: 657-62.
17. Couinaud C, Le Foie. *Etudes Anatomiques et Chirurgicales*. Paris, Masson, 1957.
18. Pringle JB. Notes on arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908;48:541-9.
19. Kwan Man, Sheung-Tat Fan, Irene O. L. Ng, Chung-Mau Lo, FRACS; Chi-Leung Liu,

- Wan-Ching Yu, MB; John Wong. Tolerance of the liver to intermittent Pringle Maneuver in hepatectomy for liver tumors. *Arch Surg* 1999; 134: 533-9.
20. Man K, Fan ST, Ng I, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective Evaluation of Pringle maneuver in Hepatectomy for Liver Tumors by a randomized Study. *Ann Surg* 1997; 226: 704-13.
  21. Hardy KJ, Tancheroen S, Shulkes A. Comparison of continuous versus intermittent ischaemia-reperfusion during liver resection in an experimental model. *Br J Surg* 1995; 82: 833-6.
  22. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, Marty J, Farges O. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: A controlled study. *Ann Surg* 1999; 229: 369-75.
  23. Uchinami M, Muraoka R, Horiuchi T. Effect of intermittent hepatic pedicle clamping on free radical generation in the rat liver. *Surgery* 1998; 124: 49-56.
  24. Horiuchi T, Muraoka R, Tabo T, Uchinami M, Kimura N, Tanigawa N. Optimal cycles of hepatic ischemia and reperfusion for intermittent pedicle clamping during liver surgery. *Arch Surg* 1995; 130: 754-8.
  25. Cheng-Chung Wu, Dah-Cherng Yeh, Wai-Meng Ho, Chu-Leng Yu, Shao-Bin Cheng, Tse-Jia Liu, Fang-Ku P'eng.: Occlusion of Hepatic Blood Inflow for Complex Central Liver Resections in Cirrhotic Patients. A Randomized Comparison of Hemihepatic and Hepatic Occlusion Techniques. *Arch Surg* 2002; 137:1369-76.
  26. Takayama T, Makuuchi M, Inoue K, Sakamoto Y, Kubota K, Harihara Y. Selective and unselective clamping in cirrhotic liver. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 376-80.
  27. Wu CC, Hwang CR, Liu TJ, P'eng FK. Effects and limitations of prolonged intermittent ischaemia for hepatic resection of the cirrhotic liver. *Br J Surg* 1996; 83; 121-4.
  28. Chang YC, and Nagasue N: Blocking intrahepatic inflow and backflow using Chang's needle during hepatic resection: Chang's maneuver. *HPB* 2008; 10: 244-248.
  29. Yamagata M, Matsumata T, Ikeda Y. Recurrence near the resection line of hepatocellular carcinoma in the anterosuperior subsequent of the liver—the effect of the argon beam coagulator. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 9-12.
  30. Chang YC, Nagasue N, Chen CS, Lin XZ. Simplified hepatic resections with the use of a chang's needle. *Ann Surg* 2006; 243:169-72.
  31. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 2039-48.
  32. Kooby DA, Zakian KL, Challa SN. Use of phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy to determine safe timing of chemotherapy after hepatic resection. *Cancer Res* 2000; 60:3800-6.
  33. Panis Y, Ribeiro J, Chretien Y, Nordlinger B. Dormant liver metastases: an experimental study. *Br. J. Surg* 1992; 79: 221-3.
  34. Picardo A, Karpoff H, Ng B, Lee J, Brennan MF, Fong Y. Partial hepatectomy accelerates local tumor growth:potential roles of local cytokine activation. *Surgery* 1998; 124: 57-64.
  35. Jacob Ifabrikant . The kinetics of cellular proliferation in regenerating liver. *Journal of Cell Biology* 1968; 36 :551-65.
  36. Kooby DA, Zakian KL, Challa SN, Matei C, Petrowsky H, Yoo HH, Koutcher JA, Fong Y. Use of Phosphorous-31 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy to Determine Safe Timing of Chemotherapy after Hepatic Resection. *Cancer Research* 2000; 60: 3800-6.