

Karaciğer Metastazı Olan Kolorektal Kanserli Hastalarda Sağkalıma Etkili Faktörler

Factors Effecting Survival of Colorectal Cancer Patients with Liver Metastasis

MEHMET KORKMAZ,¹ BURHAN MAYİR,² KENAN DEMİRBAKAN,¹ ALTAN ÖZDEMİR,³ MUHİTTİN YAPRAK,¹ KEMAL EMEK¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya - Türkiye, ²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Antalya - Türkiye, ³Bucak Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Burdur - Türkiye,

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanserli hastaların önemli bir kısmında tanı anında yada sonrasında karaciğer metastazları saptanmaktadır. Bu çalışmanın amacı kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazı bulunan hastalarda genel sağkalım sonuçları ile beraber sağkalıma etkili faktörleri araştırmaktır.

Yöntemler: Kolorektal kanser sebebiyle ameliyat edilen ve tanı anında yada sonrasında karaciğer metastazı saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyalarından hasta bilgileri geriye dönük olarak alınarak değerlendirilmeler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 69 hasta dahil edildi. 48 (%69.5) hastada senkron metastaz, 21 (%30.5) hastada metakron metastaz izlendi. 3 hastaya sağ hepatektomi, 1 hastaya

ABSTRACT

Objective: Liver metastasis is detected in significant number of patients with colorectal carcinoma at or after the time of diagnosis. Aim of our study is to evaluate general survival outcome and factors effecting survival of colorectal cancer patients with liver metastasis.

Methods: Patients who underwent operation for colorectal carcinoma with liver metastasis that is detected at or after time of diagnosis were included in our study. Information about patients were recorded from patient files retrospectively.

Results: Our study involve 69 patients. Synchronous metastasis was detected in 69.5% of patients (48), metachronous metastasis was detected in 30.5% of patients (21). Right hepatectomy performed to three

Başvuru Tarihi: 19.09.2014, Kabul Tarihi: 02.12.2014

Dr. Burhan Mayir
Gürsu Mahallesi 344 Sokak Altınkum Konakları
2. Kısım E2 07070 Antalya - Türkiye
Tel: 0532.7200373
e-mail: burmay@yahoo.com

Kolon Rektum Hast Derg 2015;25:15-20

sol hepatektomi, 31 hastaya da karaciğer metastazektomi uygulandı. 5 hastaya radyofrekans ablasyon uygulandı. 2 hastaya kemoembolizasyon uygulandı. Bir hastaya takiplerde akciğer metastazı gelişmesi üzerine akciğer rezeksiyonu uygulandı. Takip edilen hastaların 45 (%65)'i, öldü. 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı varlığı kötü sağkalım ile ilişkili bulundu ($p=0.008$). Metastatik segment sayısı 2 veya daha fazla olan hastalarda, metastaz rezeksiyonu yapılamayan hastalarda, metastaz çapı 5 cm'den büyük olan hastalarda, senkron metastaz saptanan hastalarda sağkalım daha kötü idi **Sonuç:** Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda metastatik segment sayısı ve metastaz çapı sağkalımla ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Karaciğer metastazı, Sağkalım

patients, left hepatectomy to one patient and liver metastasectomy to 31 patients. Radiofrequency ablation therapy was performed to five patients. To two of patients chemoembolisation was done. Lung resection was performed to one patient because of detection of lung metastasis at follow up. 65% of patients (45) have died. Survival is negatively effected in patients with four or more lymph node metastasis ($p=0.008$). Poor survival was detected in two or more metastatic segment existence, metastasis detected with more than 5 cm in diameter, patients with synchronous metastasis and patients with unresectable metastasis

Conclusion: Survival ratio is related with metastatic segment count and diameter of metastasis in colorectal carcinoma patients with liver metastasis.

Key words: Colorectal cancer, Liver metastasis, Survival

Giriş

Kolorektal kanser, gastrointestinal sistem tümörleri içerisinde en sık görülen kanser olup, insanlarda en sık görülen üçüncü kanser türüdür.¹ Kolorektal kanserler, Türkiye'de kansere bağlı ölüm sebeplerinde dördüncü sıradadır.² Gelişmiş ülkelerde tedavideki gelişmeler ve erken tanı ile mortalite oranları azalmaktadır.³ Kolorektal kanserli hastalarda en önemli ölüm nedeni başta karaciğer olmak üzere uzak organ metastazlarıdır.⁴ Tüm kolorektal kanserli hastaların %25'inde tanı anında senkron karaciğer metastazı varken, %50'sinde sonraki dönemde metakron karaciğer metastazı gelişir. Kolon kanserine bağlı karaciğer metastazlarında karaciğer rezeksiyonu altın standarttır.⁵ Fakat karaciğer dışı yayılım, hastanın yandaş problemleri, geriye kalacak karaciğer dokusunun yetersiz olması, tümörün çapı, sayısı, karaciğerde farklı lokalizasyonlarda ortaya çıkması ve önemli yapılara komşuluğu gibi anatomik sebepler dolayısıyla hastaların ancak %20-25'i rezeksiyona uygundur.^{6,7} Tedavisiz sağkalım ortalama 6-12 ay ve 5 yıllık sağkalım %10'dan azdır. Metastaz rezeksiyonu yapılan hastalarda ise 5 yıllık sağkalım %30-40 oranındadır.²

Bu çalışmanın amacı kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazı olan hastalarda genel sağkalım sonuçları ile beraber sağkalıma etkili faktörleri araştırmaktır.

Materyal ve Metot

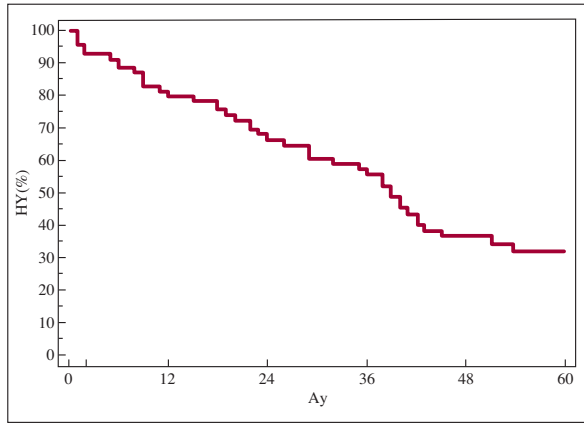
Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi bölümünde kolorektal kanser tanısıyla opere edilen ve senkron yada metakron karaciğer metastazı saptanan hastalar dahil edildi. Hasta dosyalarından geriye dönük olarak hastalar, yapılan cerrahi girişimler ve cerrahi sonrası takip ile ilgili bilgiler kayıt edildi. Tüm veriler SPSS 18.0 (Chicago, USA) programına kayıt edildi. Ortanca takip süresi 35 ay olduğu için yaşam yüzdesi ölçütü olarak 2 yıl esas alındı. Hasta yaşamı (HY) analizi Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırılmada Log Rank testi kullanıldı. Senkron ve metakron metastazlara etki eden değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 69 hasta dahil edildi. Hastalar 1-156 ay (ort:35) arası takip edildi. Hastaların 25 (%36)'i kadın, 44 (%64)'ü erkek idi. Hastaların yaşları 36-83 (ort:59) arasında idi. Hastaların tümör yerleşimleri tablo 1'de verilmiştir. Acil veya elektif şartlarda 65 (%94) hastaya kolorektal tümör için radikal rezeksiyon yapılır iken 4 (%6) hastaya palyatif girişimler yapıldı. Tüm hastalarda kolorektal tümör rezeksiyonunun histopatolojik tanısı adenokanser idi. 3 hastaya sağ hepatektomi, 1 hastaya

Tablo 1. Primer tümör yerleşimine göre hasta dağılımı.

Lokalizasyon	n	%
Çekum	7	10
Çıkan Kolon	8	12
Transvers Kolon	4	6
İnen Kolon	2	3
Sigmoid Kolon	22	32
Rektum	26	38



Şekil 1. Genel sağkalım, HY: Hasta yaşamı.

Tablo 3. Metastaz izlenen segment sayısına göre hasta dağılımı.

Segment Sayısı	n	%
1	21	30
2	15	22
3	8	12
4 ve üzeri	17	25
Veri olmayan	8	12

Tablo 2. Hasta yaşamı ve kolorektal kansere ait değişkenler.

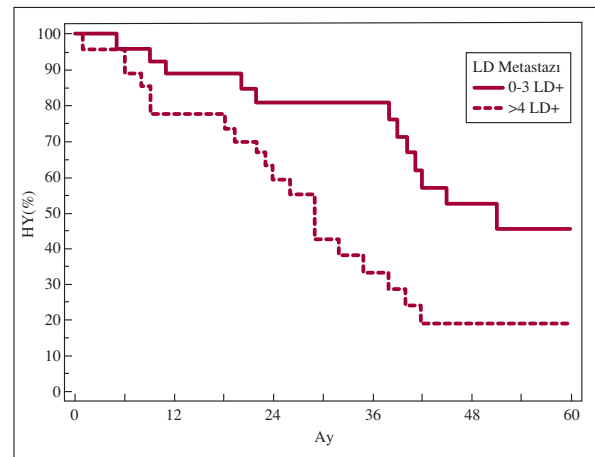
Değişken	n	Yaşam, Ortanca (%95 KI*), ay	2 Yıl Yaşam, %	p **
Kolorektal Kanserin Yeri				0.81
Kolon	43	38 (21-55)	63	
Rektum	26	39 (35-43)	73	
Duvar İnvazyon derinliği				0.46
T1-T3	41	39 (28-50)	66	
T4	8	42 (HY)	63	
LD metastazı				0.008
0-3(N0-N1)	26	51 (HY)	81	
≥ 4(N2)	27	29 (25-34)	59	
Kolon Kanserin Diferansiyasyonu				0.80
İyi-Diferansiye	15	38 (29-47)	67	
Orta-Kötü Diferansiye	40	38 (29-47)	68	

*KI: Konfidans İnterval,** Long Rank Testi ile

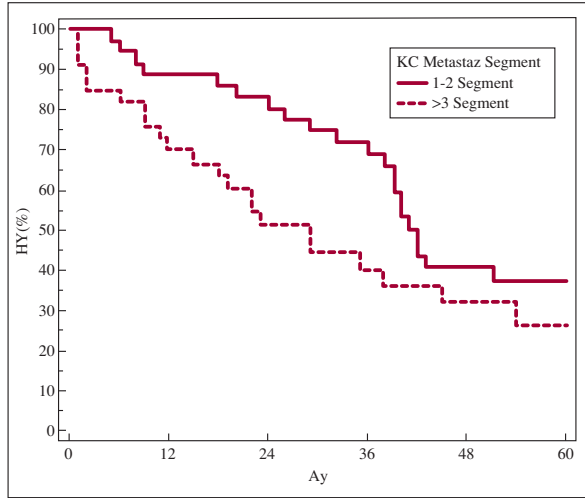
sol hepatektomi, 31 hastayada karaciğer metastazektomi uygulandı. 5 hastaya radyofrekans ablasyon uygulandı. 2 hastaya kemoembolizasyon uygulandı. 23 hastada ise karaciğer metastazlarına cerrahi ve ya girişimsel olarak bir yaklaşımda bulunulamadı. Bir hastaya akciğer metastazı gelişmesi üzerine akciğer rezeksiyonu uygulandı. Takip edilen hastaların 45 (%65)'i, öldü (Şekil.1).

Kolorektal kansere ait değişkenlerden 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı varlığı, kötü sağkalım ile ilişkili bulundu ($p=0,008$) (Şekil 2). Kolorektal kansere ait diğer değişkenler ile sağkalım arasında bağlantı kurulamadı (Tablo 2).

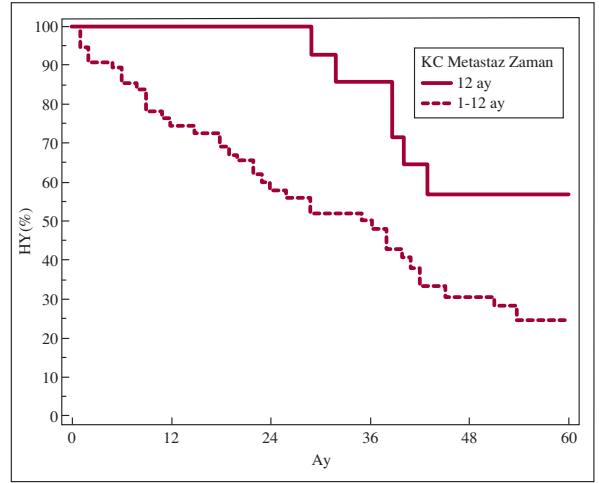
Karaciğere ait değişkenlerden metastaz izlenen segment sayısına göre hasta dağılımı tablo 3'te görülmektedir.



Şekil 2. Lenf nodu metastazı ile genel sağkalım ilişkisi. HY: Hasta yaşamı.



Şekil 3. Metastaz izlenen segment sayısı ile genel sağkalım ilişkisi. HY: Hasta yaşamı.



Şekil 4. Metakron metastaz süresi ile genel sağkalım ilişkisi. HY: Hasta yaşamı.

Metastatik segment sayısı 2 veya daha fazla olan hastalarda, metastaz rezeksiyonu yapılamayan hastalarda, metastaz çapı 5 cm'den büyük olan hastalarda, senkron metastaz saptanan hastalarda sağkalım daha kötü idi (Tablo 4).

1 veya 2 segmentte metastaz saptanan hastaların 2 yıllık yaşam süresi %81 iken, 2 'den fazla segmentte metastaz saptanan hastaların 2 yıllık yaşam süresi %52 olarak bulundu (Şekil 3). Tek lobda metastaz saptanan hastaların 2 yıllık yaşam süresi %81 iken, bilobar metastaz saptanan

Tablo 4. Hasta yaşamı ve karaciğere ait değişkenler.

Değişken	n	Yaşam, Ortanca (%95 KI*), ay		2 Yıl Yaşam, %	p **
KC metastaz segment sayısı					0.045
≤2	36	42	(39-45)	41	
>2	33	29	(18-40)	52	
KC metastaz dağılımı					0.085
Tek lob	37	41	(38-44)	81	
İki lob	32	23	(01-45)	34	
KC metastaz çapı					0.11
<5 cm	37	40	(36-44)	76	
≥5 cm	12	29	(15-43)	58	
KC metastaz rezeksiyonu					0.005
Yapıldı	35	43	(26-59)	86	
Yapılmadı	34	23	(12-34)	47	
KC metastazının başlangıcı					0.012
Senkron	48	29	(14-44)	54	
Metakron	21	96	(21-171)	91	
Primer kanser tanısı ile KC metastaz arası süre, ay					0.037
>12	14	96	(0-194)	93	
≤12	55	35	(23-47)	58	
KC dışı metastaz					0.073
Yok	39	43	(35-51)	72	
Var	30	29	(17-41)	60	

*KI: Konfidans İnterval,** Long Rank Testi ile

Tablo 5. Metakron vesenkron metastaza ait değişkenler.

	Metakron	Senkron	P
Metastaz Sayısı			0.001
1-2 segment	22 (%52)	20 (%48)	
≥ 3 segment	4 (%11)	34 (%89)	
Differansiyasyon			0.755
İyi	4 (%27)	11 (%75)	
Orta-kötü	15 (%33)	30 (%67)	
Tümörün T Evresi			0.726
T1-T3	13 (%30)	30(%68)	
T4	4(%36)	7(%64)	
Tümörün N Evresi			0.436
N0-N1	10 (%33)	20 (%67)	
N2	7 (%24)	22 (%76)	
Metastaz Çapı			0.038
< 5 cm	20 (%48)	22 (%52)	
≥5 cm	2 (%15)	11 (%85)	
Tümör Yerleşimi			0.538
Kolon	15 (%30)	35 (%70)	
Rektum	11 (%37)	19 (%63)	

hastaların 2 yıllık yaşam süresi %34 idi. Senkron metastaz saptanan hastalarda 2 yıllık yaşam süresi %54 iken, metakron metastaz saptanan hastalarda 2 yıllık yaşam süresi %91 olarak bulundu.

48 (%69.5) hastada senkron metastaz, 21 (%30.5) hastada metakron metastaz izlendi. Senkron ve metakron metastazı olan hastalar karşılaştırıldığında, senkron metastazı olan hastalarda 5 cm'den büyük metastaz sayısı ve 3 ve daha fazla sayıda segmentte metastaz bulunması oranı metakron metastazı bulunan hastalara göre daha fazla idi (Tablo 5).

Metakron metastaz saptanan hastalarda primer tümör tanısı ile metastaz saptanması arasında geçen süre 12 aydan az olan hastalarda 2 yıllık yaşam süresi % 93 iken, 12 aydan az olan hastalarda %58 olarak bulundu (Şekil 4).

Tartışma

Kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazı varlığından altın standart tedavi karaciğer rezeksiyonudur. Karaciğerdeki lezyon sayısı 4 veya daha az olan hastalar, tümör çapı 5 cm veya daha altında olan hastalar, karaciğer dışı yayılım olmayan hastalar, evre I ve II kanser rezeksiyonu sonrası iki yıl veya daha geç zamanda metastaz ortaya çıkan hastalar ve CEA seviyesi 5 ng/ml

altında olan hastalar rezeksiyon için en iyi adaylardır.⁸ Kolorektal kanserde karaciğere metastazı rezeksiyonundan sonra bile yüksek oranda tekrar metastaz saptanması bu hastalarda neoadjuvant ve adjuvant kemoterapilere ilgiyi arttırmıştır. Tanı anında rezeke edilemeyecek olan hastalardan %10-30'unun neoadjuvant kemoterapi sonrası rezeke edilebilir hale geldiği görülmüştür.⁹ Günümüzde cerrahi ve teknolojik gelişmelerle bağlı olarak ortaya çıkan portal ven embolizasyonu ile karaciğer hipertrofisi sağlanması, kriyoterapi, radyofrekans ablasyon uygulamaları, aşamalı rezeksiyon gibi cerrahi teknikler ile cerrahi girişim uygulanan hasta oranı arttırılmıştır.¹⁰ Bu tekniklerin de kullanılması ile son yıllarda rezeksiyon endikasyonları genişletilmiş, karaciğer dışı metastaz olan hastalarda, bilobar, multipl yerleşimli ve büyük çaplı metastazlarda bile metastaz rezeksiyonunun yapılabileceği ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir.¹¹

Kolorektal kansere bağlı karaciğer metastazı varlığında primer tümörün özelliği ne olursa olsun hasta evre 4 olmakta ve sağkalım azalmaktadır. Kolorektal kanserin duvar invazyon derinliği, tümörün diferansiyasyon derecesi gibi sağkalımı olumsuz etkileyen özellikleri, çalışmamızda da görüldüğü gibi karaciğer metastazı varlığında sağkalım üzerine olumsuz etki göstermemektedir. Çalışmamıza benzer şekilde Merkel ve ark. karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli 282 hastayı içeren çalışmalarında TNM evrelemesinin sağkalıma bir etkisinin olmadığını göstermiştir.¹² Primer tümöre ait faktörlerden duvar invazyon derinliği ve tümörün diferansiyasyon derecesi sağkalımı etkilememesine rağmen, bölgesel lenf nodu tutulumu sağkalım ile ilişkili olarak bulunmuştur. Karaciğere metastatik kolorektal kanserde lenf bezi tutulumunun sağkalıma etkisi başka çalışmalarda da benzer şekilde gösterilmiştir.¹³ Bu sonuçlar kolorektal kanserli hastalarda gerek, karaciğer, gerekse bölgesel lenf bezi metastazlarının, sağkalımı belirlemede primer tümöre ait duvar invazyon derinliği ve tümörün diferansiyasyon derecesi gibi sağkalım üzerine olumsuz faktörlerden daha önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda senkron metastaz saptanan hastalarda metastaz sayısı ve çapı, metakron metastaz saptanan hastalara göre daha fazla idi. Bununla bağlantılı olarak ta metakron metastaz saptanan hastalarda sağkalım senkron metastaz saptanan hastalara göre de daha iyi

olarak bulunmuştur. Bu durum primer tümörü olan hastaların takip edilmesi sebebiyle, metastazın daha erken evrede saptanması ve erken tedavi girişimleri ile tedavi edilebilmesi ile açıklanabilir. Ren ve ark. da metakron metastazı olan hastalarda rezeksiyon ile daha iyi sağkalım elde edilebildiğini göstermiştir.⁵ Çalışmamızda ayrıca metakron metastaz saptanma süresinin sağkalımla da ilişkili olduğu da saptanmıştır. Tan ve ark. ile Pierre ve ark. çalışmamıza benzer şekilde

tanı sonrası 12 aydan önce metastaz saptanan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğunu göstermişlerdir.^{14,15} Sonuç olarak kolorektal kanserli hastalarda karaciğerdeki metastatik segment sayısı ve metastaz çapı sağkalımla ilişkilidir. Gerek karaciğer, gerekse bölgesel lenf bezi metastazlarının, sağkalımı belirlemede primer tümöre ait duvar invazyon derinliği ve tümörün diferansiyasyon derecesi gibi sağkalım üzerine olumsuz faktörlerden daha önemli olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. McMillan DC, McArdle CS. Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol.* 2007;16:3-5.
2. Cokmert S, Ellidokuz H, Demir L, *et al.* Survival Outcomes of Liver Metastasectomy in Colorectal Cancer Cases: A Single-Center Analysis in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev,* 2014;15:5195-5200.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
4. de Liguori Carino N, van Leeuwen BL, Ghaneh P, Wu A, Audisio RA, Poston GJ. Liver resection for colorectal liver metastases in older patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;67:273-8.
5. Ren L, Lv SX, Zhong YS, *et al.* Prognostic analysis of 669 liver metastasis of colorectal cancer cases. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2009;12:337-41.
6. Costantini CL, Reid TR, Bouvet M. Resection of hepatic metastasis after 5-Fluorouracil and cofactor for colon cancer. *Hepatogastroenterology* 2009;56:645-9.
7. Konopke R, Roth J, Volk A, *et al.* Colorectal Liver Metastases: an Update on Palliative Treatment Options. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012;21:83-91.
8. Rajaganeshan R, Jayne DG, Malik HZ, *et al.* Biological characteristics and behaviour of putatively curatively resected colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:439-44.
9. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. *World Journal of Surgical Oncology* 2011;9:154.
10. Frankel TL, D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol.* 2014;109:2-7.
11. Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, *et al.* Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. *Eur J Cancer.* 2014;50:1747-57.
12. Merkel S, Bialecki D, Meyer T, Müller V, Papadopoulos T, Hohenberger W. Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2009;100:349-57.
13. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis. *Arch Surg* 2007;142:45-50.
14. Tan MC, Butte JM, Gonen M, *et al.* Prognostic significance of early recurrence: a conditional survival analysis in patients with resected colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford)* 2013;15:803-813
15. Pierre L, Antoine D, Guy L, *et al.* Incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;4(Epub ahead of print)