

Bölüm 12

İRREZEKTABL KOLOREKTAL KANSERLERİN KARACİĞER METASTAZLARINDA KARACİĞER NAKLİ

Vüsal ALIYEV¹

GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK), dünya çapında en sık görülen üçüncü kanser tipidir ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir (1). İlk tanı anında, KRK hastalarının yaklaşık %15-25'de, aynı anda karaciğerde de metastazlar saptanıyor (3). Diğer %20-25'lik hastada ilk tanıdan itibaren 5 yıl içinde uzak metastazlar gelişiyor (4). Kolorektal karaciğer metastazlı (KRM) hastaların yaklaşık %20'si karaciğer rezeksiyonu adaydır, (5) buna rağmen yaklaşık %60 ila %70'i ameliyat sonrası ilk 3 yıl içinde nüks gelişiyor (6). Bu nedenle palyatif kemoterapi, KRM'lı hastaların çoğu için tedavi seçeneğidir. İyi performans durumu (ECOG 0 veya 1) olan seçilmiş hastalarda daha uzun genel sağkalım (GS) elde edilmiş olmasına rağmen, birinci basamak kemoterapinin başlangıcından itibaren ortalama GS yaklaşık 2 yıldır ve 5 yıllık GS yaklaşık %10'dur, ayrıca (K)RAS negatif veya BRAF mutasyonları ve sol taraflı tümörler daha iyi prognoz sergiliyor (7-11).

Tedavi için tek seçenek, perioperatif kemoterapi ile kombine bir karaciğer rezeksiyonudur, ancak tüm hastaların yarısından azı kemoterapiden sonra rezeksiyon için aday olabiliyorlar (3). Ayrıca, negatif sınırlı karaciğer rezeksiyonu yapılsa bile, kalan karaciğerde radyolojik olarak da saptanamayan mikrometastazlar saklanabilir ki, bu da ileride vakaların %50'sinden fazlasında nüksden sorumlu olabiliyor (6).

Karaciğer transplantasyonu (KT), potansiyel olarak saptanamayan tüm metastazları ortadan kaldırarak gerçek bir R0 rezeksiyonunun teorik avantajını sunar. Pratik bir bakış açısına göre, mevcut karaciğer greft kıtlığı çağında, böyle değerli bir kaynağın, rezeke edilemeyen KRM gibi zayıf araştırılmış bir marjinal endikasyon için kullanılması gerekip gerekmediğine dair etik bir soru ortaya çıkmaktadır.

KRM'ları tarihsel olarak KT'nu için bir kontrendikasyon olarak kabul edildi ve 1977'den 1995'e kadar bildirilen beş yıllık sağkalım %18'di (12,13). KT, hepatoselüler karsinom (HCC) gibi malign karaciğer tümörleri ve düşük derece-

¹ Uzm. Dr., Boğaziçi Klinik Bilimler Akademisi, Genel Cerrahi

li nöroendokrin tümörlerden kaynaklanan karaciğer metastazları olan seçilmiş hastalar için bir tedavi standardıdır (14,15). 2006'da, yalnızca karaciğerde rezeke edilemeyen metastazları olan KRK'li hastalarda KT'nu yeniden inceleyen bir pilot çalışma (SECA-I) başlatıldı. İlk dahil edilen hastanın 5 yıl boyunca gözlemlendiği ve tahmini 5 yıllık GS'nın %60 olduğu 2013 yılında 21 vakanın sonuçları rapor edilmiştir (16). Nakil öncesi maksimal tümör çapı >5.5 cm, KT'dan önceki CEA seviyesi > 80 µg/L, kemoterapiye yanıtızlık ve primer tümörün rezeksiyonundan transplantasyona kadar geçen süre <2 yıl, kötü prognostik faktörlerdi. Ekstrahepatik metastazları dışlamak için bilgisayarlı tomografi (BT) ile birlikte 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (18F-FDG PET) kullanıldı; ayrıca, yüksek karaciğer PET alımı olan hastalarda, KT'dan sonra 5 yıllık GS'da azalma olduğu görülmüştür (17). Kemoterapiye yanıt veren, KT sırasında düşük CEA düzeyleri ve daha küçük ve daha az karaciğer metastazı olan hastaların tahmin edilen 5 yıllık GS'nın %83 olduğunu başka çalışmada gösterilmiştir (18).

Hasta seçimi ve Prognostik faktörler

KRM'da karaciğer rezeksiyonu sonrası GS'ı değerlendirmek için kullanılan Fong klinik risk skoru'na (FKRS) (senkron hastalık, birincil tanıdan 1 yıldan kısa bir süre sonra saptanan metastazlar, birden fazla karaciğer lezyonu, en büyük tümörün boyutu 5 cm'den büyük, CEA seviyeleri 200 µg'nin üzerinde /L ve birincil tümörün lenf nodu pozitifliği) benzer şekilde (19), karaciğer nakli sonrası için GS'ı değerlendirmek için Oslo skorlaması geliştirilmiştir (5.5 cm'den büyük tümörler, 80 µg/L'nin üzerinde CEA, KT'dan 2 yıldan daha kısa bir süre önce primer cerrahi ve KT zamanı metastazların progresyonu) (Tablo 1) (16). Ek olarak, Oslo grubu, 85 aylık uzun bir takipten sonra SECA I ve SECA II çalışmalarından alınan hastalarda PET-KT, FKRS ve Oslo skorunda metabolik tümör hacmini (MTH) karşılaştırdı (20). 70 cm³'ün altındaki bir MTH seviyesi, primer tümörün T ve N evreleri, K-RAS mutasyon durumu, primer tümörün taraflılığı (sağ ve sol) veya ameliyattan itibaren geçen süreden bağımsız olarak düşük FKRS ve Oslo skorlarına çevrilir. Spesifik olarak FKRS skoru için 0-2 değeri, 3-5 skoruna göre önemli bir hayatta kalma avantajı sağladı. 0-2'lik bir Oslo skoru da 3-4'lük bir skora göre önemli bir hayatta kalma avantajı sağladı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, K-RAS wild tip tümörler, mutasyona uğramış muadillerinden daha iyi hayatta kalma sağladı (73 aya karşı 40 ay). Sağ taraflı tümörlerle karşılaştırıldığında, sol taraflı olanlar daha iyi 5 yıllık hastaliksız sağkalım (HS) ve GS'ma sahipti (sırasıyla 4 aya karşı 13 aya ve %0'a karşı %66). En iyi sağkalım oranı 0-2'lik bir FKRS kullanılarak elde edildi, ancak bu kriter son derece kısıtlayıcı olurdu ve hastaların yarısından azı transplante edilmiş olurdu.

Tablo 1. Fong Klinik Risk Skoru ve Oslo Skoru Kriterleri.

Fong Klinik Risk Skoru (0-5)	Oslo Skoru (0-4)
En büyük tümör çapı >5 cm Lenf nodu pozitif primer tümör En büyük tümör çapı >5 cm	
Primer tümörden karaciğer metastazları saptanana kadar <12 ay hastalısız süre	KT'la primer tümör rezeksiyonu arası en az 2 yıl zaman olması
Tümör sayısının >1	KT'nu sırasında progresif hastalık
Preoperatif CEA >200 µg/L	Preoperatif CEA >80 µg/L

BRAF mutasyonlu tümörleri içeren tek çalışma SECA II kol D çalışmasıydı (21). Sadece iki hasta dahil edildi. Hayatta kalma oranları çok farklıydı ve sağlam bir sonuca varılamamıştı: ilk hasta sadece 6 aylık bir hayatta kalma süresine sahipti ve ikincisi nakilden 26 ay sonra hala hayatta.

Irrezektabl Kolorektal Kanseri Karaciğer Metastazlarında Karaciğer Nakliyle İlgili Yapılan Çalışmalar

Irrezektabl kolorektal karaciğer metastazlarında (IKRM) KT'nuyla ilgili çalışmaları etkinlik açısından 2000 yılı öncesi ve sonrası olarak irdelemekte fayda vardır.

2000'den önce, IKRM için KT'la en büyük tek merkez deneyimi Viyana Tıp Üniversitesi'nde gerçekleştirildi. Bu grupta, 1982'den 1994'e kadar KT yapılan 25 hasta yer alıyordu (22, 23). Bu seride, 1, 3 ve 5 yıllık GS sırasıyla %76, %32 ve %12 idi (24), fakat 30 günlük mortalite yaklaşık %30'du (22). Avusturya deneyimindeki en ilginç bulgulardan biri, KT endikasyonunun, hasta tahakkuklarının oldukça erken zamanlarında primer tümör numunesinde lenf nodu negatif olan hastalarla sınırlı olması ve bunun KT sonrası sonuçları iyileştirmiş olmasıdır (25). Bu gözlemi takiben, aynı grup, KT kohortlarında primer kolon kanserinin histolojik olarak negatif lenf düğümlerinde mikrometastaz varlığını değerlendirmek için yakın zamanda bir retrospektif analiz yaptı (25). Başlangıçta lenf nodu negatif olarak sınıflandırılan 21 hastanın 15'inin aslında mikrometastazları olduğunu bulmuşlardır. Lenf nodu mikrometastazı olmayan ve KT'nu uygulanan hastaların ortalama sağkalım süresi 118 ay iken, lenf nodu mikrometastazı olan hastalar ortalama GS 28 ay oldu ($P = 0.01$) (25).

1991'de, Cincinnati Üniversitesi'nde KT uygulanan karaciğerde primer ve metastatik maligniteleri olan 637 hastadan oluşan heterojen bir kohort yayınlandı (26). Bu serideki 30 günlük mortalite %11 idi. Bu kohortta, karaciğere ikincil maligniteler için 41 hastaya KT uygulandı, bunlardan sekizi IKRM için transplante edildi ve ikisine kemoterapiye bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle KT uygulandı. KRK hastaları arasında nüks oranı %70 idi. Karaciğere her türlü metastatik malig-

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

nite nedeniyle KT yapılan hastaların 2 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %38 ve %21 idi. Ne yazık ki, yazarlar IKRM hastaları için spesifik sağkalım sağlamamıştır (26) ve bu nedenle bu çalışmadan anlamlı sonuçlar elde etmek zordur.

Avrupa Karaciğer Nakli Kayıt Defterinden elde edilen veriler, 1977 ve 1995 yılları arasında gerçekleştirilen IKRM için 58 KT vakası sundu. Bildirilen 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %73, %36 ve %18 idi (27-29). Fakat bu hastaların %44'ünde tümör nüüsü yokluğunda greft kaybı olduğu unutulmamalıdır (28). Bu, 1995'ten önce standardize immüno-supresyon protokollerinin ve ameliyat uzmanlığının eksikliği ile açıklanabilir (28). Tablo 2, IKRM'da KT için yayınlanmış kohortların sonuçlarını göstermektedir.

	SECA I NCT01311453	SECA II NCT01479608	SECA II D kolu NCT01479608
Çalışma tipi	Prospektif pilot çalışma	Prospektif pilot çalışma	Prospektif pilot çalışma
Ülke	Norveç	Norveç	Norveç
Başlama tarihi	10/2006	05/2012	05/2012
Son durum	Tamamlanmış	Devam ediyor	Devam ediyor
Irrezektabilite tanımı	Metastazların yerleşkesi ve gelecekteki remnant karaciğerin hacmine göre	-	-
Hasta sayısı (n)	21	15	10
Primer tümör yerleşimi (%)	Kolon (52) Rektum (48)	Kolon (73.3) Rektum (26.6)	Kolon (90) Rektum (10)
Primer tümör evresi (%) T1/T2/T3/T4 N0/N1/N2	4.7/9.5/76.1/- 33.3/33.3/33.3	6.6/13.3/73.3/6.6 53.3/40/6.6	0/20/70/10 20/0/80
KRAS (%)	-	7.1	30
KT öncesi kanser tedavisi (%) Kemoterapi tipi Radyoterapi öyküsü Karaciğer rezeksiyon öyküsü Lokal tedavi öyküsü	Irinotekan/ Oksaliptin 14.2 19 9.5	5-FU/Irinotekan 0 26.5 13.3	5-FU/Irinotekan 10 20 20
Karaciğer metastazı (%) Metakron Senkron	19 81	6.6 93.3	0 100

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

Tablo 2. Devamı			
	SECA I NCT01311453	SECA II NCT01479608	SECA II D kolu NCT01479608
Primer cerrahiyle KT arası interval (ay)	36 (16–59)	22.6 (2.3–111.3)	16.5 (4–173)
Greft tipi	Kadavradan tam karaciğer nakli	Kadavradan tam karaciğer nakli	Kadavradan tam karaciğer nakli (genişletilmiş kriterler) Kadavradan kısmi (split) karaciğer nakli (genişletilmiş kriterler)
Dahil etme kriterleri	-Primer tümörün radikal çıkarılması - ECOG skoru 0 ve ya 1 - En az 6 hafta kemoterapi alması -Toraks/Tüm Batın Tomografileri, PET-BT ve kemik sintigrafileriyle karaciğer dışı hastalık olmamasının ekarte edilmesi.	- Primer tümörün sağlam cerrahi sınırlarla standart cerrahi rezeksiyonu (rektal kanserler için CRM<2mm olması) - ECOG 0 ve ya 1 olması -KRK teşhis konulmasıyla karaciğer nakli listesine yazılması arasında en az 1-yıllık süre olması - Toraks/Tüm Batın Tomografileri, PET-BT ve kemik sintigrafileriyle karaciğer dışı hastalık lehine bulgu saptanmaması -Histolojik olarak kolon ve ya rektum adenokarsinomunun doğrulanması - Karar verme aşamasının 12 ay öncesine kadar BT ve kolonoskopide lokal nüks lehine bulgu olmaması -Laboratuvar tetkiklerinin tatmin edici olması -İkincil karaciğer rezeksiyonu sonrası nüks ve ya küratif rezeksiyona uygun olmayan karaciğer metastazları -Kemoterapi öncesi >10 cm lezyon olmaması	-SECA-II'le aynı, -Rezektabel akciğer metastazı olan hastalar ve ya akciğer metastazektomi yapılmış hastalar.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

Tablo 2. Devamı

	SECA I NCT01311453	SECA II NCT01479608	SECA II D kolu NCT01479608
Hariç tutma kriterleri	- % 10'dan fazla kilo kaybı - Karaciğer nakli ve ya diğer maligniteler için kontrendikasyon olması	- Son 6 ayda % 10'dan fazla kilo kaybı - BMI >30 kg/m ² - Başka maligniteler olması - Rapamisin'e karşı aşırı duyarlılık hikayesi - Daha önceden karaciğer dışı metastatik hastalık ve local nüks olması - Primer KRK için standart preoperatif, peri-operatif, ve ya postoperatif tedavinin olmaması - Primer KRK için palyatif rezeksiyon - Gebe veya emziren kadın hasta - Araştırmacının hastayı dahil etmemesi için herhangi neden olması	SECA-II'le aynı
Risk stratification	Fong Klinik Risk Skoru (FKRS)	FKRS ve Oslo skoru	FKRS ve Oslo skoru
Immünyüpresyon protokolü	Sirolimus, mikofenolat mofetil, kortikosteroidler, ve basiliximab'la indüksiyon.	Basiliximab'la indüksiyon, İlk 4-6 hafta tacrolimus, sonradan sirolimus'a geçiş.	Basiliximab'la indüksiyon, kortikosteroidler, mikofenolat mofetil, ve ilk 4-6 hafta tacrolimus, sonra sirolimusa dönüş.
Komplikasyonlar (%) Clavien-Dindo I- II III-IV	5/29 34/4	-/- 33.3/13.3	20/20 30/30
Ortalama takip süresi (ay)	27 (8-60)	36 (5-60)	23

Tablo 2. Devamı

	SECA I NCT01311453	SECA II NCT01479608	SECA II D kolu NCT01479608
Genel Sağlıkım/ Hastaliksız Sağkalım (%)	95/35	100/53	70/30
1-yıllık	68/-	83/44	40/20
3-yıllık	60/-	83/35	-/-
5-yıllık	8 (2-24)	8.8 (2.7-24.3)	-
Nüks gelişme zamamı (ay)	Akciğer	Akciğer	Akciğer
Nüks yeri			
Karaciğer nakli sonrası tedavi			
Ablasyon, rezeksiyon, radyoterapi	Var Yok	Var Yok	Var Yok
Adjuvant Kemoterapi			

2000 yılından önce KRM için KT'nın sonuçları cesaret kırıcıydı. Bu sonuçların çoğu, hasta seçimi için standart kriterlerin olmamasına, temel teknolojik kaynaklara, KT'da acemi cerrahi uzmanlığa ve standartlaştırılmış immünosupresyon protokollerinin olmamasına bağlanabilir. Gerçekten de, birçok ilk deneyimde, KT sonrası postoperatif mortalite yüksekti. Ayrıca, o dönemde KRM için kemoterapi rejimleri iyi sonuçlarla ilişkili değildi (30). 5 yıllık kötü sağkalım (<%20) ve yüksek nüks oranı nedeniyle, KRM'lı hastaları transplante etmenin ilk heyecanı azaldı ve sonuç olarak dünya çapında KT için resmi bir kontrendikasyon haline geldi.

2006 yılında, Norveç Oslo Üniversite Hastanesi'nden bir grup tarafından kolorektal orijinli anrezektal karaciğer tümörlerinde karaciğer nakli sonrası sağkalımı değerlendirmek için prospektif, pilot çalışma yürütmek amacıyla etik onay alındı (SECA-Second Cancer, Denemesi) (16). Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri için (Tablo 2): 1) R0 primer kolorektal rezeksiyon; 2) en az 6 hafta metastatik hastalık için alınan bir veya daha fazla kemoterapi ajanı; 3) rezeke edilemeyen karaciğer metastazları; 4) ekstrahepatik hastalık lehine bulgular olmaması; ve 5) ECOG performans durumu 0-1 olması. Kalifiye olan tüm hastalara, nakilden önce hepatik ligament lenf nodlarını incelemek için intraoperatif evreleme laparotomisi uygulanmıştır. Dondurulan kesitlerde hastalık yoksa nakil yapılmıştır (16). Çalışmaya, 21'ine kadavra donör KT uygulanan 25 hasta dahil edildi. Dört hasta ekstrahepatik hastalık geliştirdikleri için çalışmadan ayrıldı. Ortalama takip süresi 27 (8-60) ay ve 1, 3 ve 5 yıllık GS sırasıyla %95, %68 ve %60 idi. 19 (%90)

hastada nüks meydana geldi ve ortalama 26 (6-42) ay sonra 6 (%29) hasta yayılmış KRK'den kaybedildi. Yedi hastada sadece akciğer metastaz vardı ve yedi hastada nakledilen karaciğerde diğer bölgelerle ilişkili KRK nüksü vardı. Bu çalışmada preoperatif veya adjuvan kemoterapi standardize edilmiş bir protokol uygulanmadı ve transplantasyon sonrası immünosupresif protokol sirolimus'u içeriyordu (16). Bu çalışmanın ana sınırlamaları, az hasta sayısı ve göreceli olarak kısa takip süresiydi (yani, KT'dan 5 yıl sonra sadece 1 hasta değerlendirildi) (16). Bununla birlikte, bu çalışma, bu KRM'li hastaları nakletme bilmesinin yeniden gündeme getirdi.

Yine Oslo'dan aynı grup tarafından IKRM'da karaciğer nakli sonrası gelişen nüks paternlerini yayınladılar (31). Nükse kadar geçen ortalama süre 6 aydı ve 11 aydan uzun süre takip edilen tüm hastalarda nüks görüldü. 13/21 hastada akciğerler ilk tek nüks yeri idi. Yedi hastada sadece akciğer metastazı vardı ve 3 hastada pulmoner rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyonu için uygun olmayan hastalar lokal terapiler ve/veya palyatif kemoterapi aldı. Ortalama 27 aylık bir takipten sonra, bu 7 hastanın tümü hayattaydı. İlginç bir şekilde, hiçbir hastada karaciğer greftinde hastalık yoktu ve hiçbirinde karaciğer ilk nüks bölgesi değildi (31). Akciğer metastaz oranlarının yüksek olmasına rağmen, hastaların nüks tanısı konduktan sonra 5 yıllık sağkalımları %72 idi. Bu sonuç, yazarların karaciğer nakli sonrası akciğer metastazların yavaş olabileceği ve sağkalımı önemli ölçüde etkileyebileceği sonucuna varmasını sağlamıştır (31). Aslında, KRM'da çoklu akciğer ve karaciğer rezeksiyonlarından sonra 5 yıllık GS'nin yaklaşık %45 olduğu gösterilmiştir (32,33).

2005'te aynı grup, KRM'da transplantasyon geçirmiş grupla (SECA) kemoterapi almış grubu (NORDIC VII) karşılaştıran retrospektif bir çalışma yayınladı (34). NORDIC VII Denemesi, ilerlemiş KRK'li hastalarda setuksimab ve setuksimab ile ilişkili aralıklı FLOX ile birlikte bolus (Nordic FLOX) ve FLOX uygulandığında florourasil/folinik asit ve oksaliptin (FLOX) arasındaki GS'yi değerlendirmek için çok merkezli, randomize 3 kollu bir denemedir (35). NORDIC VII Çalışmasında karaciğer rezeksiyonu yapılmayan (ve bu nedenle sadece kemoterapi ile tedavi edilen) yalnızca karaciğer metastazı olan 47 hasta, SECA çalışmasında karaciğer nakli uygulanan 21 hasta ile karşılaştırıldı (34). İki grup, CEA seviyeleri dışında karşılaştırılabilir (SECA çalışması kohortunun ortanca değeri, NORDIC VII çalışmasında 42 ug/L'ye kıyasla 15 ug/L idi). NORDIC VII'deki tüm hastalar birinci basamak kemoterapi alırken, SECA denemesindeki hastaların %57'si ikinci ve üçüncü sıra kemoterapi aldı. SECA Deneme kohortunun 5 yıllık sağkalımı %56 idi ve NORDIC VII Deneme kohortunda en uzun sağkalıma sahip 21 hastanın

5 yıllık sağkalımı %19'du ($P = 0.01$) (34). Yalnızca irezektabl karaciğer metastazlı hastalarda karaciğer nakliyle standart kemoterapiyle karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların olmadığı göz önüne alındığında, bu, transplantasyonu standart bakım kemoterapisi ile karşılaştıran mevcut en iyi kanıttır. Bununla birlikte, bu kohort çalışmasının kanıtları, birkaç tarafıyla hala zayıftır ve daha fazla karşılaştırmaya ihtiyaç vardır.

Yakın zamanda, Avrupa'dan bir merkez KRKM için KT'nu uygulanan 12 hastadan oluşan bir seri yayınladı (36). Primer KRK rezeksiyonunu takiben ortalama 41 ay sonra hastalara KT'nu uygulandı. Bu hastalardan 11'i, karaciğer nakli öncesi (irinotekan, oksaloplatin, bevacizumab) kemoterapi aldı. Ortalama takip 26 aydı ve 1, 3 ve 5 yıllık GS sırasıyla %83, %62 ve %50 idi. Altı hastada, esas olarak akciğerlerde olmak üzere nüks vardı (36). Bu çalışmanın en göze çarpan bulgusu (önceki kohortlara kıyasla), 4 hastanın ~48 ay sonra kanser nüksü olmadan hayatta olmasıdır. Bu çalışma prospektif bir çalışma değildir ve çok küçük bir örneklemi vardır. Ayrıca, bu rapor standart bir hasta seçimi ve müdahale protokollerini içermemektedir. Bu standardizasyon eksikliği nedeniyle, bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Yine de bu, bu hastalarda KT ile uzun süreli kür sağlanabileceğini gösteren ilk rapordur ve bu nedenle sonuçlar çok cesaret vericiydi.

2000 yılından sonra KRKM için KT sonuçları, %50 civarında 5 yıllık bir sağkalım ile önceki döneme göre daha iyiydi. Bu muhtemelen seçim kriterlerindeki değişikliklerle ilgilidir, ancak muhtemelen daha da önemlisi, etkili kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesi ve KT alıcılarının perioperatif bakımındaki çarpıcı gelişmelerle ilgilidir (37). Öte yandan, nüks yüksek kalır. KRK'de nüks paternleri son birkaç yılda değişmiştir (38). Başlangıç KRKM'ı olan hastalar rezektabl hastalığa dönüşebilir (39). Çoklu metastatik hastalık bölgeleri rezeke edilebilir ve adjuvan kemoterapi tümör progresyonunu kontrol edebilir (40). Kesinlikle tümör nüksü hastaların sağkalımını etkiler; yine de, bu ilerlemeler ve nüks sonrası mortalitenin kontrolü ile metastatik KRK tanımlanmakta ve bazen kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (37, 41, 42).

Irrezektabl Kolorektal Karaciğer Metastazları için Karaciğer Transplantasyonun Standard Tedavi Olarak Onaylanması

Rezeke edilemeyen vakalarda karaciğer naklinin yararlı bir endikasyon olarak kabul edilmesi için, kemoterapiye göre bir avantaj sunması gerekiyor. Kemoterapi ile tedavi edilen rezeke edilemeyen KRM'nın hayatta kalma oranı, 5 yılda sadece %10'a ulaşır. Daha önce de belirtildiği gibi, Oslo grubu, NORDIC VII çalışmasında kendi kurumlarında tek başına bir tedavi olarak kemoterapi alan benzer bir

hasta grubuyla SECA I hasta grubunu karşılaştırdı (9,34). 5 yıllık GS oranı SECA I grubunda %56 iken NORDIC VII grubunda %9 idi. Ancak hastalısız sağkalım oranları benzerdi (10'a 8 ay). NORDIC VII grubundan 21 hastanın en iyi 5 yıllık GS'ı bile sadece %19'a ulaştı (34).

Bu çalışmaların sonuçları, seçilmiş hastalarda KT'nun rezeke edilemeyen KRM'nın kabul edilebilir bir onkolojik tedavisi olabileceğini desteklemektedir. KT ile kemoterapiyi karşılaştıran devam eden daha üç çalışma devam etmektedir. TRANSMET (Kemoterapi ile Tedavi Edilen Rezektabl Kolorektal Karaciğer Metastazları Olan Hastalarda Karaciğer NakliNCT02597348), neoadjuvan kemoterapiden sonra KT'nu tek başına bir tedavi olarak kemoterapiyle karşılaştıran Fransız çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmadır. Dahil edilen hastalarda karaciğer ile sınırlı metastazlar vardır, 3 ay sonra kemoterapi altında hiçbir ilerleme belirtisi göstermezler ve primerde nüksetme belirtisi göstermezler. Protokol, kemoterapinin KT'dan sonra yeniden başlatılmasını zorunlu kılar. COLT (Improving Outcome of Rezektabl Hepatik Metastazlı Seçilmiş Hastaların Karaciğer Transplantasyonu ile Kolorektal Kanserden Rezektabl Olmayan Hastalar) çalışması, aynı tümör özelliklerine sahip bir hasta kohortunda neoadjuvan kemoterapiden sonra KT'nu kemoterapiyle karşılaştıran bir İtalyan çok merkezli randomize olmayan çalışmadır (NCT03803436). Dahil etme kriterleri Fransız denemesine benzer ve erken, agresif olmayan primer tümörleri olan hastaları dahil etmekte ısrar ediyor. SECA III denemesi, ilk kemoterapi hattı (NCT03494946) sırasında progresyon gösteren hastalarda KT'nu alternatif tedavilerle karşılaştıran Oslo grubundan tek merkezli randomize kontrollü bir denemedir. Maksimum çapı 15 mm olan rezektabl pulmoner metastazlar hariç, metastatik hastalık karaciğerle sınırlı olmalıdır.

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASI NÜKSLER

Kabul edilebilir 5 yıllık bir OS'ye sahip olmasına rağmen, KT uygulanan rezeke edilemeyen KRM'li hastalarda erken nüks olma eğilimindedir. SECA I hasta grubu, spesifik bir çalışmada nüks paternleri açısından analiz edildi (31). Bir modelde, akciğer metastazları ilk nüks bölgesiydi (%68). KT'dan 4 ay sonra erken ortaya çıktılar, sakin bir seyir izlediler ve çoğu küratif rezeksiyona uygundu. Böylece bu grubun 5 yıllık işletim sistemi %72'ye ulaştı. İkinci modelde, karaciğer metastazları çok bölgeli nüksler olarak meydana geldi ve karaciğer hiçbir zaman ilk bölge olmadı. Bu hastalar en kötü sağkalım oranına sahipti. İlginç bir bulgu, BT taramalarının geriye dönük analizinin, bu hastaların %33'ünün saptanmamış akciğer metastazları olduğunu göstermesiydi. Metastatik akciğer hastalığına rağmen, bu hastalar SECA I çalışmasında en uzun sağkalıma sahip olanlar arasındaydı.

DONÖR HAVUZUNU GENİŞLENDİRMEYE YÖNELİK YENİ YÖNTEMLER

Karaciğer greftlerinin donör havuzunun genişletilmesi, KT'nun hastalara yalnızca klinik deneyler ortamında önerildiği, rezeke edilemeyen KRM gibi marjinal endikasyonlarla başvuran hastalar için KT'na erişim sağlayabilir. Genişletilmiş kriter bağışçılarının (ECD'ler) kullanılması ilginç bir çözüm olabilir. Oslo ekibi, sağ kalım sıklıkla kanser nüksü ile ilişkili olmasına rağmen, bu seçeneğin KRM'lı hastalarda (20) güvenli olduğunu gösterdi. Çalışmanın sonunda nüksden ölen tüm hastaların ölüm anında işleyen bir greftleri vardı. Sadece bir hastanın yeniden transplante edilmesi gerekti, başlangıçta %80 steatozlu bir greft alındı ve KT sonrası primer işlevsizlik gelişti. Gerçekten de, rezeke edilemeyen KRM'lı alıcılar portal hipertansiyon veya karaciğer yetmezliğinden muzdarip değildir ve bu nedenle bu marjinal greftleri daha iyi tolere edebilir. İsveç'te KT ile ECD'yi ve rezeke edilemeyen KRM için en iyi alternatif bakımı karşılaştıran prospektif bir rando-mize çalışma yakında hastaları almaya başlayacaktır (NCT04161092).

2015 yılında yardımcı KT ve ALPPS prosedürünün bir melezi olarak yeni bir konsept tanıtıldı (43). Gecikmeli total hepatektomi (RAPID) protokolü ile Rezeksiyon ve Kısmi Karaciğer segmenti 2 ve 3 transplantasyonu, iki aşamalı bir hepatektomi önerir. İlk adım, segment 1-3 rezeksiyonu ve sol lateral (segment 2 ve 3) greftin transplantasyonundan oluşur. Ana portal gövdedeki basınç, doğal karaciğerin sağ portal veninin ligasyonundan sonra küçük karaciğer greftine hedeflenen basıncın 20 mmHg'den az olması için izlenir. Basınç 20 mmHg'den yüksekse, splenik arter ligasyonu, portal venin kalibrasyonu veya proksimal sağ portal ven ile alt vena kava arasında portokaval şant dahil olmak üzere bir akış modülasyonu önerilir. Donör greft, alıcının vücut ağırlığının en az %0,8'ine veya standart toplam karaciğer hacminin %35-40'ına ulaştıktan sonra, kalan sağ doğal karaciğerin rezeksiyonu yapılır. RAPID konseptinin avantajı, karaciğer donör havuzunu azaltmamasıdır. Teknik, klasik bir karaciğer nakli için yetersiz hacme sahip olacak bir sol lateral greft kullanır. Prospektif bir çalışma şu anda Oslo Üniversite Hastanesinde (NCT02215889) hastaları işe alıyor. Amaç, ilk hepatektomiden sonraki 4 hafta içinde ikinci aşamaya giren hastaların yüzdesini ölçerek RAPID prosedürünün uygulanabilirliğini analiz etmektir. Almanya'da devam eden iki merkezli bir prospektif çalışma, 2-3 greft segmentleri için canlı donörler kullanarak RAPID konseptini genişletti (NCT03488953). Standart canlı donör kullanma kavramı, Toronto grubundan (NCT02864485) devam eden başka bir ileriye dönük denemede değerlendirilmektedir. Canlı verici kullanmanın çeşitli avantajları vardır.

Birincisi, sadece sol lateral segment alındığı için donör için düşük perioperatif risk vardır. İkincisi, elektif bir cerrahi olan canlı donör KT, onkolojik tedavi sırası ile ilgili olarak daha kesin zamanlama sağlar.

SONUÇ

Mevcut çalışmalara dayalı kanıtlar, KRKM'da KT tarafından sağlanan bir genel ve hastalısız sağkalımda avantaj öne sürse de, organ mevcudiyeti ve tahsisinin etik sonuçları titiz bir gerekçelendirme gerektirir. Mevcut kanıtlar cesaret vericidir ancak küçük bir hasta popülasyonuna işaret etmektedir. Daha fazla sayıda hastada uzun takip içeren daha büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Karaciğer rezeksiyonu sonrası hastaların yönetiminde ve palyatif kemoterapi rejimlerinde eş zamanlı iyileştirmeler çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al., "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012," *International Journal of Cancer*, 2014
2. L. G. M. van der Geest, J. Lam-Boer, M. Koopman, C. Verhoef, M. A. G. Elferink, and J. H. W. de Wilt, "Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases," *Clinical & Experimental Metastasis*, vol. 32, no. 5, pp. 457–465, 2015.
3. Kopetz, S.; Chang, G.J.; Overman, M.J.; Eng, C.; Sargent, D.J.; Larson, D.W.; Grothey, A.; Vauthey, J.-N.; Nagorney, D.M.; McWilliams, R.R. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 3677–3683.
4. Y. R. B. M. van Gestel, I. H. J. T. de Hingh, M. P. P. van HerkSukel et al., "Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer," *Cancer Epidemiology*, vol. 38, no. 4, pp. 448–454, 2014
5. Quan D, Gallinger S, Nhan C, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery*. 2012;151(6):860-870.
6. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1208-1215.
7. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1862-1868.
8. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-4705.
9. Dueland S, Guren TK, Hagness M, et al. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg.* 2015;261(5):956-960.
10. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1539-1544.

11. Masi G, Vasile E, Loupakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(1): 21-30.
12. Hoti E, Adam R (2008) Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 21(12):1107-1117
13. Registry ELT. Data analysis booklet, Paris 2007 [Available from: <http://www.eltr.org>.
14. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-699.
15. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg.* 2013;257(5):807-815.
16. Hagness M, Foss A, Line P-D, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2013;257(5):800-806.
17. Grut H, Dueland S, Line PD, Revheim ME. The prognostic value of (18)F-FDG PET/CT prior to liver transplantation for nonresectable colorectal liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(2):218-225.
18. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, et al. Survival following liver transplantation for patients with non-resectable liver only colorectal metastases. *Ann Surg.* 2019. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003404>.
19. Fong, Y.; Fortner, J.; Sun, R.L.; Brennan, M.F.; Blumgart, L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.* 1999, 230, 309-318.
20. Dueland, S.; Grut, H.; Syversveen, T.; Hagness, M.; Line, P.D. Selection criteria related to long-term survival following liver transplantation for colorectal liver metastasis. *Am. J. Transplant.* 2020, 20, 530-537.
21. Smedman TM, Line PD, Hagness M, Syversveen T, Grut H, Dueland S. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases in patients and donors with extended criteria (SECA-II arm D study). *BJS Open* 2020; 4: 467-77.
22. F. Muhlbacher, I. Huk, R. Steininger, M. Gnant, P. Grotzinger et al., "Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver?" *Transplantation Proceedings*, vol. 23, no. 1, part 2, pp. 1567-1568, 1991.
23. F. Muhlbacher and F. Piza, "Orthotopic liver transplantation for secondary malignancies of the liver," *Transplantation Proceedings*, vol. 19, no. 1, pp. 2396-2398, 1987.
24. D. Moris, D. I. Tsilimigras, J. Chakedis et al., "Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review," *Journal of Surgical Oncology*, vol. 116, no. 3, pp. 288-297, 2017.
25. S. Kappel, D. Kandioler, R. Steininger et al., "Genetic detection of lymph node micrometastases: a selection criterion for liver transplantation in patients with liver metastases after colorectal cancer," *Transplantation*, vol. 81, no. 1, pp. 64-70, 2006.
26. I. Penn, "Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver," *Surgery*, vol. 110, no. 4, pp. 726-734, 1991, Discussion 734-735.
27. A. Foss, R. Adam, and S. Dueland, "Liver transplantation for colorectal liver metastases: Revisiting the concept," *Transplant International*, vol. 23, no. 7, pp. 679-685, 2010.
28. E. Hoti and R. Adam, "Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers," *Transplant International*, vol. 21, no. 12, pp. 1107-1117, 2008.
29. M. H. Andersen, S. Dueland, M. Hagness et al., "Quality of life following liver transplantation in patients with liver metastases from colorectal carcinoma," *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, vol. 26, no. 4, pp. 713-719, 2012.
30. A. S. Lucas, B. H. O'Neil, and R. M. Goldberg, "A decade of advances in cytotoxic chemotherapy for metastatic colorectal cancer," *Clinical Colorectal Cancer*, vol. 10, no. 4, pp. 238-244, 2011.
31. M. Hagness, A. Foss, T. S. Egge, and S. Dueland, "Patterns of recurrence after liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer," *Annals of Surgical Oncology*, vol.

- 21, no. 4, pp. 1323–1329, 2014.
32. J. Bellier, J. De Wolf, M. Hebbar et al., “Repeated resections of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer provide long-term survival,” *World Journal of Surgery*, pp. 1–9, 2017.
 33. M. D’Angelica, P. Kornprat, M. Gonen et al., “Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 18, no. 4, pp. 1096–1103, 2011.
 34. S. Dueland, T. K. Guren, M. Hagness, B. Glimelius, P.-D. Line et al., “Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer?” *Annals of Surgery*, vol. 261, no. 5, pp. 956–960, 2015.
 35. K. M. Tveit, T. Guren, B. Glimelius et al., “Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in firstline treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 15, pp. 1755–1762, 2012.
 36. T. C. Chua, W. Liauw, F. Chu, and D. L. Morris, “Viewing metastatic colorectal cancer as a curable chronic disease,” *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 1, pp. 77–80, 2012.
 37. I. Grossmann, P. M. Doornbos, J. M. Klaase, G. H. De Bock, and T. Wiggers, “Changing patterns of recurrent disease in colorectal cancer,” *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 40, no. 2, pp. 234–239, 2014.
 38. R. Adam, D. A. Wicherts, R. De Haas et al., “Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: Is there a possibility of cure?” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 11, pp. 1829–1835, 2009.
 39. U. Leung, M. Gonen, P. J. Allen et al., “Colorectal cancer liver metastases and concurrent extrahepatic disease treated with resection,” *Annals of Surgery*, vol. 265, no. 1, pp. 158–165, 2017.
 40. E. K. Abdalla, T. W. Bauer, Y. S. Chun, M. D’Angelica, D. A. Kooby, and W. R. Jarnagin, “Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements,” *HPB*, vol. 15, no. 2, pp. 119–130, 2013.
 41. V. M. Zaydfudim, T. L. McMurry, A. M. Harrigan et al., “Improving treatment and survival: a population-based study of current outcomes after a hepatic resection in patients with metastatic colorectal cancer,” *HPB*, vol. 17, no. 11, pp. 1019–1024, 2015.
 42. P. Dutkowsky and P.-A. Clavien, “Solutions to shortage of liver grafts for transplantation,” *British Journal of Surgery*, vol. 101, no. 7, pp. 739–741, 2014.
 43. Line, P.D.; Hagness, M.; Berstad, A.E.; Foss, A.; Dueland, S. A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases: The RAPID Concept. *Ann. Surg.* 2015, 262, e5–e9.