

Bölüm 12

METASTATİK MALİGN KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE TANI VE TEDAVİ

İmam Bakır BATI¹²

GİRİŞ

Metastaz; kanserin kaynağını almış olduğu organ üzerinden daha uzak bir bölgede yayılmış olması olarak tanımlanmaktadır. Bu yayılma; özellikle kanserin daha ileri bir evreye geçtiğini göstermesi açısından kötü bir işaret olarak görülmektedir. İnsanların vücudunda ortaya çıkan bir kanserin başka bir bölgeye yayılması metastaz olarak adlandırılmaktadır. Bu yayılmanın karaciğerde görülmesi ise karaciğer metastazı olarak bilinmektedir.

Karaciğerin metastatik tümörleri sekonder tümörler olarak adlandırılmaktadır. Sekonder tümörler primer karaciğer kanserlerine göre yirmi kat daha fazla sıklıkla görülmektedir. Otopsi sonuçları incelendiğinde tümürlü hastaların %50'sinde karaciğerde tutulma tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Otopside Tespit Edilen Karaciğer Metastazı Sıklığı (Göksoy ve Kapan, 2002)

Primer Tümörün Lokalizasyonu	Sıklık (%)
Pankreas	70
Kolon	55
Meme	53
Melanom	50
Mide	44
Akciğer	42
Özofagus	30
Böbrek	24
Prostat	13

Sindirim sistemi kanserleri incelendiğinde %20 si gibi bir kısımda primer kanser tanısı konulduğunda karaciğer metastazı bulunmaktadır.

Bu tip kanserlerin diğer %20'sinde ise nüks olarak daha sonra gelişme görülmektedir. Primer karaciğer kanserine neden olabilen sirotik karaciğer, metastaz gelişimi için normale göre daha az duyarlı olduğu belirlenmiştir. Hepatik metastazlı hastaların çoğunda da primer tümör dışında başka organ metastazları da bulunmaktadır (Göksoy ve Kapan, 2002).

Karaciğer kolorektal kanserde en sık metastaz yeri olarak görülmektedir. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık olarak %50'sinde karaciğer metastazının geliştiği belirlenmiştir. Kolorektal kanserin izole karaciğer metastazlarının güncel tedavi yönteminin cerrahi olduğu ortaya çıkmıştır. Karaciğer metastazlarının rezeksiyonu sonrasında 5-yıllık sağ kalım oranlarının %16-74 arasında değiştiği belirlenmiştir. Hastaların yaklaşık olarak %50'sinde rezeksiyon sonrası iki yıl içerisinde rekürrens gelişmektedir. Erkek cinsiyet, karsinoembriyonik antijen düzeyinde yükseklik, multiple karaciğer metastazı, büyük boyutta metastatik lezyon, bilateral tutulum, primer tümörün lenf nodu metastazı, senkron metastatik hastalık, cerrahi sınır pozitifliği, kötü diferensiyasyon primer tümör, karaciğer dışı metastaz varlığı ve kısa hastalıklı sağ kalım süresi, karaciğer rezeksiyonu sonrası rekürrens riski ve kısa sağkalım ile ilişkili kötü prognostik faktörlerdir. Kolorektal kanser tanılı, rezeksiyona uygun kara-

¹² Dr.İmam Bakır Batı, Bursa Acıbadem Hastanesi .Karaciğer ve Organ Nakli Bölümü. Email: imam.bati@acibadem.com.tr

KAYNAKLAR

1. Göksoy, E, Kapan, M Karaciğerin metastatik tümörleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Biller Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28, Ocak 2002; 183-190.
2. Ünek, İ, T, Kolorektal kanserli hastalarda karaciğer metastazlarına yaklaşım, Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji, Cilt:8, 2015: 1-18.
3. Eyol, E. Sık rastlanan karaciğer metastazları ve modelleri, Çağdaş Tıp Dergisi, 4(1): 44-52.
4. Fizazi, K, Culine, S, Metastatic carcinoma of unknown origin, Bull Cancer, 85 (7), 1998: 609-617.
5. Hess, K R., Abbruzzese, M C., Lenzi, R et al, Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma, Clin Can. Res., 5, 1999: 3403-3410.
6. Hogan, B A., Thornton, F J, Brannigan, M, et al, Hepatic metastases from an unknown primary neoplasm (UPN): Survival, prognostic indicators and value of extensive investigations, Clinical Radiology, 57, 2002: 1073-1077.
7. Mousseau, M., Schaerer, R, Lutz, J M et al, Hepatic Metastasis of unknown origin, Bull Cancer, 78(8), 1991: 725-736.
8. Metastatic Cancer: Questions and Answers. National Cancer Institute Web Site. <http://www.cancer.gov/cancer-topics/factsheet/Sites-Types/metastatic>. Published: November 2008.
9. Weiss, L, Grundmann, E, Torhorst, J et al Hematogenous metastasis patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. J Pathol, 1986: 195-203.
10. Kennedy, A S, Coldwell, D., Nutting, C, et al, Resin 90 Y microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006: 412-425.
11. Ruutianinen, A T, Soulen M C, Tuite C M et al, Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. J Vasc Interv Radiol, 2007: 847-855.
12. Delcore R, Friesen S R, Gastrointestinal neuroendocrine tumors, J Am Coll Surg, 2004: 188-211.
13. Jakobs, T F, Hoffmann R T. Radioembolization in Patients with Hepatic Metastases from Breast Cancer, J Vasc Interv Radiol 2008: 683-690.
14. Gaudenzi G, Dicitore A, Carra S, Saronni D, Pozza C, Giannetta E, Persani L, Vitale G. Management of endocrine disease: Precision medicine in neuroendocrine neoplasms: an update on current management and future perspectives. Eur J Endocrinol 2019;180:R1-R10
15. Modlin I, Oberg K, Chung D, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; 9: 61-72.
16. Huguet I, Grossman AB and O'Toole D. Changes in epidemiology of NETs. Neuroendocrinology 2017; 104: 105-111.
17. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008; 26: 3063-3072.
18. AIRC: associazione italiana ricercatori cancro. Available at: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumori-neuroendocrini> [access date March 5, 2018].
19. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. Endocr Relat Cancer 2005;12:1083-92.
20. Klöppel G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. Virchows Arch 2010; 456: 595-597
21. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. Am J of Surg Pathol 2015; 39: 683-690.
22. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA (2012) Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. J Cancer 3:292-302
23. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G et al (2010) Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). Ann Oncol 21:1794-1803
24. Turner GB, Johnston BT, McCance DR, McGinty A, Watson RG, Patterson CC et al (2006) Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. Gut 55(11):1586-1591
25. Rindi G, Villanacci V, Ubiati A (2000) Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Digestion 62(Suppl 1):19-26
26. Chan DL, Clarke SJ, Diakos CI, Roach PJ, Bailey DL, Singh S, Pavlakis N. Prognostic and predictive biomarkers in neuroendocrine tumours. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;113:268-282
27. García-Carbonero R, Vilardell F, Jiménez-Fonseca P, González-Campora R, González E, Cuatrecasas M, Capdevila J, Aranda I, Barriuso J, Matías-Guiu X; Spanish Society of Pathology; Spanish Society of Medical Oncology. Guidelines for biomarker testing in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol. 2014 Mar;16(3):243-56
28. Modlin IM, Bodei L, Kidd M. Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalyte to transcript and algorithm. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30(1):59-77.
29. Calhoun K, Toth-Fejel S, Cheek J, Pommier R: Serum peptide profiles in patients with carcinoid tumors. Am J Surg 2003;186:28-31.

30. Valicherla GR, Hossain Z, Mahata SK, Gayen JR: Pancreastatin is an endogenous peptide that regulates glucose homeostasis. *Physiol Genomics* 2013;45:1060-1071.
31. Ardill JE (2008) Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem* 45(Pt 6):539-559
32. Korse CM, Taal BG, Vincent A, van Velthuysen ML, Baas P, Buning-Kager JC et al (2012) Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of chromogranin A, neuron specific enolase, progastatin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* 48(5):662-671
33. Kema, I. P., Schellings, A. M., Meiborg, G., Hoppenbrouwers, C. J. & Muskiet, F. A. Influence of a serotonin- and dopamine- rich diet on platelet serotonin content and urinary excretion of biogenic amines and their metabolites. *Clin. Chem.* 38,1730-1736 (1992)
34. Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarkers for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(11):656-669.
35. Sundin, A. et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine and hybrid imaging. *Neuroendocrinology* 105, 212-244 (2017).
36. Tsoli M, Chatzellis E, Koumariou A, Kolomodi D, Kaltsas G. Current best practice in the management of neuroendocrine tumors. *Ther Adv Endocrinol-Metab* 2019, Vol.10: 1-18
37. Graham, M. M., Gu, X., Ginader, T., Breheny, P. & Sunderland, J. J. 68Ga- DOTATOC imaging of neuroendocrine tumors: a systematic review and metaanalysis. *J. Nucl. Med.* 58, 1452-1458 (2017).
38. Kaltsas GA, Besser GM and Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511
39. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J* 2003; 9: 261-267.
40. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 169-188.
41. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: systemic therapy - biotherapy and novel targeted agents. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 266-280.
42. Kwakkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2010; 17: 53-73.
43. Ballantyne G H, Quin, J, Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer*, 71, 1993: 4252-4266.
44. Jatzko, G, Wette, V, Muller, M., Simultaneous resection of colorectal carcinoma and synchronous liver metastases in a district hospital, *Int J. Colorectal Dis*, 6, 1991: 111-114.
45. Schwartz, S I, Shires, T G, Spencer, F C, Principles of Surgery, Mcgraw Hill, 1999.
46. Wagner J S, Adson MA, Van Heerden JA. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984: 502-508.
47. Fong Y, Cohen A M, Fortner J G, Enker W E, Turnbull A D, Coit D G, Marrero A M, Prasad M, Bluggart L H and Brennan M F. Liver resection for colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology* 1997: 938-946.
48. Varolgüneş H, İnan A., Kaptanoğlu, E, Demirci, S. Primer ve Metastatik Karaciğer Tümörlerinde Tedavi Yöntemleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. Cilt:50, Sayı: 4, 1997: 209-230.
49. Weiss, S.W., Enzinger, F.M. Epithelioid hemangioendothelioma: A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer.* 50, 1982: 970-981
50. Makhlof, H.R., Ishak, K.G., Goodman, Z.D. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: A clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer.* 85, 1999: 562-582.
51. Nudo, C.G., Yoshida, E.M., Bain, V.G., Marleau, D., Wong, P., Marotta, P.J., Renner, E., Watt, K.D., Deschênes, M., Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: The Canadian multi centre experience. *Can. J. Gastroenterol.* 22, 2008: 821-824.
52. Kelleher, M.B., Iwatsuki, S., Sheahan, D.G. Epithelioid hemangioendothelioma of liver: Clinicopathological correlation of 10 cases treated by orthotopic liver transplantation. *Am. J. Surg. Pathol.* 13, 1989: 999-1008.
53. Cardinal, J., Vera, M.E., Marsh, J.W., Steel, J.L., Geller, D.A., Fontes, P., Nalesnik, M., Gamblin, T.C. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A single-institution experience with 25 cases. *Arch. Surg.* 144, 2009: 1035-1039.
54. Dulundu, E. Metastatik Kolorektal Kanserlerde Metastazektomi Uygulamaları, Türkiye Klinikleri Medical Oncology, Special Topics, 6(3), 2013: 73-80.
55. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD 3rd, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010: 493- 508.
56. Zealley IA, Skehan SJ, Rawlinson J, Coates G, Nahmiyas C, Somers S. Selection of patients for resection of hepatic metastases: improved detection of extrahepatic disease with FDG pet. *Radiographics* 2001; 21: 55-69
57. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1967-72
58. Mahnken AH, Pereira PL, de Baère T. Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology* 2013; 266: 407-30.

59. Varolgüneş, H., İnan A., Kaptanoğlu, E, Demirci, S, Primer ve Metastatik Karaciğer Tümörlerinde Tedavi Yöntemleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Cilt: 50, Sayı:4: 209-230.
60. Ma IT, Rojas Y, Masand PM, et al. Focal nodular hyperplasia in children: An institutional experience with review of the literature. *J Pediatr Surg* 2015;50:382-387. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.06.016>
61. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 2007;42:1797-1803. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.07.047>
62. Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol* 2014;27:486-495. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v6.i7.486>
63. Pham TA, Gallo AM, Concepcion W, et al. Effect of liver transplant on long-term disease-free survival in children with hepatoblastoma and hepatocellular cancer. *JAMA Surg* 2015;150:1150-1158. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1847>
64. Stehr W, Guzzetta PC Jr. Nonmalignant tumors of the liver, in Coran AG, Adzick NS, Caldamone AA, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger LC (eds): *Pediatric Surgery*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, pp:459- 462. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-07255-7.00032-5>
65. Meyers RL, Aronson DC, Zimmermann A. Malignant liver tumors, in Coran AG, Adzick NS, Caldamone AA, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger LC (eds): *Pediatric Surgery*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012:463-482.