

GERİATRİ VE SEKONDER KARACİĞER MALİGNİTELERİ

Tolga DÜZENLİ¹
Levent AKTAŞ²
Özgür DEĞER³

GERİATRİ VE KARACİĞERİN SEKONDER MALİGNİTELERİ

Karaciğer kanserlerinin büyük çoğunluğunu, sekonder karaciğer maligniteleri oluşturmaktadır. Özellikle yaşla birlikte artış gösteren maligniteler düşünüldüğünde, yaşlı popülasyonda karaciğer metastazlarının önemi belirginleşmektedir. Bunun yanında, ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) yaygınlaşması ile birlikte, asemptomatik hastalarda da karaciğer tümörlerinin saptanma sıklığı artmıştır.

Patofizyoloji

Karaciğer, tümör hücrelerinin yerleşmesini kolaylaştıran, hücrel ve hipervasküler dokusu nedeniyle, yaygın bir metastaz bölgesidir (1, 2). Karaciğer, yoğun vaskülarizasyonu olan bir dokudur. Hem portal, hem de sistemik dolaşım tarafından ilerlemiş gastrointestinal maligniteler (çoğunluğu, doğrudan portal ven yoluyla) öncelikle karaciğere metastaz yapma eğilimindedir. Diğer primer tümörler (meme kanseri, malign melanom, akciğer kanseri vb.), sistemik damarlar yoluyla karaciğere metastaz yapar (3). Ayrıca; lenfatik sistem ve diğer organlardan direkt yayılım da, metastatik karaciğer kanserlerinin kaynağını oluşturur (4).

Tümör hücrelerinin moleküler özellikleri, karaciğerin sinüzoidal yapısı ve mikroçevresi de, kanser hücrelerinin ilk adezyonu ve karaciğerde daha fazla kolonizasyon oluşturmaya açısından önemlidir. Kanser hücreleri; vasküler geçirgenliği artırmak ve kanser hücrelerinin endotele yapışmasını ve ekstrasvazasyonu kolaylaştırmak ve yüzey belirteçlerinin ekspresyonunu up-regüle edebilmek için, çeşitli moleküller salgılar. Ek olarak, mezenkimal-epitelyal geçiş mekanizması ve hipoksi kaynaklı faktör tarafından düzenlenen genler, kanser hücresinin hepatositlerle temasını kolaylaştırır (4).

Karaciğerdeki sinüzoidler, fenestralı sinüzoidal endotele sahiptir ve organize bir alt endotelyal bazal membrandan yoksundur (4). Bu endotel, mikrovasküler değişimden beslenmeyi destekleyerek kanser hücrelerinin göçünü kolaylaştırır. Kanser hücreleri; pedinküllerini, fenestralı endotelden Disse boşluğuna uzatarak, hepatositlerle doğrudan temas etme yeteneğine de sahip olabilir (5).

Karaciğer metastazlarının ilerlemesi iki adımda özetlenebilir: Birinci adım; premetastatik niş oluşumu ve ikincisi; tümörün gelişmesi. İnflamasyon, immünosupresyon, anjiyogenez, vaskü-

¹ Doç. Dr., Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD., tolgaduzenli@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6279-1018

² Uzm. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, leventaktas03@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8259-0021

³ Uzm. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, latroducts@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-9131-4354

Literatürün çoğunluğu, kolorektal metastazlara odaklanmıştır. Senkron hastalık tedavisi görmeyen hastalarda, prognoz önemlidir. Tedavi edilmezse, beş yıllık sağ kalım oranı %5 dolayındadır. Hepatik lezyonların küratif rezeksiyonundan sonraki beş yıllık sağkalım, tedavi uygulanmayan gruptaki medyan 6 aylık sağkalımın aksine, %58' e kadar çıkabilir (55, 56).

Tümörlerin değişik tipleri olmasına rağmen, multiple lezyonların bulunması genel olarak çok kötü bir prognostik göstergedir. Doku tanısı elde etmenin daima yarar sağladığı bu çeşit tümörler, tedaviye oldukça iyi yanıt verir ve böylece önemli palyasyon ve belki de kür elde edilebilir. Cerrahi rezeksiyon ile 3'ten az olan izole metastazlarda, eğer tüm diğer hastalık bölgeleri çıkarılmışsa, özellikle kolon adenokanserleri gibi bazı tümörlerde, önemli ölçüde uzun dönem palyasyon elde edilebilir. Tek bir metastaz, sıklıkla tümör rekürrensının ilk kanıtıdır ve cerrahi olarak çıkarılması, uzun dönem hastaliksız yaşam sağlayacaktır. Cerrahi ile, karsinoid tümörlerde de bazı başarılar sağlanmıştır ve meme kanserlerinde, malign melanomda ve bazen sarkomlarda, uzun süreli remisyonlar bildirilmiştir. Bununla birlikte; bu yaklaşımların ancak % 5-10'u hastalarda uygulanabilir ve çoğu olguda, daha başarılı kemoterapötik rejimler uygulanmaya başlayana kadar, prognoz kötüdür. Seçilmiş karsinoid tümör ve sarkomlarda, agresif kemoembolizasyon sonrası nakil uygulayan çok sınırlı araştırma protokolleri dışında, karaciğer nakli, bir tedavi seçeneği değildir.

KAYNAKLAR

- Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016;241(15):1639-52.
- Chaffer CL, Weinberg RA. A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*. 2011;331(6024):1559-64.
- Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 2006;127(4):679-95.
- Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*. 2020;60:14-27.
- Roos E, Dingemans KP, Van de Pavert IV, Van den Bergh-Weerman MA. Mammary-carcinoma cells in mouse liver: infiltration of liver tissue and interaction with Kupffer cells. *Br J Cancer*. 1978;38(1):88-99.
- Brodts P. Role of the Microenvironment in Liver Metastasis: From Pre- to Prometastatic Niches. *Clin Cancer Res*. 2016;22(24):5971-82.
- Zeng Z, Li Y, Pan Y, Lan X, Song F, Sun J, et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun*. 2018;9(1):5395.
- Kowal J, Arras G, Colombo M, Jouve M, Morath JB, Primdal-Bengtson B, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(8):E968-77.
- Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol*. 2015;17(6):816-26.
- Eldh M, Olofsson Bagge R, Lässer C, Svanvik J, Sjöstrand M, Mattsson J, et al. MicroRNA in exosomes isolated directly from the liver circulation in patients with metastatic uveal melanoma. *BMC Cancer*. 2014;14:962.
- Ruivo CF, Adem B, Silva M, Melo SA. The Biology of Cancer Exosomes: Insights and New Perspectives. *Cancer Res*. 2017;77(23):6480-8.
- Conigliaro A, Costa V, Lo Dico A, Saieva L, Buccheri S, Dieli F, et al. CD90+ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA. *Mol Cancer*. 2015;14:155.
- Taylor DP, Clark A, Wheeler S, Wells A. Hepatic non-parenchymal cells drive metastatic breast cancer outgrowth and partial epithelial to mesenchymal transition. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(3):551-60.
- Duan J, Zhang H, Qu Y, Deng T, Huang D, Liu R, et al. Onco-miR-130 promotes cell proliferation and migration by targeting TGFβR2 in gastric cancer. *Oncotarget*. 2016;7(28):44522-33.
- Shao Y, Chen T, Zheng X, Yang S, Xu K, Chen X, et al. Colorectal cancer-derived small extracellular vesicles establish an inflammatory premetastatic niche in liver metastasis. *Carcinogenesis*. 2018;39(11):1368-79.
- Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tchelebi L, Gusani NJ, et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiology*. 2020;67:101760.
- Swaid F, Downs D, Rosemurgy AS. A practical approach to liver metastasis from unknown primary cancer: What surgeons need to know. *Cancer Genet*. 2016;209(12):559-66.
- de Ridder J, de Wilt JH, Simmer F, Overbeek L, Lemmens V, Nagtegaal I. Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget*. 2016;7(34):55368-76.
- Griscom JT WP. Liver Metastasis. [Updated 2022 Sep 18]. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. 2022.
- Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tchelebi L, Gusani NJ, et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol*. 2020;67:101760.

21. Liu Y, Kang R, Zheng H, Wang P, Jiang W, Xiong B, et al. Female Colon Cancer Metastasis Pattern and Prognosis: A SEER-Based Study. *Biomed Res Int.* 2022;2022:3865601.
22. Fang C, Li W, Wang Q, Wang R, Dong H, Chen J, Chen Y. Risk factors and prognosis of liver metastasis in gallbladder cancer patients: A SEER-based study. *Front Surg.* 2022;9:899896.
23. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):31-42.
24. Ji L, Cheng L, Zhu X, Gao Y, Fan L, Wang Z. Risk and prognostic factors of breast cancer with liver metastases. *BMC Cancer.* 2021;21(1):238.
25. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018;24(43):4846-61.
26. Pithawa AK. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management. *Med J Armed Forces India.* 63: 2007. p. 205.
27. Qiu MZ, Shi SM, Chen ZH, Yu HE, Sheng H, Jin Y, et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study. *Cancer Med.* 2018;7(8):3662-72.
28. Di Bisceglie AM, Befeler AS. Chapter 94 - Tumors and Cysts of the Liver. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (Ninth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2010. p. 1569-92.e6.
29. Yu SCH, Yeung DTK, So NMC. Imaging features of hepatocellular carcinoma. *Clinical Radiology.* 2004;59(2):145-56.
30. Pavic T, Mikolasevic I, Kralj D, Blazevic N, Skrtic A, Budimir I, et al. Role of Endoscopic Ultrasound in Liver Disease: Where Do We Stand? *Diagnostics (Basel).* 2021;11(11).
31. Lewis RB, Lattin GE, Jr., Makhlof HR, Levy AD. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts: radiologic-pathologic correlation. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2010;18(3):587-609, xii.
32. Hod N, Levin D, Anconina R, Taragin BH, Dudnik J, Lantsberg S. 68Ga-DOTATATE PET/CT in Focal Fatty Sparing of the Liver. *Clin Nucl Med.* 2019;44(10):815-7.
33. Yu SC, Yeung DT, So NM. Imaging features of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol.* 2004;59(2):145-56.
34. Yaylali O, Kiraç FS, Yüksel D. The role of 18F-FDG PET-CT in the detection of unknown primary malignancy: a retrospective study. *Turk J Med Sci.* 2016;46(2):474-82.
35. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI--a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med.* 2010;31(5):492-9.
36. McCarty TR, Bazarbashi AN, Njei B, Ryou M, Aslanian HR, Muniraj T. Endoscopic Ultrasound-Guided, Percutaneous, and Transjugular Liver Biopsy: A Comparative Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Endosc.* 2020;53(5):583-93.
37. Park JH, Kim JH. Pathologic differential diagnosis of metastatic carcinoma in the liver. *Clin Mol Hepatol.* 2019;25(1):12-20.
38. Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix LY, Vermeulen PB. The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value. *Clin Exp Metastasis.* 2012;29(6):541-9.
39. Latacz E, Höppener D, Bohlok A, Leduc S, Tabariès S, Fernández Moro C, et al. Histopathological growth patterns of liver metastasis: updated consensus guidelines for pattern scoring, perspectives and recent mechanistic insights. *Br J Cancer.* 2022;127(6):988-1013.
40. Vyas M, Jain D. A practical diagnostic approach to hepatic masses. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018;61(1):2-17.
41. Wei T, Zhang LN, Lv Y, Ma XY, Zhi L, Liu C, et al. Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha promotes tumor progression and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2014;5(21):10307-17.
42. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2006;244(2):254-9.
43. Maher B, Ryan E, Little M, Boardman P, Stedman B. The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol.* 2017;72(8):617-25.
44. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection*. *Curr Surg.* 2000;57(5):504.
45. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, Castaing D. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg.* 2011;253(2):349-59.
46. Méndez Romero A, Schillemans W, van Os R, Koppe F, Haasbeek CJ, Hendriksen EM, et al. The Dutch-Belgian Registry of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Clinical Outcomes of 515 Patients and 668 Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1377-86.
47. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Méndez Romero A, Kavanagh B, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1047-57.
48. Sacco R, Mismas V, Marceglia S, Romano A, Giacomelli L, Bertini M, et al. Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: An update and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015;21(21):6518-25.
49. Sun S, Shen B, Wang N. Concurrent chemoradiotherapy improves prognosis and quality of life of patients with metastatic and recurrent hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res.* 2023;15(1):233-40.
50. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziانو F, Giordani P, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1387-95.

51. Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, Poston G. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2011;13(9):e252-65.
52. Wah TM, Arellano RS, Gervais DA, Saltalamacchia CA, Martino J, Halpern EF, et al. Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome: prospective survey. *Radiology.* 2005;237(3):1097-102.
53. Birrer DL, Tschuor C, Reiner C, Fritsch R, Pfammatter T, Garcia Schüler H, et al. Multimodal treatment strategies for colorectal liver metastases. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w20390.
54. Wang CZ, Yan GX, Xin H, Liu ZY. Oncological outcomes and predictors of radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases. *World J Gastrointest Oncol.* 2020;12(9):1044-55.
55. Ito H, Are C, Gonen M, D'Angelica M, Dematteo RP, Kemeny NE, et al. Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 2008;247(6):994-1002.
56. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241(5):715-22, discussion 22-4.