

# Primer ve Metastatik Karaciğer Tümörlerinde Tedavi Seçeneklerinin Karşılaştırılması

## COMPARISON OF TREATMENT MODALITIES IN PRIMARY AND METASTATIC LIVER TUMORS

Dr. Mutlu YAKUT, Dr. Gökhan YAĞCI, Dr. Nihat KAYMAKÇIOĞLU,  
Dr. Akif TAN, Dr. Abdurrahman ŞİMŞEK, Dr. Turgut TUFAN

GATA Genel Cerrahi ABD, ANKARA

### ÖZET

**Amaç :** Bu klinik çalışmada primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde uygulanan tedavi seçeneklerinin hastaların sağkalım sürelerine etkileri ve hastaların tedaviye yanıtları irdelenmeye çalışılmıştır.

**Durum Değerlendirmesi :** Karaciğer tümörlerinin tedavisinde hepatic rezeksiyon seçkin tedavi yöntemidir. Rezeksiyon kriterleri dışında kalan primer ve metastatik karaciğer kanserli hastalarda ise rejyonel tedavi yöntemleri sistemik kemoterapiye alternatif olarak uygulanmaktadır.

**Yöntem :** Son dört yıl içerisinde kliniğimizde tedavi edilen, 30 hepatosellüler karsinoma, 13 kolorektal kanser ve 6 diğer primer organ kanserinin karaciğer metastazı olan toplam 49 olguyu içeren bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Tedavi seçeneklerine göre, 8 olguda hepatic rezeksiyon, 15 olguda hepatic arter infüzyon kemoterapisi (HAİK) ve 26 olguda transkateter arteriel kemoembolizasyon (TAKE) uygulandı.

**Çıkarımlar :** 12 ve 24 aylık sağ kalım oranları rezeksiyon uygulanan olgularda sırasıyla %87.5 ve %70, HAİK uygulanan olgularda %64.2 ve %21.4 ve TAKE uygulanan olgularda %71.4 ve %52.3 olarak saptandı.

**Sonuç :** Primer ve metastatik karaciğer tümörlü olgularda hepatic rezeksiyon seçkin tedavi yöntemidir. Rezeksiyon kriterleri dışında kalan olguların sağ kalım sürelerinin uzatılmasında ve semptomatik iyileşme sağlanmasında HAİK ve TAKE yöntemleri etkili ve güvenilir tedavi seçenekleridir.

**Anahtar kelimeler :** Karaciğer tümörleri, tedavi seçenekleri

### SUMMARY

We have performed a clinical study to compare the treatment modalities in liver tumors which have poor prognosis and high mortality rates. In the last four years, 49 cases of 30 hepatocellular carcinoma (HCC), 13 hepatic metastases of colorectal cancers and 6 metastases of other primary cancers were evaluated. According to treatment options, we performed regular or irregular hepatic resections for 8 cases, hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) for 15 cases and transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for 26 cases. Survival rates at the end of the 12<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> months were 87.5% and 70.0% for hepatic resection cases, 64.2% and 21.3% for HAIC cases and 71.4% and 52.3% for TACE cases, respectively. As a result, hepatic resection is the best treatment procedure in primary and metastatic liver tumors. To prolong the survival rates and to improve the outcomes of patients who are unsuitable for surgical resection, HAIC and TACE procedures are effective and safe treatment options.

**Keywords:** Liver tumors, treatment modalities



Primer karaciğer kanserleri, tüm kanser olguları arasında sekizinci sırada yer almakta ve bunların yaklaşık % 80'ini hepatosellüler karsinoma (HCC) oluşturmaktadır (1). Metastatik karaciğer kanserleri ise primer kanserlere oranla 20 kat daha sık görülmekte ve kanserden ölen hastaların otopsi bulgularında % 25-50 arasında karaciğerde metastaz saptanmaktadır (2).

Hepatosellüler karsinomların tedavisinde hepatik rezeksiyon seçkin tedavi yöntemi olarak kabul edilmekte ve hastalara uzun süreli hastalısız yaşam sağlamaktadır. Son dönemlerdeki serilerin çoğunluğunda bildirilen bir yıllık yaşam süresi oranları % 55 ile % 80 ve beş yıllık yaşam süresi oranları % 25 ile % 39 arasındadır (3). Bununla birlikte, en geniş serilerde dahi bu oran % 19 düzeyinde olup hastaların büyük bir çoğunluğunda alternatif tedavi yöntemlerine başvurulmaktadır (4).

Rezeksiyon kriterleri dışında kalan primer ve metastatik karaciğer kanserli olguların yaşam sürelerini uzatmak ve semptomatik rahatlama için sağlayabilmek amacı ile sistemik kemoterapi uygulanmaktadır. Ancak sistemik yan etkilerinin fazla olması ve prognoz üzerindeki olumsuz sonuçları nedeni ile rejijonal tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir (5). Rejijonal tedavinin temeli, normal karaciğer parankiminin portal ve arteriel ikili kanlanma desteğinin aksine, tümöral doku beslenmesinin tamamına yakınının hepatik arter yolu ile olmasına dayanmaktadır (6,7).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kötü prognoz ve yüksek mortalite riskleri nedeniyle, primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde, günümüzde ulaşılan multidisipliner yaklaşımlar göz önüne alınarak GATA Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Onkoloji Bilim Dalı'nda son dört yıl içinde primer ve metastatik karaciğer tümörü saptanan 49 olguda Hepatik Rezeksiyon (HR), loko-rejijonal intraarteriyel infüzyon kemoterapisi (HAİK) ve transkateter arteriel kemoembolizasyon (TAKE) uygulamalarının hastaların sağkalım sürelerine etkilerini, tedaviye yanıt oranlarını ve prognozda etkili olan faktörleri belirlemek amacıyla klinik bir çalışma yapılmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan olguların en genci 23, en yaşlısı 78 yaşında olup yaş ortalaması 51.7' dir. Olguların cinsiyet dağılımında 16 olgu (% 33) kadın, 33 olgu (% 67) erkek hastadır.

Çalışmamızda; tanı esnasındaki değerlendirilmeler sonucu, karaciğer hilusundaki yapıların

tümör tarafından invaze olması, anestezi ve operasyonu takiben dekompanze safhaya geçecek, orta derecede ya da daha şiddetli sirozun eşlik ettiği hepatik fonksiyon bozukluğunun bulunması, tümörün her iki lobu tutuyor olması veya dörtten fazla metastaz bulunması rezeksiyon için kontrendikasyon kriterleri olarak kabul edilmiştir.

Buna göre olgular; regüler veya irregüler hepatik rezeksiyon uygulanan Grup I, hepatik rezeksiyon kriterleri dışında kalan ve HAİK uygulanan Grup II ve yine hepatik rezeksiyon kriterleri dışında olup sadece TAKE uygulanan Grup III olmak üzere, üç ana gruba ayrıldılar.

I. Grup olgular; hepatosellüler karsinomlu 4 olgu, kolorektal kanserlerin hepatik metastazı olan 3 olgu ve mide kanserinin hepatik metastazı olan 1 olgu olmak üzere toplam 8 olgudan oluşmaktadır. Bu grupta olgulardan üçüne sağ hepatik lobektomi, ikisine sol hepatik lobektomi ve üçüne ise non-anatomik rezeksiyon uygulandı.

II. Grup olgular; ortak özellikleri regüler veya irregüler hepatik rezeksiyon kriterleri dışında olup sadece HAİK uygulanan HCC'li 5 olgu, kolorektal kanserlerin hepatik metastazı olan 9 olgu ve jejunum leiomyosarkoma metastazı olan 1 olgu olmak üzere toplam 15 olgudan oluşmaktadır. Bu grupta metastatik tümörlü dört olguya HAİK primer tümöre yapılan cerrahi girişimle eş zamanlı olarak, takiplerinde hepatik metastaz saptanan dört olguya ise primer tümöre yapılan cerrahi girişimden 4, 13, 14 ve 28 ay sonra uygulanmıştır.

III. Grup olgular ; sadece TAKE uygulanan HCC'li 21 olgu, kolorektal kanser metastazlı 1 olgu, karsinoid tümör metastazlı 2 olgu, erkek meme kanseri metastazlı 1 olgu ve dalakta hemanjiosarkomun hepatik metastazı olan 1 olgu olmak üzere toplam 26 olgudan oluşmaktadır. Bu gruptaki olgulara toplam 123 kür kemoembolizasyon uygulandı.

Tüm hastalar tedavi öncesi dönemde rutin olarak tam kan, karaciğer fonksiyon testleri, viral belirleyicileri, total protein ve albumin düzeyleri, serum alfa-feto protein ve karsinoembriyonik antijen değerleri, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildiler. Hastaların patolojik tanıları ultrasonografi eşliğinde Trucut biopsi ve endoskopik biopsi yöntemleri ile kondu. Tüm olgularda vasküler anatomiye ve tümöral dokunun beslenmesini belirlemek için selektif çöliak anjiyografi uygulandı.

Primer karaciğer tümörlü olgularda eşlik eden



TABLO 1: HEPATOSELLÜLER KARSİNOMALI OLGULARIN GENEL KLİNİK ÖZELLİKLERİ

|             | HR | HAİK | TAKE | Toplam  |              | HR | HAİK | TAKE | Toplam  |
|-------------|----|------|------|---------|--------------|----|------|------|---------|
| Sayı (n)    | 4  | 5    | 21   | 30      | Okuda Evresi |    |      |      |         |
| Cinsiyet    |    |      |      |         | Evre I       | 2  | 1    | 11   | 14(%44) |
| Kadın       | 2  | 3    | 5    | 10(%33) | Evre II      | 2  | 4    | 9    | 15(%52) |
| Erkek       | 2  | 2    | 16   | 20(%67) | Evre III     | -  | -    | 1    | 1(%4)   |
| Hbs Ag.     |    |      |      |         | Tümör Tipi   |    |      |      |         |
| Negatif     | 3  | 4    | 11   | 18(%64) | Soliter      | 4  | 4    | 12   | 20(%60) |
| Pozitif     | 1  | 1    | 10   | 12(%36) | Multipl      | -  | 1    | 9    | 10(%40) |
| Pugh Snfl.  |    |      |      |         | Diffüz       | -  | -    | -    | -       |
| Non-Sirotik | 2  | 2    | 11   | 15(%48) | Tümör çapı   |    |      |      |         |
| Grade A     | 2  | 1    | 6    | 9(%28)  | < 5 cm       | 2  | 4    | 9    | 15(%48) |
| Grade B     | -  | 2    | 4    | 6(%24)  | 5-10 cm      | 1  | -    | 9    | 10(%32) |
| Grade C     | -  | -    | -    | -       | > 10 cm      | 1  | 1    | 3    | 5(%20)  |

sirotik tablonun derecesini belirlemek için Pugh sınıflaması (8), tümörün evrelemesi için Okuda sınıflaması (9) kullanıldı. Kolorektal kanserlerin evrelemesi Duker sınıflamasının Astler-Coller modifikasyonuna göre yapıldı.

Tedavi gruplarına göre HCC' li olguların genel klinik özellikleri Tablo 1' de görülmektedir.

Kolorektal kanserli 13 olguda ise; primer tümör 3 olguda Evre B1 , 2 olguda Evre C1 ve 8 olguda Evre C2 olarak saptandı. Tedavi gruplarına göre kolorektal kanserlerin hepatik metastazı olan olguların genel klinik özellikleri Tablo 2' de görülmektedir.

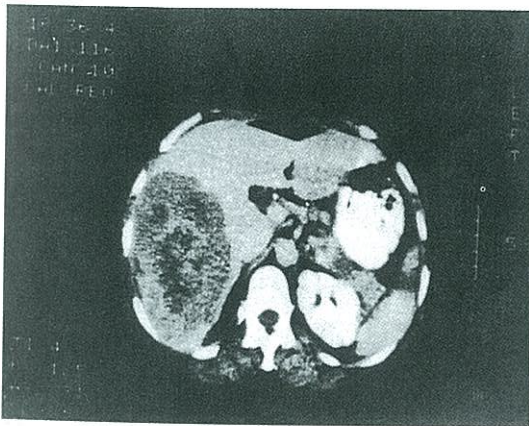
Çalışma tamamlandıktan sonra elde edilen sonuçlara göre, mortalite oranları tedavi sonrası ilk 60 gün için belirlendi ve olguların 12 ile 24 aylık kümülatif sağ kalım oranları (SKO) ve yaşam süreleri Kaplan-Meier (10) yöntemi ile değerlendirilerek sağ kalım eğrileri Log-rank testi

ile karşılaştırıldı. Sağ kalım süreleri, ortalama yaşam süresi  $\pm$  standart hata olarak belirtildi.

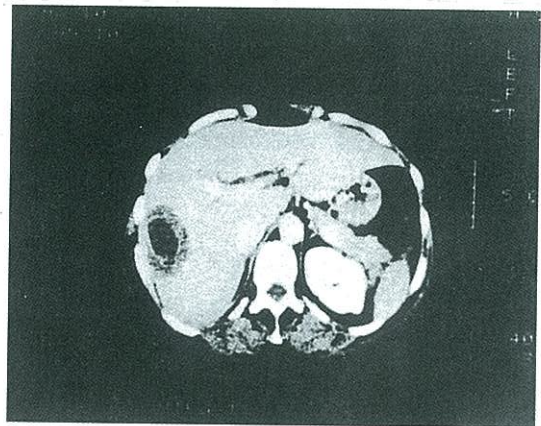
Hepatik arter kateterizasyonu uygulanan olgulara, GATA Onkoloji Kliniğince oluşturulan Farmarubicin, Mitomycin-C, 5-Fluorourasil ve İnterferon protokolüne göre infüzyon kemoterapisine başlanmıştır. Uygulama perfüzyon cihazı ile 3-6 saatlik süre içerisinde yapıldı. Bu tedavi protokolü 28 günde bir yenilenecek 6 ile 8 tedavi kürünün tamamlanması planlandı.

Hepatik arter infüzyon kemoterapisini takiben hastalar 3 aylık aralıklarla takip protokolüne alındılar. BT görüntülerindeki tümör boyut değişiklikleri, standart ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) cevap kriterleri ile değerlendirilerek tedaviye yanıt oranları belirlendi. (11)

Kemoembolizasyon protokolünde; uygulamanın hemen öncesinde GATA Farmakoloji



Resim 1A: HCC'li bir olguda karaciğer sağ lob posteriorunda tümoral kitle



Resim 1B: Aynı olgunun üç kür HAİK sonrasında parsiyel yanıt ile uyumlu görünümü



**TABLO 2: KOLOREKTAL KANSERLERİN HEPATİK METASTAZI OLAN OLGULARIN GENEL KLİNİK GÖRÜNÜMÜ**

|              | HR | HAİK | TAKE | Toplam  |              | HR | HAİK | TAKE | Toplam   |
|--------------|----|------|------|---------|--------------|----|------|------|----------|
| Sayı (n)     | 3  | 9    | 1    | 13      | Sayı (n)     | 3  | 9    | 1    |          |
| Cinsiyet     |    |      |      |         | Tümörün Tipi |    |      |      |          |
| Kadın        | -  | 3    | -    | 3(%23)  | Soliter      | 1  | -    | -    | 1(%8)    |
| Erkek        | 3  | 6    | 1    | 10(%77) | Multipl      | 2  | 9    | 1    | 12(%92)  |
| P.Tüm.Yeri   |    |      |      |         | Diffüz       | -  | -    | -    | -        |
| Rektum       | 1  | 5    | -    | 6(%46)  | Tümörün Çapı |    |      |      |          |
| Sigmoid      | 2  | 3    | 1    | 6(%46)  | < 5 cm       | 3  | 9    | 1    | 13(%100) |
| Diğer        | -  | 1    | -    | 1(%8)   | 5-10 cm      | -  | -    | -    | -        |
| P.Tüm.Evresi |    |      |      |         | > 10 cm      | -  | -    | -    | -        |
| B 1          | 2  | 1    | -    | 3(%23)  | Met.Sayısı   |    |      |      |          |
| C 1          | 1  | 1    | -    | 2(%15)  | 1-4          | 3  | 3    | -    | 6(%46)   |
| C 2          | -  | 7    | 1    | 8(%62)  | >4           | -  | 6    | 1    | 7(%54)   |

bölümünde ultrasonik banyoda 5 dakika süreyle tutularak homojen hale getirilmiş 50 mg Doxorubicin , 2 ml % 76'lık Ürografin ve 10-15 ml Lipiodol solüsyonu karışımı kullanıldı. Embolizasyon materyali olarak da Gelfoam pelletleri kullanıldı. Uygulama sonrasında anjiyografi yapılarak vasküler oklüzyonun genişliği ve komşu damarların kan akımları kontrol edildi. Bu tedavi protokolü altı haftada bir tekrarlanarak 4-5 kür kemoembolizasyon yapılması planlandı.

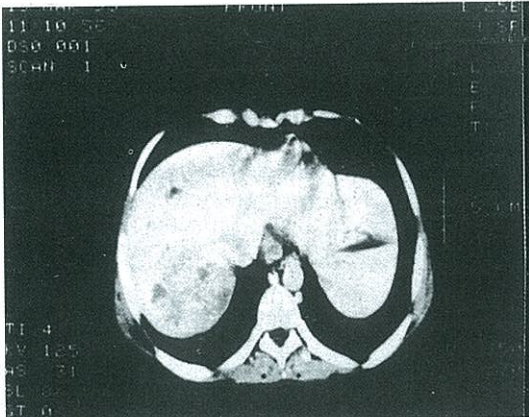
## BULGULAR

Regüler veya irregüler hepatik rezeksiyon uygulanan Grup I olgularda 12 ve 24 aylık kümülatif sağ kalım oranları sırasıyla %87.5 ± %6.2 ve %70.0 ± 4.3 olmuştur. Ortalama yaşam süresi ise 20.7 ± 2.1 aydır (% 95 güvenirlilik aralığı

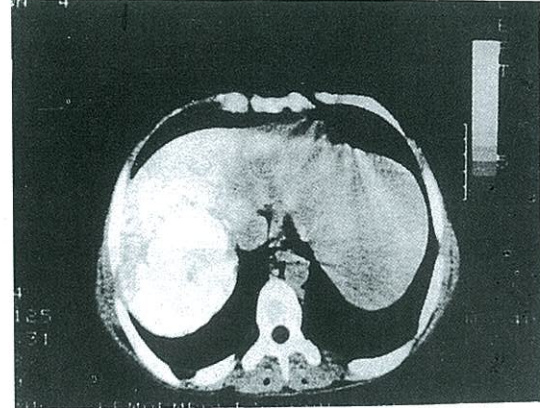
15.5-25.6). Sol hepatik lobektomi uygulanan HCC'li bir olguda ise üç yıllık takip süresine ulaşılmış olup halen yaşamını sürdürmektedir. Bu grupta postoperatif morbidite oranı %25 olarak saptandı.

Grup II'de; loko-rejiyonal intraarteriyel infüzyon kemoterapisine üç olguda (%20) yanıt alınamazken, üç olguda (%20) minör yanıt, beş olguda (%33) parsiyel yanıt ve bir olguda (%7) tam yanıt alınmış, üç olguda ise (%20) tümör stabil seyir izlemiştir. Yanıt alınamayan üç olgu HAİK sonrası 4, 7 ve 8' nci aylarda kaybedilmiştir. Bu gruptaki olgularda; 12 ve 24 aylık kümülatif sağ kalım oranları sırasıyla %64.2 ± 5.6 ve %21.4 ± 2.2 olarak saptandı. Ortalama yaşam süresi ise 14.0 ± 1.6 ay olarak belirlendi (%95 güvenirlilik aralığı 10.4-17.5).

Resim 1 A ve Resim 1 B' de, HCC'li bir

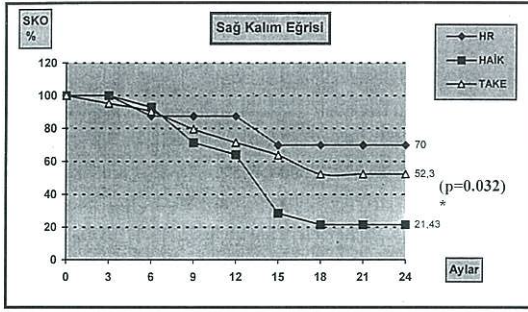


**Resim 2A:** HCC'li bir olguda karaciğer sağ lob posteriodaki tümöral kitlenin görüntüsü



**Resim 2B:** Aynı olguda TAKE sonrası tümöral kitlenin yoğun lipiodol tutulumuna ait görüntüsü





Şekil 1: Tedavi gruplarına göre olguların sağ kalım oranlarının görünümü. Serbestlik derecesi: 2.

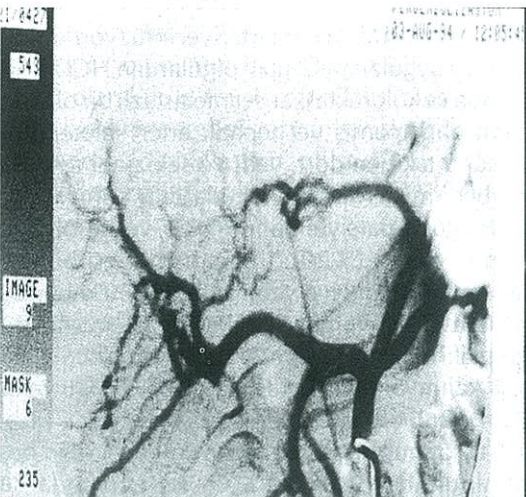
Şekil 1: Tedavi gruplarına göre olguların sağ kalım oranlarının görünümü. \*Logrank: 5.24, Serbestlik derecesi: 2

olguda, üç kür intraarteriel infüzyon kemoterapisi sonrasında parsiyel yanıt ile uyumlu BT görüntüleri izlenmektedir:

Postoperatif erken dönemde teknik komplikasyon olarak; bir olguda subkutan hematoma, bir olguda geçici port-kateter tıkanıklığı ve bir olguda ilacın hatalı olarak cilt altına verilmesi sonucu seroma gelişti. Tedavi süresince hastaların takiplerinde bir olguda endoskopik olarak küçük kurvatur bölgesinde gastrit saptandı. Bu olguda H<sub>2</sub> reseptör antagonisti tedavisi ile remisyon sağlandı.

İnfüzyon tedavisi süresince ve tedavi sonrasında karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde önemli bir bozulma olmamıştır.

Grup III'te; sekiz olguda (%31) tümörde progresyon gelişirken, dokuz olguda (%35) tümör stabil seyir izlenmiş, üç olguda (%11) minör yanıt, beş olguda (%19) parsiyel yanıt alınırken, bir olguda (%4) tam yanıt gözlenmiştir.



Resim 3A: Sağ ve sol hepatik arterin çöliak aks'tan bağımsız çıkışının anjiyografik görüntüsü

Bu grupta olguların 12 ve 24 aylık kümülatif sağ kalım oranları sırasıyla %71.4 ± 6.4 ve %52.3 ± 4.8 olarak belirlenmiştir. Ortalama yaşam süresi ise 17.8 ± 1.6 aydır. (%95 güvenirlilik aralığı 14.1-20.5). Resim 2, ve 3' de TAKE uygulanan hastaların BT ve Anjiyografi görüntüleri izlenmektedir.

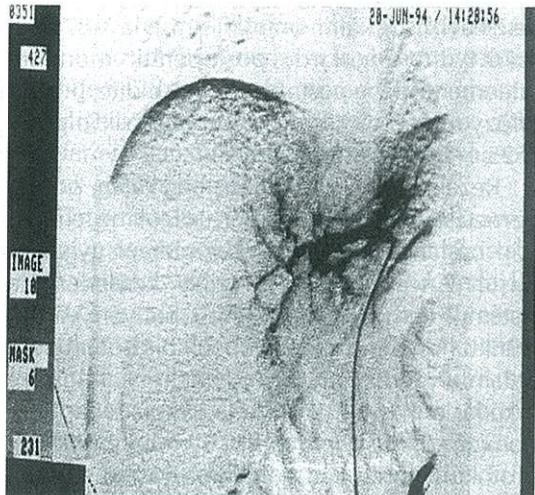
Tedavi sonrası dönemde olguların yarısından fazlasında hafif ateş, bulantı, kusma ve bir kısmında beraberinde orta derecede karın ağrısı oluştu. Bu semptomların tamamı analjezik, antipiretik ilaçlarla ve intravenöz mayi uygulamasıyla kontrol altına alınabildi.

Çalışmanın sonunda olguların tamamının değerlendirilmesinde tedaviyi takip eden ilk 60 günde mortalite izlenmemiştir. Olguların tedavi gruplarına göre 12 ve 24 aylık sağ kalım oranlarının dağılımı Şekil 1' de görülmektedir.

Yine Loko-rejyonel tedavi uygulanan HCC' li olgularda evrelerine göre 12 ve 24 aylık sağ kalım oranları; evre I olgularda %91 ve %75, Evre II olgularda %54 ve %15 iken Evre III tümör bulunan tek olgu altıncı ayın sonunda kaybedilmiş olup evrelere göre sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p < 0.05).

## TARTIŞMA

Gerek primer gerekse metastatik karaciğer tümörleri, görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle kanser cerrahisinde büyük bir öneme sahiptir. Her iki tümör tipinin de kötü prognoz ve yüksek mortalite risklerine sahip olması ve tanı



Resim 3B: Aynı olguda sol hepatik arterin süperselektif kateterizasyonu ve TAKE sonrası görünümü



konulduğunda rezektabilite oranlarının düşüklüğü nedeniyle, tedavi alanındaki gelişmeler rezektabilite kriterleri dışında kalan hastaların sağ kalım sürelerini uzatmaya ve semptomatik rahatlamalarını sağlamaya yönelmiştir. Çünkü tedavi edilmeyen olgularda ortalama yaşam süresi 4-6 ay arasında olmaktadır.

Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde tedavi edici ve seçkin yöntem hepatic rezeksiyondur. Literatürde son yıllarda yapılan hepatic rezeksiyon serilerinin değerlendirilmesinde; %4 ile % 27 arasında değişen postoperatif mortalite oranlarıyla 1 yıllık ve 5 yıllık yaşam süreleri sırasıyla %55-80 ve %25-39 arasında bildirilmektedir (3).

Iwatsuki ve Starzl (12), 106 primer karaciğer tümürlü ve 123 metastatik tümürlü 411 hastadan oluşan hepatic rezeksiyon serilerinde, uygulanan cerrahi girişimin genişliğinin operatif mortaliteyi arttırmakla beraber, büyük tümürlü olgularda daha iyi yaşam süreleri sağladığını vurgulamışlardır.

Nagasue ve arkadaşları (13), HCC'li 229 hastada hepatic rezeksiyon sonrası mortalite oranını %7, beş yıllık sağ kalım oranını ise %26.4 olarak belirlemişlerdir.

Hughes ve arkadaşları (14), 24 ayrı merkezden elde edilen verilerin değerlendirildiği hepatic metastaz kayıtları sonuçlarını verdikleri bildirilerinde, rezeksiyon uygulanan 800 hastada, izole hepatic metastazlı olgularda, 5 yıllık yaşam süresi oranını %32 ve hastalısız yaşam süresi oranını % 24 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, regüler veya irregüler hepatic rezeksiyon uyguladığımız Grup I olgularda 12 ve 24 aylık sağ kalım oranları sırasıyla %87.5 ve %70.0'dir. Olgularda postoperatif mortalite izlenmemiştir ve postoperatif morbidite, pievral efüzyon ve geçici safra fistülü gelişen iki olgu ile %25 oranında sınırlı kalmıştır.

Rezektabilite kriterleri dışında kalan, primer ve metastatik karaciğer tümürlü olguların tedavisi için başlangıçta sistemik kemoterapi uygulanmıştır. Ancak primer karaciğer kanserlerinde sistemik kemoterapinin sınırlı bir yeri vardır. Çünkü hastaların sadece küçük bir bölümünde anlamlı yanıtlar alınabilmektedir. Falkson ve arkadaşları (15) 432 hastada uyguladıkları randomize edilmiş dört değişik sistemik kemoterapi protokolü sonucunda ortalama yaşam süresini 14 hafta, 1 yıllık sağ kalım oranını ise % 14 olarak bildirmişlerdir. Diğer bir çok araştırmacı tarafından da benzer sonuçlar elde edilmiştir (16,17,18).

Sistemik kemoterapi ile yeterli sonuçların alınamaması ve normal karaciğer dokusunun portal ve arteriyel ikili kanlanma desteğinin aksine, tümöral doku beslenmesinin tamamına yakınının hepatic arter tarafından sağlandığının belirlenmesi ile rezeksiyon kriterleri dışında kalan karaciğer tümörlerinin tedavisinde rejyonal kemoterapi gündeme gelmiştir. Uygulamanın amacı; sistemik olarak verildiklerinde terapötik indeksleri sınırlı kalan sitostatik ilaçların, hedef dokudaki yoğunluğunu arttırmak ve sistemik toksik etkilerini azaltmaktır.

Aigner ve arkadaşları (19) loko-rejyonal intra arteriyel kemoterapi uyguladıkları metastatik karaciğer tümürlü 223 olgulu serilerinde, %24 oranında tam yanıt ve %53 oranında parsiyel yanıt elde etmişlerdir. Tedaviye yanıt vermeyen %15 oranındaki olguda ortalama sağ kalım süresi (SKS) 6.5 ay, tam ve parsiyel yanıt veren olgularda ortalama SKS 11 ay olmuştur.

Stehlin ve arkadaşları (20), rezeksiyon kriterleri dışında kalan 138 kolorektal kanserin hepatic metastazı ve 38 HCC olgusunda HAİK uygulamışlar ve infüzyon kemoterapisine %36 oranında cevap aldıkları hepatic metastazlı olgularda, ortalama sağ kalım süresini 14 ay olarak bildirmişlerdir. HCC olgularında ise %5 oranında cevap alırlarken hastaların yaşam süreleri 5-51 ay arasında olmuştur.

Kemeny ve arkadaşları (21), kolorektal kanserlerin hepatic metastazı olan randomize edilmiş 99 hastada, intrahepatik ve sistemik Fluorodeoxyuridine tedavilerini karşılaştırmışlardır. Sistemik tedavide yanıt oranı %19.6 iken hepatic arteriyel infüzyon grubunda %50 oranında olmuştur.

Çalışmamızda intraarteriyel infüzyon kemoterapisi uygulanan Grup II olgulardan HCC'li iki olguda ve kolorektal kanser metastazlı bir olguda yanıt alınamamış ve hepatic arter kateterizasyonunu takiben dört, yedi ve sekizinci aylarda kaybedilmişlerdir. Bir olguda tam yanıt (%7), beş olguda parsiyel yanıt (%33) ve üç olguda minör yanıt (%20) ile çalışma grubunun tamamının tedaviye yanıt oranı % 60 olup, üç olguda (%20) tümör stabil seyir izlemiştir. Bu gruptaki olgularda, 12 ve 24'ncü aylarda kümülatif sağ kalım oranları sırasıyla % 64.2 ± 5.6 ve % 21.4 ± 2.2 olup, ortalama yaşam süresi 14.0 ± 1.6 ay olmuştur. Bu grupta HCC tanısı olan beş olgunun dördü 4,8,12 ve 14'ncü aylarda kaybedilmiş olup bir olgu hayattadır. Bu olgularda beraberinde eşlik eden, birinde grade A ve ikisinde grade B sirotik tablonun prognozda



etkili olduğu düşünülmektedir. Literatürde de unrezektabl primer karaciğer tümörlü olgularda uygulanan hepatik arter infüzyon kemoterapilerinde sirotik tablonun eşlik etmesinin olguların prognozunda kötü etkileri olduğu bildirilmiştir (22,23).

Çalışmamızda tedavi süresince ve sonrasında, olgularda hepatik toksisiteye yol açacak ve tedavinin kesilmesine sebep olacak düzeylerde karaciğer fonksiyon bozukluğu ve bilier darlık izlenmemiştir.

Literatürde en geniş serilerden birini gerçekleştiren Bismuth ve arkadaşları (24) TAKE uyguladıkları HCC'li 291 hastada, 1 ve 2 yıllık sağ kalım oranlarını, sirotik olmayan grupta sırasıyla %62 ve %26, grade A sirotik hastalarda %71 ve %49, grade B hastalarda %53 ve %29 olarak bildirmişlerdir. Hastaların tamamının değerlendirilmesinde ortalama yaşam süresi  $13.1 \pm 0.6$  ay olarak belirtilmiştir. Cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan hastalarda, palyatif kemoembolizasyonun yaşam süresini ve kalitesini arttırmada etkili olduğunu, buna ek olarak bazı hastalarda kemoembolizasyon ile rezeksiyonu mümkün kılabilen düzeyde tümör boyutlarında küçülme sağlanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

TAKE tekniğinin ilk klinik uygulayıcılarından olan Yamada ve arkadaşları (25), 120 hastalık HCC serilerinde, 1, 2 ve 3 yıllık sağ kalım oranlarını sırasıyla %44, %29 ve %15 olarak bildirmişlerdir. Alfa-feto protein düzeylerinin hastaların %90'ında belirgin derecede düştüğünü ve tümör boyutlarının ise 75 hastada küçüldüğünü belirlemişlerdir.

Yang ve Ho (26), TAKE uyguladıkları 329 HCC olguluk serilerinde, olguların ortalama yaşam süresini 12.7 ay, 1, 2 ve 3 yıllık kümülatif sağ kalım oranlarını ise, sırasıyla %50, %25 ve %15 olarak bildirmişlerdir. Çalışmada toplam 654 kür kemoembolizasyon girişiminde %3.9 oranında komplikasyon oluştuğunu ve sekiz olguda mortaliteye sebep olan karaciğer yetmezliğinin en sık izlenen komplikasyon olduğunu belirlemişlerdir.

Çalışmamızda TAKE uygulanan Grup III olgulardan; sekiz olguda (%31) tümörde progresyon gelişirken dokuz olguda (%35) tümör stabil seyir izlenmiş, üç olguda (%11) minör yanıt, beş olguda (%19) parsiyel yanıt alınırken bir olguda (%4) tam yanıt gözlenmiştir. Bu grupta olguların 12 ve 24 aylık kümülatif sağ kalım oranları sırasıyla  $71.4 \pm 6.4$  ve  $52.3 \pm 4.8$  olarak belirlenmiştir. Ortalama yaşam süresi  $17.8 \pm 1.6$  aydır.

Sirotik tablonun eşlik ettiği HCC olgularında ise 12 ve 24 aylık kümülatif sağ kalım oranları grade A sirotik olgular için sırasıyla %75 ve %50 iken, grade B sirotik dört olgu TAKE tedavisinin başlangıcını takip eden 6, 9, 10 ve 13'üncü aylarda kaybedilmiştir. Kemoembolizasyon sonrası olgularda izlenen ateş, bulantı, kusma ve karın ağrısı semptomları analjezik ve antipiretik uygulamalarına yanıt verecek düzeyde olmuştur. Mortaliteye yol açabilecek hepatik ensefalopati tablosu dördüncü kür kemoembolizasyon sonrasında grade B HCC'li bir olguda gelişmiş, ancak, tıbbi tedaviye yanıt alınabilmiştir.

Çalışmamızda, regüler ya da irregüler hepatik rezeksiyon uygulanan olgularda elde edilen yaşam süreleri ve morbidite oranları, karaciğer tümörlerinin tedavisinde hepatik rezeksiyonun etkinliğini destekler bulunmuştur. Rezeksiyon sonrası yaşam sürelerinin regüler hepatik rezeksiyon uygulanan olgularda, irregüler rezeksiyonlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır.

Hepatik arter kateterizasyonu yolu ile infüzyon kemoterapisi uygulanan olgularda tedaviye %60 oranında yanıt elde edilmesi tatminkar olarak değerlendirilmiştir. Bu olgularda 24 aylık SKO' ları aynı etkinlikte olmamakla beraber 14 aylık ortalama yaşam süresinin elde edilmesi ve iki olgunun 24 ve 36 aylık takiplerinde yaşamlarını sürdürüyor olmaları nedeniyle, tedavide istenilen amaca ulaştığımız kanaatindeyiz. HCC olgularında eşlik eden sirotik tablonun ve kolorektal kanserli olgularda gelişen ekstrahepatik metastazların prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler olduğunu düşünüyoruz. Tecrübeli bir ekip tarafından uygulandığı ve düzenli port kateter bakımı ve takibi yapıldığı takdirde hepatik arter infüzyon kemoterapisi laparotomiye tolere edebilecek unrezektabl primer ve metastatik karaciğer tümörlü olgularda SKO' larını ve yaşam sürelerini uzatmada başarılı, alternatif bir seçenek olarak görülmektedir.

Transkateter arteriel kemoembolizasyon uygulaması ile olguların %35'inde tümör stabil hale gelmiştir. Elde edilen %34' lük tedaviye yanıt oranına rağmen ortalama yaşam süresinin 18 ay olarak izlenmesi, rezeksiyon kriterleri dışında kalan karaciğer tümörlerinin tedavisinde alternatif seçenek olarak ümit verici görülmektedir. İleri evrede sirozun eşlik ettiği olgularda elde edilen sonuçların tam olarak değerlendirilebilmesi için daha geniş serilere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak; primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde tedavi edici ve seçkin yöntem



hepatik rezeksiyondur. Rezeksiyon kriterleri dışında kalan olgularda, hastaların sağ kalım sürelerini uzatmada ve konforlu bir yaşam ile semptomatik iyileşme sağlanmasında, loko-rejiyonal intraarteriyel infüzyon kemoterapisi ve transkateter arteriyel kemoembolizasyon yöntemlerinin, yan etkileri en düşük düzeyde seyretmesi, komplikasyonların az sayıda gözlenmesi ve uygulama kolaylıkları nedeniyle etkin tedavi seçenekleri arasında yer alacağı kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastases in Carcinoma: Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950, 3; 74-85.
2. Rustgi VK: Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: *Ann Intern Med*. 1988, 108; 390-391.
3. Douglas GF, Rosove MH, Shaked A, Busuttill RW; Current Treatment Modalities for Hepatocellular Carcinoma. *Ann of Surg*. 1994, 219(3); 236-247.
4. Christophe R, Bleiberg H, Gerard B; Non-surgical Treatment of Hepatocarcinoma. *J Surg Oncol (Suppl)* 1993;3;104-111.
5. Sugarbaker PH, Kemeny N: Management of Metastatic Cancer to the Liver. *Adv Surg*. 1989; 22:1-56.
6. Breedis C, Young G; The Blood Supply of Neoplasm's in the Liver. *Am J Pathol*. 1954, 30; 969-977.
7. Sigurdson ER; Ridge JA, Kemeny N: Tumor and Liver Drug Uptake Following Hepatic Artery and Portal Vein Infusion. *J Clin Oncol*. 5, 1987, 1836-1840.
8. Pugh RNH, Murray-Lyon JM, Dawson SL: Transactions of the Esophagus for Bleeding Varices. *Br J Surg*. 1973, 60; 646-649.
9. Okuda K, Obata H, Nakajima Y: Prognosis of Primary Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 1984, 4; 35-65.
10. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958, 53; 457-481.
11. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982, 5; 649-656.
12. Iwatsuki S, Starzl TE: Personal Experience with 411 Hepatic Resections. *Ann Surg*. 1988, 208; 421-434.
13. Nagasue N, Kohno H, Chang Y, Tanuira H: Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 1993, 217; 375-384.
14. Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH: Surgery for Colorectal cancer Metastatic to the Liver. Optimizing the Results of Treatment. *Surg Clin Noth Am*. 69(2); 339-359.
15. Falkson G, Cnaan A, Schutt AJ: Prognostic Factors for Survival in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res*. 1988, 48; 7314-7318.
16. Ihde DC, Mathews MJ; Makuch RW: Prognostic Factors in Patients with Hepatocellular Carcinoma Receiving Systemic Chemotherapy: Identification of Two Groups of Patients with Prospects for Prolonged Survival. *Am J Med*. 1985, 78 ; 399-406.
17. Nerenstone SR, Ihde DC, Freidman MA: Clinical Trials in Primary Hepatocellular Carcinoma : Current Status and Future Directions. *Cancer Treat Rev*. 1988, 15; 1-31.
18. Ramming, K.P.: The Effectiveness of Hepatic Artery Infusion in Treatment of Primary Hepatobiliary Tumors. *Semin Oncol*. 1983, 10; 199-205.
19. Aigner KR, Link KH, Stemmler S, Wathona M; Intraarterielle Infusion, Experimentelle und Pharmokinetische. *Grudlagen-Klinik. Beitr Onkol*. (Kargel-Basel 1985) 21; 84-107.
20. Stehlin JS, Ipolyi PD, Creef PJ, McGaff CJ, Davis BR, McNary L: Treatment of Cancer of the Liver. Twenty years experience with Infusion and Resection in 414 patients. *Ann Surg*. 1988, 208(1); 23-35.
21. Kemeny N, Daly JM, Reichman B: Intrahepatic or Systemic Infusion of Fluorodeoxyuridine in Patients with Liver Metastases from Colorectal carcinoma. *Ann Intern Med*. 1987, 107; 459-465.
22. Atiq, O.T., Kemenny, N., Niedzwiecki, D., Botet, J.: Treatment of Unresectable Primary Liver Cancer with Intrahepatic Fluorodeoxyuridine and Mitomycin C Through an Implantable Pump.: *Cancer*. 1992, 69(4); 920-924.
23. Tommasini M, Colombo M, Sangiovanni A: Intrahepatic Doxorubicin in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: The Unfavorable Role of Cirrhosis. *Am J Clin Oncol*. 1986, 9; 8-11.
24. Bishmuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, Roche A: Primary Treatment of Hepatocellular Carcinoma by Arterial Chemoembolization. *Am J Surg*. 1992, 163; 387-394.
25. Yamada R, Sato M, Kawabato M: Hepatic Artery Embolization in 120 Patients with Unresectable Hepatoma. *Radiology* 1983, 148; 397-401.
26. Yang CF, Ho YJ: Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992, 31 (Suppl. 1) ; S 86-S 88.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Mutlu YAKUT  
GATA Genel Cerrahi ABD  
06018 Etlük, ANKARA