

KARACİĞER KANSERİ (Kanserin en zararsız tümüyle çıkarılıp bir kavanoz içinde saklanandır).

Nurdan TÖZÜN (*)

Karaciğerin (KC) habis tümörleri primer hepatoselüler karsinom (HCC), metastatik karaciğer tümörleri, hepatoblastom, kolanjiyokarsinom ve sarkomlardır (29,30,35). Bunlardan en sık görülenler metastatik KC tümörleri ile primer KC kanseridir. Hepatoblastomlar daha çok çocuklarda, anjiyosarkom ise vinil klorür ve thorotrast'a maruz kalanlarda rastlanan nadir tümörlerdir.

Bu yazıda, özellikle primer HCC ve metastatik KC kanserlerinin tanı ve tedavileri ele alınacaktır.

HEPATOSELÜLER KARİSNOM

Hepatoselüler karsinom son yıllarda giderek önem kazanan bir konu haline gelmiştir. Bunun başlıca nedenleri HCC'un dünyada en sık rastlanan tümörlerden biri olması, coğrafi dağılımının önemli farklılıklar göstermesi, hepati B virüsü (HBV) ve bazı toksinlerle yakın bir beraberlik göstermesi ve etkin bir aşılama kampanyası ile önlenebilecek tek kanser türü olmasıdır (2,3,11,12).

Toplumu bu öldürücü hastalıktan primer ve sekonder korumada tüm hekimlere büyük bir sorumluluk ve görev düşmektedir.

Hepatoselüler karsinomun sıklığı ve coğrafi dağılımı

Hepatoselüler kansere öncelikle teknolojik yönden az gelişmiş ülkelerde rastlanır. Tümörün endemik olarak bulunduğu Güneydoğu Asya (Taiwan, Çin, Kore), Orta ve Güney Amerika ile Güney Avrupa'nın bazı bölgelerinde yıllık insidans 1.000 000'da 150 vaka iken, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da bu oran 100 000'de 4 vakaya kadar düşer (3,15,30).

Tümörün bazı ülkelerde sık görülmesi HBV taşıyıcılığı ile sıkı bir paralellik gösterir (2,3,7,12,25). HCC'un endemik olduğu (yüksek riskli) bölgelerle, az görüldüğü (alçak riskli) bölgeler arasında klinik belirtiler, seyir ve gelişim açısından temel bazı farklılıklar vardır. Alçak riskli bölgelerde vakaların % 90'ı siroz zemininde gelişir. Hastaların çoğu alkolik, sirozları mikronodüler ve siroz belirtileri ön plandadır. Yüksek riskli bölgelerde ise vakaların % 40'ı non-sirozik zeminindedir, klinik belirtiler tümöre bağlıdır ve varsa sirozları makronodüler tiptedir (7,12,15,16,22,24).

Hepatoselüler karsinom erkeklerde kadınlara oranla 3-9 misli fazla, endemik bölgelerde 40 yaşından önce diğerlerinde ise 5. dakattan sonra görülür. Genetik bir predispozisyon ve HLA gruplarıyla ilişki kesin olarak gösterilememiştir (7,22,29,30).

Etyoloji

HCC'un oluşmasından sorumlu başlıca faktörler hepatit B virüs enfeksiyonu, siroz ve alkoldür. Diğer etkenler Tablo 1.de gösterilmiştir.

(*) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

TABLO 1: Hepatoselüler Karsinomda etyolojik faktörler**Hepatit B Virüs enfeksiyonu****Doğal karsinojenler**

- Mikotoksinler
- Aflatoksinler, sterigmatosistiner, lüteoskirin vs...
- Bitkisel toksinler
- Pirolizidin alkaloidleri, tannik asit, sikasin vs...

Diğer karsinojenler

- N-nitrozo bileşikler-nitrozaminler
- Sentetik karsinojenler
- Organoklorürlü fare zehirleri, eriticiler vs.
- Vinil klorür
- Arsenik

Diğer etkenler

- Karaciğer sirozu
- Alkol
- Sex hormonlarıyla tedavi
- Metabolik hastalıklar
- Hemokromatoz, alfa-1 Antitripsin eksikliği, tirozinemi vs.
- Radyasyona maruz kalma
- Thorotrast kullanımı
- İmmunosüpresif tedavi
- Beslenme ve diyet?
- Genetik faktörler (Kromozom anomalileri)?

Hepatit B virüs enfeksiyonu insidansının yüksek olduğu bölgelerde HCC'a sık rastlanması, HCC'lu hastalarda HBV göstergelerinin yüksek oranda pozitif bulunması ve primer KC kanserinin bazı aile ve topluluklarda görülmesi virüs-kanser beraberliğini destekleyen verilerdir (2,3,7,22). Kanserle yol açan nedenler arasında HBV, sigaradan sonra ikinci sırayı alır. HBV'nün vertikal geçişle anneden alınması ileride HCC gelişme riskini 200 misli artırır. Güney Sahra bölgesinde ise horizontal geçiş daha büyük önem taşır. HBV'nün HCC'a yol açtığına bilinmesine karşılık, bu olayın moleküler düzeydeki mekanizması henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.

Hepatit B virüs enfeksiyonunun kanserle sonuçlanabilmesi için HBV DNA'sının konak hücre DNA'sına entegre olması gerekir. Viral replikasyonunun (çoğalma) herhangi bir döneminde hepatit B virüsü hücre DNA'sına, tesadüfi bir şekilde, en az altı yenden entegre olmakta, bu bölgelerde hücre DNA'sının hem yapı hem işlevi bozulmakta, HBV'nün etegre olduğu bölgenin yakınındaki kromozomlar yeniden düzenlenirken hücre içi onkojenler aktive olmakta ve anormal klonların gelişimine yol açmaktadır (7,10,30,31). HBV'nün entegre olduğu bölgede kromozom 11 ve 18'de hasara rastanmıştır (7,15). Mikotoksinler ve çeşitli karsinojenler de kromozomlarda kırılma ve kopmalara neden olur ve tümör gelişimini hızlandırır. Böylece HCC gelişimde: Başlangıç (Initiation), Hızlanma (Promotion) ve Habaset gelişmesi (Maliinant Phenotype) olmak üzere üç evreseçilir. (7).

Ne-A Ne-B (NANB) ya da C hepatitinin HCC etyolojisindeki rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır. Serolojik göstergelerin yaygınlaşmasıyla pek yakında bu konuda yeterli veri elde edilebilecektir.

Siroz, HCC gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. HBsAg'i pozitif HCC vakalarının % 60-90'ında siroz bulunur. KC sirozunun HCC'a zemin oluşturması rejenerasyonun hızlı olması, tekrarlayan mitozların karsinogenezi ve onkojenlerin ortaya çıkmasını hızlandırmasıyla açıklanabilir, Sirozdan ölen kişilerin otopsilerinde, % 20-40 oranında HCC'a rast-

lanması bu beraberliği destekleyen diğer bir bulgudur. Buna karşılık, özellikle Afrika'daki vakaların % 10-30'unda tümör non-sirotik bir zeminde bulunmaktadır (16, 24).

Primer KC kanserine yol açan diğer faktörler arasında alkol, metabolik hastalıklar (alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson sirozu, hemokromatoz, tirozinemi), primer bilyer siroz, oral kontraseptif ya da anabolik androgenik steroid kullanımı, kimyasal ve çevresel karsinogenler ve özellikle Aflatoksin sayılabilir. Aflatoksinler, bir küf mantarı olan *Aspergillus Flavus*'un toksik metabolitleri olup yer fıstığı ve tahıl gibi bitkilerin saklanması sırasında üreyerek, Afrika ve Uzakdoğu'da endemik olarak HCC'a yol açarlar (10).

Patolojik anatomi

Makroskopik olarak tümör: nodüler, massif veya diffüz olabilir (35) Diffüz tip hemen her zaman siroz ile birliktedir.

Mikroskopik olarak HCC trabeküler, duktuler, papiller, pleiomorfik, berrak hücreli veya anaplastik olabilir. En sık görülen karakteristik trabeküler (sinüzoidal) tipte habis hücre kordon veya grupları kanla dolu sinüzoidal bir stroma içinde dizilmiş olup üzerleri ince bir yassı endotel tabakası ile örtülüdür. HCC vakalarının % 10'u safra salgılarıyla ve içlerinde glikojen bulunur. Berrak hücreli HCC'de hücreler berrak, boynamamış, çoğu zaman köpüklü ve vakuollüdür (35).

Fibrolamellar karsinom özellikle gençlerde, kadın ve erkekte eşit oranda görülen, non-sirotik zeminde gelişmiş bir tümördür. Burada geniş, poligonal, eozinofilik sitoplazmalı hücreler ile bunları ayıran paralel kollojen bandlarından oluşan ince lamellerden ibaret bir yapı söz konusudur. AFP nadiren salgılanır tümör rezeksiyona uygundur, prognoz iyidir (6,14,15,20,29).

Hepatoselüler karsinom kan veya lenf damarlarıyla KC içine, hepatik, portal ven ya da vena cava ile porta hepatitis, akciğer, lenf düğümleri, kemik ve beyne yayılabilir.

Klinik belirtiler

Hepatoselüler karsinomun klinik belirtileri sinsi ya da ani başlangıçlı olabilir. Okuda, HCC'lu hastaların klinik belirtilerine göre: aşikar, sinsi, sirotik, hepatik, kolestatik olmak üzere 5 gruba ayırmıştır. Tümörün az görüldüğü bölgelerde siroza özgü belirtiler ön plandadır. Hastanın genel durumunda ani bir kötüleşme, sağ üst kadranda ağrısı ve kütle, karında şişlik, bulandı, hazımsızlık, halsizlik, kilo kaybı, ateş tedaviye dirençli bir asit ve ansefalopatinin yerleşmesi tümörün varlığına işaret eden belirtilerdir. Tümörün safra yollarını tuttuğu vakalarda sarılık başlıca başvuru nedenidir (7,12,15,20). Bazen hastalık tümör rüptürüne bağlı akut batın tablosu ile kendini gösterir.

Yüksek insidansli bölgelerde hastalar hızla büyüyen tümöre bağlı sağ üst kadranda ağrısı, kütle ve kilo kaybı ile başvururlar.

Endokrin (paraneoplastik) belirtilere daha çok hepatoblastomda rastlanmakla birlikte, bunlar, HCC'un öncü ya da yandaş bulgusu olabilirler. Bu belirtiler ağırlı jinekomasti, feminizasyon, erken puberte hiperkalsemi, hiperlipemi hipoglisemi, hipertiroidi, psödopüfrya, eritrositoz, hipertrofik osteoartropati, osteoporoz gibi belirtilerdir (15,20,30). Hipoglisemi hızlı büyüyen tümör kütlelerinin glukoz gereksiniminin karşılanamaması (Tip A) ya da tümör tarafından insüline benzer aktivite gösteren "insülin-growth fator II" adlı maddenin bol miktarda salgılanmasına (Tip B) bağlıdır.

Nadiren tümör, metastazlarıyla kendini gösterir (Akciğer, beyin, kemik vs.) Portal ven trombozu, hepatik ven trombozuna bağlı Budd-Chiari sentromu, gezici tromboflebit, üst sindirim sistemi kanaması ve cild belirtilerine de rastlanabilir (15,29,30). Seyrek olarak yaygın damar içi pıhtılaşma ile (DIC) görülebilir.

Fizik bulgular

Fizik bulgular, Siroza özgü bulgular sağ üst kadranda veya epigastriumda tümöre ait kütleli varlığından ibarettir.

Karaciğer ağırlı ve büyük, yüzeyi düzensizdir. Sağ üst kadranda sürtünme sesi ve tümörün vasküler yapısından kaynaklanan arteriyel üfürün (sruıt) duyulabilir. Portal hiper-

tansiyona özgü splenomegali asiti ve kollateralere rastlanabilir. Asit, eksüda tipinde, bazen hemorajiktir. Budd-Chiari sendromunun varlığında gergin asit ve hepatomegali vardır. Inferior vena cava obstrüksiyonu caval tipte kollateralere yol açar. Önceden sözü edilen paraneoplastik belirtilere rastlanabilir (20,29). Sarılık özellikle sirozlu hastalarda görülür. Sinsi ve ilerleyicidir (15). Hepatik ansefalopati tıpkı asit gibi tedaviye dirençli olabilir.

Özetle, bilinen sirozu olan hastanın klinik durumunda ani bir kötüleşme sağ üst kadranda ağrısı ve kütle, tedaviye cevapsız bir asit (özellikle hemorajik) ve ansefalopati, daha önce şikayeti olmayan bir hastada sağ üst kadranda ağrısı, palpabl kütle, kilo kaybı ve ateş HCC'ü çağrıştırmalıdır. Paraneoplastik belirtilerin varlığı tanıyı daha da güçlendirir.

Ayırıcı tanı

Karaciğer tümöründen kuşkuyla karşılaşılan bir hastada klinisyenin başlıca görevi tedavi olancağı bulunan başka hastalıklar ile rezeksiyona elverişli selim veya hapis bir tümörün ayırıcı tanısını yapmaktır. Bu konuda en çok yanılgıya yol açanlar KC'in adenomları, abseler, kist hidatik, soliter-múltipl kistler, KC(in infiltratif ve granüloamatöz hastalıklarıdır. Metastatik KC tümörleri Ultrason (US), bilgisayarlı tomografi (CT) laparoskopideki tipik görünümeleri ve biyopsi ile ayırılabilirler. Diğer hastalıklarda hastanın daha önce sağlıklı oluşu, klinik seyir, laboratuvar bulgular, serolojik testler ve görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda yarar sağlar.

Laboratuvar bulguları

HCC'da laboratuvar bulguları siroza özgü, tümöre özgü ya da her ikisi birlikte olabilir.

Siroza özgü bulgular hipoalbuminemi, hipergamaglobülinemi (poligonal bazen monoklonal gammopati), alkalen fosfataz, gama GT ve bilirübin yüksekliğiyle transaminazlarda değişen oranlarda artmadır. HBV göstergelerinin saptanması etyolojik açıdan önem taşır (15).

HCC'a işaret edebilecek bulgular ise yüksek sedimantasyon, lökositöz veya lökopeni yüksek alkalen fosfataz, gama GT, laktik dehidrogenaz ve lösin aminopeptidaz değerleriyle eritrositöz, hiperlipemi, hiperkolesterilemi; makroglobülinler, kriyofibrinojen, haptoglobulin ve serüloplazminde artma, glukozda azalmadır. İdrarda porfobilinojen bulunabilir (7,30,31).

HCC'da en yararlı laboratuvar testi serum alfa fetoproteindir (AFP). Normal fetusun Yolk kesesinde ve KC'inde yapılan bir alfa-1 globülin olan AFP'nin düzeyleri doğumdan sonra düşer ve normal erişkinde 10 ng/ml nin altındadır. Semptomatik HCC vakalarının % 50-90'ında AFP yüksektir. Küçük HCC'da AFP normal olabilir (13,14,19,29,32,34). AFP'nin özellikle yüksek risk gruplarında iyi bir tarama testi olduğu ülkemizde dahil olmak üzere birçok çalışmada vurgulanmıştır (25). AFP, testis, mide, pankreas, akciğer tümörleri, akut hepatit, ataksi-telanjiyepektazi gibi durumlarda da yüksek olabilir. Ancak 500 ng/ml'nin üzerinde duyarlılığı artar, özgüllüğü % 91-100 arasındadır. AFP'nin glikozile ve fukozile varyantlarının tanıda daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür (1). AFP'ye karşı 131 ile işaretli poliklonal ya da monoklonal antikor yöntemi ile immün hedefleme HCC'un tanısını daha da kolaylaştırmaktadır (17,26,36).

Diğer testler ve tümör göstergeleri arasında karsinoembriyojenik antijen (CEA), plazma anormal protrombini (Desgamakarboksiprotrombin), Fibrinojen doku polipeptid antijeni, ferritin-izoferritinler, fama GT izoenzimleri, Vit. B12 ve vit B12 bağlayan protein ile, serum komplemanlarıdır (5,21,39).

Non-invazif tanı yöntemleri

Non-invazif tanı yöntemleri direkt karın grafisi, izotop incelemeleri, ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (CT), Single photon emission tomography (SPECT) ve nükleer manyetik rezonans (MRI) dan oluşur.

Direkt karın grafisinde hepatosplenomegali ve tümör bölgesinde kalsifikasyon (sunburst lesion-güneş patlaması belirtisi) saptanabilir.

Aynı görüntü özellikle müsin salgılayan sekonder tümörlerde de bulunabilir.

İzotop incelemeleri 99 mTc, 67 Ga 75 Selenometionin ya da safra ile atılan iminodiasetik asit bileşikleri (HIDA veya PIPIDA) ile yapılabilir. Çapı 2 cm'den büyük tümörler 99 Tc sintigrafisinde dolum defektleri şeklinde, 67 Ga veya 75 Se ile sıcak nodül tarzında belirirler (6). Yöntemin duyarlılığı % 67-86 arasındadır, yalancı pozitiflik % 26'ya kadar varabilir. Sıcak nodüller abse, metastaz ya da lenfomadan ayırdedilmelidir.

Tek foton emisyonlu CT yöntemi (SPECT), KC'in üç boyutlu olarak görüntülenmesine olanak sağlar, US ile birlikte kullanıldığında tanı değeri % 94'e kadar yükselebilir (7,18).

Ultrasonografi, KC tümörlerinde ucuz, pratik radyasyon riski olmayan önemli bir tanı ve tarama aracıdır. Yüksek rezolüsyonlu real-time US'da tümörler hiper hipo anekojen veya mikst görünümde olabilirler (14,19,30,34,37). Yöntemin duyarlılığı % 80 veya fazla, özgüllüğü % 50 civarındadır (34). US'un 1 cm'in altındaki lezyonları dahi tanıdığı iler sürülmektedir. US eşliğinde biyopsi yapıldığında duyarlılık % 93-95, özgüllük % 87-100'e varmaktadır (28).

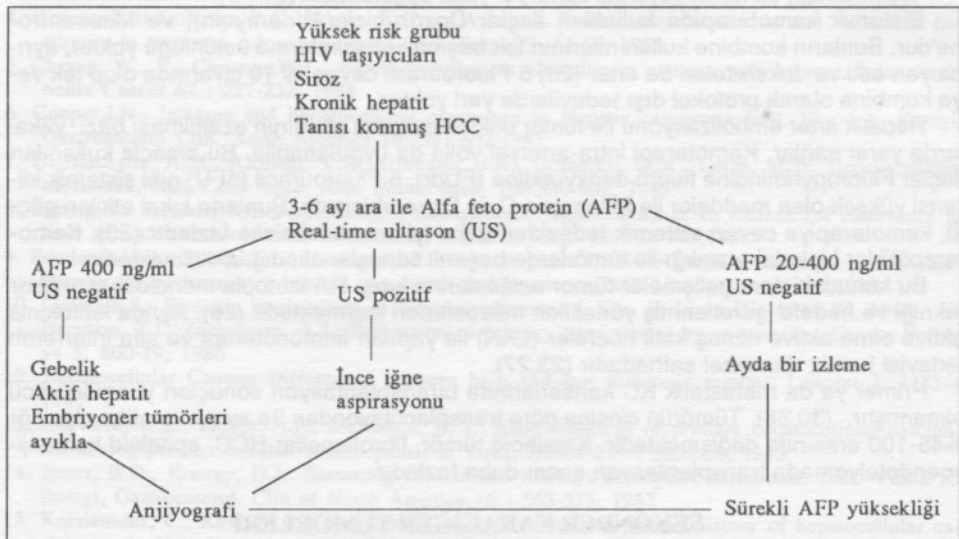
HCC karsinom tanısında duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu en yüksek tanı yöntemi CT'dir. IV bolus şeklinde kontrast verilerek yapılan dinamik CT veya anjiyografi ile birlikte yapılan CT'nin tanı değeri daha da güçlenir (18). HCC tomografide hipodens non-homojen dolan vasküler lezyon olarak görülür. CT tümörün civar yapılarla ilişkisi ve yaygınlığı da belirler, önderliğinde biyopsi de yapılabilir. Son zamanlarda geliştirilen Lipiodol anjiyografisi de Lipiodol'un hepatik artere verildikten sonra tümör tarafından tutulması ilkesine dayanmakta ve bu yöntemle çapı 3 mm ye kadar olan lezyonların yakalandığı bildirilmektedir (6).

MRI'nin HCC tanısında CT'ye fazla bir üstünlüğü olmamak la birlikte tümörün doku yapısının ve vasküler yapılarla ilişkisinin belirlenmesinde daha iyi bir yaklaşım olduğu benimsenmektedir.

İnvazif tanı yöntemleri

İnvazif tanı yöntemleri KC biyopsisi, US veya CT eşliğinde biyopsi laparoskopik biyopsi, ve vasküler radyolojidir. (anjiyografi, lipiodol anjiyografisi, splenoportografi).

KC biyopsisi, 22 no chiba iğnesi ile US veya CT eşliğinde yapıldığında orta derecede diferansiyel tümörler tanınabilir (28). Laparoskopide vasküler yapıdaki primer KC tümörleriyle tipik göbekenme gösteren beyaz-sedefi renkte metastatik nodüller ayırdedilebilir (25).



Şekil 1. HCC'un izlenme ve taranmasında kullanılan algoritma (14)

HCC hepatik arterden kanlanır. Selektif hepatik arteriyografide tümörün, yeri, etrafla ilişkisi ve operabilitesi saptanır, tedavi ve izleme olanağı vardır. Anjiyografide hipervasküler bir kütle, hepatik arterden genişleme, yoğun arteryo-venöz şantlar, neovaskülarizasyon, kontrast göllenmesi ve kapiller boyanma HCC'ye özgü bulgulardır (29,30). Sekonder tümörler de vasküler olabilir. Splenoportografide, ana portal venin tümör tarafından itilmesi, portal ven trombozu ve hepatogram safhasında KC'de dolum defekti görülebilir.

Kolanjiyokarsinom veya hiler bölgeye yayılmış tümörlerde, obstrüksiyonun seviyesinin belirlenmesinde perkütan transhepatik kolanjiyografi veya endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografiden yararlanılabilir.

Vakaların az bir kısmında ise tümör görülmez veya non-palpalıdır ve tanı laparotomi ile konur.

Özet olarak AFP ve US, yüksek risk gruplarının taranmasında ve izlenmesinde.

Bu konuda benimsenecek tutum Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. HCC'un izlenme ve taranmasında kullanılan algoritma (14)

Hepatoselüler karsinomun prognozu

Semptomların yerleşmesinden sonra sürvi birkaç aydır. Tümörün iki misli olması için gereken süre Sheu ve ark'n çalışmasında 1-13 ay (ort. 4 ay) bulunmuştur. (32) Nagasue ve ark'na göre ort. yaşam süresi ilk belirtilerin ortaya çıkmasından sonra 4 ay, hastaneye yatıştan sonra 2 aydır (22).

Hepatoselüler karsinomun önlenmesi

HCC'un önlenmesinde HBV enfeksiyonunun, özellikle yüksek risk gruplarının aşılması yoluyla önlenmesi ve doğal-kimyasal karsinojenlerden korunma büyük önem taşır (7,11).

Tedavi

Cerrahi ya da tıbbi tedavi uygulanabilir. Küçük, kapsüllü ve fibrolamellar tipte HCC'da rezeksiyon şansı fazla, tümörün KC'in sağ lobunu tuttuğu vakalar ve sirozlu hastalarda bu olasılık düşüktür (29,30)

Kemoterapi, sistemik veya intraarteryel yolla uygulanabilir.

Sistemik kemoterapide kullanılan ilaçlar Doxorubicin(Adriamycin), ve Mitoxantrene'dur. Bunların kombine kullanımlarının tek başına kullanımlarına üstünlüğü yoktur, ayrıca yan etki ve toksisiteleri de artar (23) 5 Fluorourasil cevap % 10 civarında olup tek ve ya kombine olarak protokol dışı tedavilerde yeri yoktur.

Hepatik arter embolizasyonu ile tümör dokusunun kan akımının azaltılması bazı vakalarda yarar sağlar. Kemoterapi intra-arteryel yolla da uygulanabilir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar Fluoropyrimidine fluoro deoxyuridine (FUdr), 5 Fluorouracil (5FU) gibi sistemik klirensi yüksek olan maddeler ile Mitomycin C ve Doxorubicin'dir. Bunların lokal etkileri güçlü, kemoterapiye cevap sistemik tedaviden daha iyi ancak toksisite fazladır (23). Kemoterapötikler Lipodal aracılığı ile tümörlerde başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir.

Bu konudaki son gelişmeler tümör antijenlerine karşı RA izotopla monoklonal antikor tekniği ve hedefe işaretlenmiş yöneltlen mikrosferleri içermektedir (26). Ayrıca lenfokinle aktive olma aktive olmuş katil hücreler (LAK) ile yapılan immünoterapi ve alfa interferon tedavisi henüz deneysel safhadadır (23,27).

Primer ya da metastatik KC kanserlerinde taransplantasyon sonuçları yüzgüldürücü olmamıştır. (30,38). Tümörün cinsine göre taransplantasyondan 3a ay sonra nüks olasılığı %45-100 arasında değişmektedir. Karsinoid tümör, fibrolamellar HCC, epitelioid hemanjiyoendotelyomada taransplantasyon şansı daha fazladır.

SEKONDER KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Karaciğerin en sık görülen habis tümörleridir. Tümörlerin çoğu KC'e kan, v. porta, he-

patik arter, lenfatik sistem veya komşuluk dolayısıyla direkt yayılmayla gelir.

Tüm kanserlerin yaklaşık 1/3'ünde KC metastazi görülür. Mide, meme, akciğer, portal alanı tutan kanserler, özofagus, pankreas, diğer sindirim sistemi karserleri (özellikle kolon) melanom, genital karserler ve habis lenfomalar KC'ı tutabilirler (30,31,35).

Mikroskopik olarak KC yüzeyinde, ortaları nekrozlu ve göbeklenme gösteren, beyaz, keskin sınırlı nodüller şeklinde görülen metastazlar, mikroskopik olarak primer lezyonu taklidetmekle birlikte bazen çok anaplastik görünümde olabilirler.

Klinik belirtiler primer HCC'a benzer. Halsizlik, sağ üst kadranda ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, büyük ve nodüllü-sert kıvamlı KC ve başka organlara ait metastaz bulguları olabilir. Tanı yöntemleri HCC'unkilerle aynıdır. US'de metastazlar ekojenik lezyonlar şeklinde, CT'de ise hipovasküler yapılar şeklinde görülürler. US, CT ya da laparoskopi ile yönlendirilmiş biyopsi tanı kaybedilirler.

Kolorektal kanser metastazları, özellikle intraoperatif tanı konduğunda rezeksiyona elverişli olabilirler. (% 5-10). Bu vakalarda intraoperatif ultrason büyük önem taşır (33). Ayrıca CEA'ne karşı radyoaktif maddeyle işaretli antikorlarla da tümör görüntülenebilir (4). Tek ve bir loba lokalize metastazlarda sürvi yaygın metastazlara oranla daha uzundur. Ekberk ve ark.'nın çalışmasında KC'de tek ya da 4'ün altında metastası olanlarda rezeksiyon yapılmış ve 3 yıllık sürvi I. grupta % 41 oranında görülmüştür (8).

Kemoterapide en son kullanılan ajan tek başına ya da Mitomycin C ve Metyl CCNU ile birlikte 5 Fluorouracil (5FU)'dur. IV 5 FU ile vakaların %10-15'inde objektif cevap alınır.

İntraarteryel yolla FUDR daha etkin görünmesine karşılık toksisitesi fazladır. 5 FU'nun toksisitesini azaltma gayesiyle folinik asit (Citrovorum faactor verilmesi yararlı bir yaklaşımdır (9). Radyoaktif maddelerle işaretli antikörlerle de tedavi yapılabilir, ancak cevap kısa sürelidir.

KAYNAKLAR

1. Aoyagi, Y., Isemura, M., Suzuki, Y., Sekine, Ç., Ozaki, T., Ichida, F.: Change in fucosylation of alpha fetoprotein on malignant transformation of liver cells. *Lancet* 1:210, 1986
2. Beasley, P.R., Hwang, L., C., Chien, C.: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 2:1129-1133, 1981
3. Beasley, P.R.: Hepatitis B virus as an etiologic agent in hepatocellular carcinoma, epidemiologic considerations, *Hepatology* 2:215- 1982
4. Begent, R.H.J., Keep, P.A., Searle, F., Green, A.J. et al. Radioimmunolocalisation and selection for surgery in recurrent colorectal cancer. *Br.J. Surg.* 73: 64-67, 1986
5. Chang, W., Y., Chuang, W.L.: Serum complement elevation in patients with hepatocellular carcinoma *Cancer* 62 : 227-232, 1988
6. Cooper, J.N.: Imaging and hepatocellular carcinoma in Hepatic carcinoma Edit. Vinod K. Rustgi, Gastroenterol Clin. North America 16: 591-602, 1987
7. Di Bisceglie, A.M., Rustgi, V.K., Hofnagle, J.H., Dusheiko, G.M., Lotze, M.T.: Hepatocellular carcinoma, NIH Conference, *Ann. Intern. Med.* 108:390-401, 1988
8. Ekberg, H., Tranberg, K.G., Andersson, R., Lundstedt, C., Hagenstrand, I et al, Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries, *World J. Surg.* 73: 727-773, 1987
9. Friedman, M.A., Phillips, T.L., Hannigan, J.F. et al : A phase III NCOG trial of radiation plus chemotherapy for patients with hepatic metastases and hepatoma, NCI Monographs No: 6, 1988
10. Goldfarb, S.: Biologic mechanisms of hepatocarcinogenesis, *Sim. in Liver Dis* 4: 89-97, 1984
11. Harrison, T.J., Zuckerman, A.J.: Prevention of primary liver cancer by vaccination, *Cancer Surveys* 5: 800-19, 1986
12. Hepatocellular Cancer; Differences between high and low incidence regions, *Lancet* 2: 1183-4 1987
13. Heyward, W.L., Lanier, A.P., McMahon, B, J.: Early detection of primary hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis B Virus, *JAMA* 254 : 3052-59, 1985
14. Jones, B.D., Koorey, D.J.: Screening studies and markers in hepatic carcinoma. Edit. Vinod K. Rustgi, Gastroenterol. Clin of North America 16 : 563-573, 1987
15. Kassianides, C., Kew, M.C.: The clinical manifestations and natural history of hepatocellular carcinoma in Hepatic tumours. Edit Vinod K. Rustgi 16: 553-563, 1987
16. Kew, M.C.: Hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. A comparison in southern Africa

- can Blacks, *Gastroenterology* 97: 136-9, 1989
17. Krishnamurthy, S., Krishnamurthy, G.T: Technetium 99m Iminodiacetic acid organic anions. Review of biokinetics and clinical applications in hepatology, *Hepatology* 9: 139-153, 1989
 18. Kudo, M., Hirasa, M., Takakuwa, H. Ibuki, Y., Fujimi, K. Miyamura, M. et al. Small hepatocellular carcinomas in chronic liver disease, detection with-SPECT, *Radiology* 159:697-703, 1986,
 19. Lian, Y., Tai, D., Chu, C., Lin, D., Sheen, I., Chen, T., Pao, C: Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis, *Gastroenterology* 90: 263-7, 1986
 20. Melman, M.L., Martin, P., Hoofnagle, J.H: Conditions associated with hepatocellular carcinoma in Hepatic diseases. Edit. Vinod K. Rustgi, 73: 999-1110, 1989
 21. Miatto, O., Casaril, M., Gabrieli, G.B., Nicoli, N., Bellisola, G., Corrocher, R.,: Diagnostic and prognostic value of serum copper and plasma fibrinogen in hepatic carcinoma, *Cancer*, 55: 774-8, 1985
 22. Nagasue, N., Yukaya, H., Hamada, T., Sadakishi, H., Kanashima, R., Inokushi, K.: Thi natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases, *Cancer* 54: 1461-5, 1984
 23. Necnstone, S., Friedman, M.: Medical treatment of hepatocellular carcinoma in Hepatic Carcinoma. Edit. V. ARustgi, *Gastroenterol Clin North America* 16: 603-13, 1987
 24. Okuda, K., Nakashima, T., Kojiro, M., Kondo, Y., Wada, K: Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Japanese patients, *Gastroenterology* 97: 140-6, 1989
 25. Ökten, A., Yalçın, S., Yeğinsü, O., Özdiş, S: Hepatoselüler karsinom, 49 vakalık bir seri. VI. Ulusal kanser kongresi bildiririleri, Cild II, 25-30 Nisan 1985. Ed. R. Uzel, S. Okkan, A. Ober s. 135-8, 1985
 26. Rogers, V.K., Wu, G.Y.: Immunotargeting in the diagnosis and treatment of liver cancer, *Editorial, Hepatology* 9: 646-8, 1989
 27. Rosenberg, S.A., Lotze, M.T., Mull, L.M., Leitman, S., Chang, A.E., ETTINGHAUSEN, S.E. et al. Observations on the systemic administration of autologous Lymphokine Activated Killer cell and recombinant interleukin 2 to patients with metastatic carcinoma. *N. Engl. J Med* 313: 1485-1492, 1985.
 28. Sangalli, G., Livraghi, T., Giordano, F: Fine needle biopsy of hepatocellular carcinoma. Improvement in diagnosis by microhistology, *Gastroenterology* 96: 524-6, 1989.
 29. Shearman, D.J.C., Finlayson, N.D.: Hepatic tumours, nodules and cysts, in *Diseases of the gastrointestinal tract and liver*, Churchill Livingstone, p. 618-701, 1982.
 30. Sherlock, S.: *Hepatic tumours in Diagnosis of the liver and biliary system*. Blackwell Scientific Publications, 8 th edition, London, p. 584-617, 1989.
 31. Sherman, M., Shafritz, D.A.: hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma, molecular biology and mechanistic considerations, *Semin in Liver Dis* 4: 98- 113
 32. Sheu, J., Low, S., Ding, C., Ming, Y., Lai, M., Lee, C., Hsu, H. Chuang, C. et al: Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications, *Gastroenterology* 89: 259-66, 1985
 33. Sheu, J., Lee, C., Sung, J., Chen, D., Yang, P., Lin, T: Intraoperative hepatic sonography, an indispensable procedure in resection of small hepatocellular carcinomas, *Surgery* 97: 97-102, 1985.
 34. Shinagawa, T., Ohto, M., Kimura, K., Tsunetomi, S., Monita, M., Saisho, H. et al: Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of real time ultrasonography. A study of 51 patients. *Gastroenterology* 86: 495-502 1984.
 35. Shonland, M.M., Millward-Saddler, G.H., Wright, R.: *Hepatic tumours in Liver and Biliary Disease*, Edit. R. Wright, KGMM Alberti, S. Karran, G.H. Millward-Saddler. WB Saunders Comp. Second Edition. 1985, s. 1138-1183
 36. Springold, E., Kew, M.C., Esser, J., Beyers, M., Conradie, J.D., Levin, J.: The use of monoclonal antibody against alpha fetoprotein for the radioimmunodetection of hepatocellular carcinoma, *Hepatology*, 9: 116-20 1989
 37. Takashima, T., Matsui, O., Suzuki, M., Ida, M.: Diagnosis and screening of small hepatocellular carcinoma, *Radiology* 145: 635-38, 1982
 38. Williams, R., Polson, R.J.: *Liver transplantation in Key developments in Gastroenterology*. Edit. P.R., Salmon, John Wiley and Sons 1988, s. 34-35.
 39. Zhou, X., Detolla, L., Custer, P., London, T.: Iron, ferritin, hepatitis B surface and core antigens in the livers of chinese patient with hepatocellular carcinoma, *Cancer* 59: 1430-37, 1987