

## PRİMER VE METASTATİK KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Hayrettin Varolgüneş\* • Aydın İnan\*  
Emin Kaptanoğlu\* • Salim Demirci\*\*

### ÖZET

Karaciğer tümörleri primer benign, primer malign ve sekonder (metastatik) tümörler olarak üç başlık altında incelenmektedir. Primer ve metastatik tümör oranı 1/20 dir. Primer benign tümörler nadir olup, bütün karaciğer tümörlerinin %5 inden azını oluşturur. Bunların en önemlileri arasında karaciğer hemanjiomu, hepatosellüler adenom, fokal nodüler hiperplazi ve safra kanalı adenomu yer alır. Primer malign tümörlerin %70 ten fazlasını hepatosellüler karsinom, %14 ünü kolanjiokarsinom ve geri kalanını mezenseşimal tümörler oluşturur. Hepatoblastoma ise çocukluk çağı karaciğer tümörlerinin %2 sini meydana getirir. Metastatik tümörler içerisinde en önemli yeri kolorektal karaciğer metastazları teşkil eder. Lenf nodundan sonra metastazların en sık görüldüğü organ karaciğerdir. Kansere bağlı ölümlerin otopsislerinde %25-50 oranında karaciğer metastazı bulunmuştur.

Bu yazıda karaciğer tümörlerinin önemli özellikleri ve tedavilerindeki son gelişmeler ele alınmıştır. Ayrıca karaciğer rezeksiyon teknikleri, hepatic arter infüzyon pompası yerleştirilmesi, preoperatif ve postoperatif hasta değerlendirilmesi ve karaciğer cerrahisinde morbiditeyi etkileyen faktörlerden bahsedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Rezeksiyon, Tümör, Karaciğer

### SUMMARY

#### Treatment Methods for Primary and Metastatic Liver Tumors

Neoplasms of the liver are considered in three groups; primary benign, primary malign and secondary (metastatic) tumors. The relative proportion of primary to secondary neoplasm is estimated to be 1/20. Benign tumors of the liver are uncommon neoplasm making up less than 5% of all tumors involving the liver. The most common types of benign solid liver tumors are hemanjiomas, liver cell adenoma, focal nodular hyperplasia, and bile duct adenoma. Primary malign tumors of the liver are constituted by hepatocellular carcinoma (more than 70%), colangiocarcinoma (14%), and mesenchymal tumors (less than 16%). Hepatoblastoma is 2% of childhood neoplasms. Colorectal liver metastasis have the most important place among metastatic liver tumors. The liver is second only to regional lymph nodes as a site of metastases for tumors, and 25 to 50% of all patients dying of cancer have been found to have hepatic metastases.

In this review, important properties of liver tumors and recent developments of their treatments are studied. And also liver resection techniques, hepatic arterial infusion pump placement, preoperative and postoperative management, and factors affecting morbidity in liver surgery are mentioned.

**Key Words:** Resection, Tumor, Liver

### Karaciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması (1-6):

#### I- Primer Benign Tümörler

##### A- Epitelial tümörler

##### a- hepatosellüler

-hepatosellüler adenoma

-fokal nodüler hiperplazi

-nodüler transformasyon

##### b- kolanjiyosellüler

-safra kanalı adenomu

-biliyer kistadenom

#### B- Mezenşimal tümörler

##### a- adipoz doku

-lipom

-miyolipom

-anjiolipom

##### b- vasküler doku

- infantil hemanjiyendoitelioma

-hemanjioma

##### c- mezotelial doku

-benign mezotelitelioma

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

## C- Mikst tümörler

- a- mezenşimal hamartoma
- b- benign teratoma

## II- Primer Malign Tümörler

## A- Epitelial tümörler

- a- hepatocellüler karsinoma ( fibrolameller ve nonfibrolameller )
- b- kolanjiokarsinoma
- c- hepatoblastoma

B- Mezenkimal tümörler (anjiosarkom, mikst tümörler, rabdomiyosarkom, leiomyosarkom ve nöroendokrin tümör )

## III- Metastatik (Sekonder ) Malign Tümörler

- A- Kolorektal
- B-Nonkolorektal

## I- PRİMER BENİGN TÜMÖRLER

Benign karaciğer tümörleri nadir olup bütün karaciğer tümörlerinin %5 inden azını oluştururlar. Benign tümörler daha çok kadınlarda görülür ve kadın/erkek oranı 5/1 dir. Son zamanlarda oral kontraseptif kullanımı ile benign karaciğer tümörlerinin görülme sıklığındaki artışın yanı sıra teşhis tekniklerindeki gelişmeler de bu tümörlerin daha sık saptanmasına yol açmıştır. Çoğunlukla elektif laparotomi veya acil cerrahi girişimler esnasında tesadüfen bulunurlar. Cerrahlar bu tümörlerin doğal seyir ve klinik önemlerini bilmeli, gros inceleme ile tanı koyabilmeli ve gerektiğinde cerrahi girişimler hakkında bilgili olmalıdır.

Bu tümörler çoğunlukla asemptomatik olup, bazen abdominal kitle ve bunun komşu dokulara yaptığı basıya bağlı obstrüktif sarılık, mide boşalmasında gecikme, dolgunluk hissi, erken tokluk, bulantı ve kusma ile Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı karın ağrısı şikayetleri ile kendilerini belli ederler.

Labaratuvar çalışmaları çoğunlukla normaldir. Hepatosellüler adenomlarda nekroz ve kanama olursa transaminazlar yükselebilir. Tümör markerları ancak malignite varlığında yükselir. Abdominal USG, CT, radionuclide scans, MRI, hepatik anjiyografi, CT portografi, perkütan İİAB, laparotomi ve açık biyopsi tanı amacıyla kullanılan yöntemlerdir.

Benign karaciğer tümörlerinin çoğunluğunu hemanjiom, hepatosellüler adenom, fokal nodüler hiperplazi ve safra yolu adenomu oluşturur.

## A- Karaciğer Hemanjiomu:

Karaciğerin en sık görülen benign tümörüdür. Kapiller ve kavernoöz olarak iki gruba ayrılır. Kapiller hemanjiomlar çoğunlukla multiple ve küçük olup,

asemptomatik seyir eder ve klinik önemleri yoktur. Kavernoöz hemanjiomlar ise çoğunlukla soliter lezyonlar şeklinde olup, yaklaşık %10 oranında multiple olarak görülür. Kavernoöz hemanjiomlar otopsi serilerinde %7 den fazla saptanmıştır. Genellikle 2 cm altında küçük lezyonlar şeklinde bulunan kavernoöz hemanjiomlar bazen karaciğerin bir lobunu kaplayacak kadar büyük boyutlara ulaşabilir. Kavernoöz hemanjiomlar da çoğunlukla asemptomatik seyir eder ve tesadüfen saptanırlar. Semptomlar genelde 10 cm den büyük boyutlara ulaşarlarda görülür. 4 cm nin üzerindeki dev hemanjiom olarak adlandırılır. Küçük hemanjiomlar nadiren semptomatik olurken, büyük çaplı hemanjiomların yaklaşık %60 ı semptomatiktir. Estrojen tedavisi ve hamilelik esnasında hemanjiom büyüyebilir. Sıklıkla komşu karaciğer parankim dokusuna kompresyon sonucu fibrotik bir dokuyla çevrelenmiş olan hemanjiomlar malign transformasyona dönüşmezler. Tipik olarak yuvarlak şekilde, yumuşak ve palpasyonla kompresibilite gösterirler. Spontan rüptür ve hemoraji çok nadirdir. Çocuklarda büyük kavernoöz hemanjiomlar soldan sağa şant ve buna bağlı yüksek debili kalp yetmezliğine yol açabilir. Ara sıra büyük kavernoöz hemanjiomlarda platelet ve fibrinojen sekestrasyonuna bağlı tüketim koagülopatisi görülebilir.

**Tedavi:** Rezeksiyon yapılar ya da takip altına alınır. Asemptomatik lezyonlar takip edilir. Fakat asemptomatik dahi olsa 10 cm den büyük hemanjiomlara rezeksiyon planlanabilir. Semptomatik lezyonlar mümkünse rezeksiyon edilmelidir. Hepatik arter ligasyonu, radyoterapi ve kortikosteroid tedavisi gibi yöntemlerin yararları sınırlıdır.

Periferik lezyonlar ve bazen pedikülü olan büyük hemanjiomlar kolaylıkla çıkartılabilir. Derin lezyonlar en iyi anatomik rezeksiyon ile tedavi edilir. Majör rezeksiyon gerektiren semptomatik lezyonlarda ameliyat riskleri göz önünde bulundurularak zorunlu kalmadıkça rezeksiyon yapılmaması uygun olacaktır. Cerrahi risklerin kabul edilebilir düzeyde olduğu hastalara rezeksiyon planlanabilir.

Cerrahi müdahalenin indikasyonları arasında;

- palpable kitlenin travmaya maruz kalma potansiyelinin fazla olması,
- semptomatik hemanjiom olması (özellikle büyük hemanjiomlar),
- hemanjiomun büyüklüğünde hızlı artış olması,
- belirgin trombositopeni, intraparakimal ve intraperitoneal kanama olması sayılabilir.

Tedavi indikasyonu konulduğu takdirde cerrahi eksizyon tek kesin yöntemdir. Büyük semptomatik lez-

yonlar unrezektabl sanılabilir. Selektif vakalarda düşük doz radyasyon tedavisi ile tümör boyutunun önemli derecede azaldığı bildirilmiştir. Bazı durumlarda, özellikle infantlarda steroid tedavisi ile semptomatik lezyonların küçüldüğü ispat edilmiş, ancak uzun dönem tedavi sonuçları henüz gösterilememiştir. Hepatik arter ligasyonu ve embolizasyonu ile geçici yararlar sağlanmıştır. Bu yöntemlerle tümör boyutu küçültüldükten sonra rezeksiyon planlanabilir.

Rezeksiyon yapılırken minimal parankimal doku alınmalıdır. Hemanjiomların büyük çoğunluğu enükleasyonla çıkarılabilir (wedge rezeksiyon, lokal eksizyon). Enükleasyon santral lokalizasyonlu hemanjiomlarda da kullanılabilir. Sağ lobun anteroinferior kenarında ve sol lateral segmente sınırlı küçük hemanjiomlar lokal eksizyonla kolaylıkla çıkarılabilir. Spesifik bir segmente sınırlı lezyonlar segmentektomi ile tedavi edilir. Daha büyük hemanjiomlar lobektomi veya trisegmentektomi ile tedavi edilir.

Hemanjiom nedeniyle rezeksiyon yapılmış 50 vakalık bir seride hiç ölen olmamış, bir vakaya kanama kontrolü için reeksplorasyon yapılmıştır. Rezeksiyon yapılmış olan hastaların çoğunda kabul edilebilir bir yaşam kalitesi görülmüştür.

Yüksek debili konjestif yetmezliği olan infantlarda destekleyici yöntemlere ilave steroid tedavisi eklenmesi ile sıklıkla etkili sonuçlar alındığı ve lezyonun gerilediği gösterilmiştir. Bu hastalarda ayrıca hepatic arter embolizasyon ve ligasyonu ile de lezyonun küçülmesi sağlanabilir. Tüm tedavilere rağmen önlenemeyen kardiyak yetmezliğin döndürülmesinde hepatic rezeksiyon gerekebilir.

### B- Hepatosellüler Adenom:

Nadir görülen bu tümörler oral kontraseptiflerin rutin kullanımı ile dramatik olarak artış göstermiştir. Metotestesterona maruz kalan çocuk ve erişkinlerde dahi adenomlar olduğu rapor edilmiştir. Hormon tedavisinin kesilmesiyle tümör büyüklüğünde önemli derecede azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca Tip I-III glukojen depo hastalığı olan bireylerde de %60 ın üzerinde adenom görüldüğü bildirilmiştir.

Nadir vakalarda benign adenomların içinde hepatosellüler Ca'nın saptanması, bazı durumlarda adenomların malign dejenerasyona uğradığını düşündürmektedir. Tümör içerisinde kanama ve rüptüre bağlı akut karın semptomları nadiren görülebilir.

**Tedavi:** Asemptomatik hastaların tedavisi çok tartışmalıdır. Birçok otör hepatosellüler adenomun ileride semptomatik hale geçeceği ve hepatosellüler kansere

dönüşebileceği riskini göz önüne alarak, eğer teknik güçlük yoksa rezeksiyon yapılmasını önermektedir. Tesadüfi bulunan ve hormon kullanma hikayesi olmayanlarda rezeksiyon yada takip yapılabilir. Oral kontraseptif kullananlarda başlangıçta hormon tedavisi kesilir ve kitle 3-6 ay içerisinde tamamen gerilerse daha ileri tedaviye gerek yoktur. Hormon tedavisi kesilmesine rağmen gerilemeyen tümörler, eğer uygun lokalizasyonlarda ise rezeksiyon ile çıkarılabilir. Cerrahi riskin az olduğu büyük tümörlerde major hepatic rezeksiyon (segmentektomi veya lobektomi) planlanabilir. Lokal rezeksiyonun teknik olarak güç olduğu yerleşimlerde, major rezeksiyon gerektiren durumlarda ve bilobal tutulumlarda yakın takip akıllıca olacaktır. Rezeksiyon ile çıkarılamayacak kadar büyük tümörlerde transplantasyon alternatif olarak düşünülebilir.

Akut karın belirtileri gösteren intraperitoneal kanama durumlarında acil ameliyat gerekir. Yapılabilirse preoperatif anjiyografi ve embolizasyon ile tümör vaskülaritesi azaltılmalı ve acil durum elektif bir duruma dönüştürülmelidir. Kanamanın durmadığı, acil ameliyatın kaçınılmaz olduğu durumlarda tampon veya hepatic arter ligasyonu ile kanama kontrolü yapılmalıdır. Stabilize olan hastalarda cerrah tecrübeli ise ameliyat sırasında rezeksiyon yapılabilir veya hastayı daha ileri bir merkeze sevkeder.

Tedavide radyoterapi ve kemoterapinin rolü yoktur.

### C- Fokal Nodüler Hiperplazi:

Fokal nodüler hiperplazi (FNH) bilinmeyen bir stimulusa verilen cevaptır. FNH ile oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki, hepatosellüler adenomlar için tanımlanandan çok daha azdır. Neoplazm olarak kabul edilmeyen FNH tümör benzeri bir lezyon olup, malign potansiyeli yoktur. Hastaların %90 ından fazlası asemptomatiktir. Nadiren hipervaskülariteye bağlı kanamalar görülebilir. Küçük lezyonlar laparotomi esnasında tesadüfen saptanabilir. Tanı konamayan durumlarda biyopsi alınmalıdır.

**Tedavi:** Semptomatik olan, büyüme eğilimi gösteren, kanama riski olan ve kolaylıkla çıkarılabilecek lezyonlarda genel kanı rezeksiyon yapılması şeklindedir. Preoperatif görüntüleme teknikleriyle kesin tanının konduğu hallerde konservatif davranılması uygundur. Eğer tanıda şüpheler var ve hasta semptomatik ise laparotomi yapılır. Lezyonların çoğu küçük olduğundan lokal rezeksiyon ile hem tanı konur hem de tedavi yapılır. Asemptomatik büyük lezyonlarda hastaya majör hepatic rezeksiyon yapmak, tümörü içerde bi-

rakmaktan daha büyük risk getirir. Hızla büyüyen ve abdominal rahatsızlık verenlerde hepatik rezeksiyon planlanabilir.

Eksojen hormonal tedavi muhtemelen bu lezyonlara sebep olmazken, mevcut FNH estrojene hassastır. Eğer oral kontraseptif kesilirse gerileyebilir.

#### D- Safra Kanalı Adenomu:

Gelişimsel defektler olarak kabul edilen bu lezyonlar tek veya sıklıkla multiple olabilir. Asemptomatik olan bu lezyonlar 1 cm çapı nadiren geçerler ve laparotomi esnasında tesadüfen bulunurlar. Safra kanalı adenomunun primer önemi; laparotomi sırasında metastatik karsinomlar, kolanjiokarsinomlar ve diğer fokal hepatik lezyonlarla karışarak, yanılığa yol açabilmesidir. Mikroskobik olarak iyi diferansiye biliyer adenokarsinoma benzerler (patoloğun bu ikisinin ayrımını yapması önemlidir). (1,2,3,4,7).

#### II- PRİMER MALİGN TÜMÖRLER:

- Primer ve metastatik kanserler 1/20 oranında görülür.

- Hepatosellüler Ca (HCC) nın batı ülkelerinde görülme insidansı 2/100000 iken, Asya ve Afrik gibi risk bölgelerinde 60/100000 in üzerindedir. Yapılan otopsielerde ABD'de %0.27, Afrika'da %1.1 oranında saptanmış olup, tüm kanserlerin %17-53 ünü oluşturmaktadır. Büyük çoğunlukla erkeklerde görülür ve nadiren 40 yaşından önce ortaya çıkar. Primer malign karaciğer tümörlerinin %70 ten fazlasını oluşturur.

- Kolanjiokarsinoma primer malign karaciğer tümörlerinin %14 ünü oluşturur. Otopsi insidansı %0.01-0.5 arasında olup, tüm kanserlerin %3 ünü teşkil etmektedir. Kolanjiokarsinoma sıklıkla 50-70 yaş arasında görülür.

- Hepatoblastoma çocukluk çağı malign tümörlerin %2 sini oluşturur. Çocuklarda sıklıkla 2 yaşından önce görülür.

- Mezenkimal tümörler ise çok ender görülür.

#### A- Hepatosellüler Karsinom ( HCC ):

Klinikte en sık rastlanan semptom ve bulgular; karında kitle, karın ağrısı, kilo kaybı, epigastrik şikayetler, intraperitoneal kanama, hepatomegali, ateş, bulantı, kusma, halsizlik ve bazen sarılıktır.

Risk faktörleri arasında şunlar sayılabilir:

- Erkeklerde risk 3-8 kat daha fazla görülür.
- Makrositozlu hastaların %90 ında HCC görülür.
- Hepatit B, hepatit C ve sirozlu hastalarda HCC geliştiği gösterilmiştir.

- Hemokromatozis, a-1 antitripsin eksikliği, porfiriya kutanea tarda, tirozinemi, glikojen depo hastalığı ve Wilson hastalığının epidemiyolojik olarak risk faktörü olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, hastalığın oluşmasıyla direk ilişkileri gösterilememiştir.

Tanıda klinik, labaratuvar, radyolojik ve histopatolojik incelemeler kullanılmaktadır. 1963 yılında bulunan a fetoprotein (aFP) primer tarama testi olarak kullanılmış, fakat yapılan çalışmalar spesifitesinin düşük olduğunu ve çok yüksek değerlere ulaşmadığı sürece sensitivitesinin de %70 in üzerine çıkmadığını göstermiştir. USG, CT ve anjiyografi 3 cm altındaki tümörleri %80-85 oranında gösterir. Yeni radyolojik incelemelerden intraoperatif USG, CT scan ve portal anjiyografi daha hassastır. aFP düzeyi ölçümündeki teknik ilerlemeler ve yeni radyolojik incelemeler küçük lezyonların erkenden saptanmasını kolaylaştırmıştır.

HCC kapsüllü veya kapsülsüz olarak unifokal, multifokal veya diffüz olabilir. Tümörün histolojik tipleri arasında; trabeküler, psödoglandüler, kompakt, skiröz, pleomorfik veya clear cell sayılabilir. Evreleme ve prognozda primer tümörün büyüklüğü, sayısı, tuttuğu lobtaki yaygınlığı, tutulan lob sayısı, vasküler invazyonun mevcudiyeti, lenf nodu tutulumu ve metastazların yaygınlığı önemlidir. HCC un prognozu kötü olup, semptomların başlamasından itibaren ortalama survival bir çok seride 3-6 ay olarak bildirilmiştir.

#### Tedavi Yöntemleri:

**1- Parsiyel Hepatik Rezeksiyon:** HCC da sadece cerrahi tedavi ile uzun dönem tümörsüz survival elde edilir. Son yayınlarda rezeksiyon yapılmış olan hastalarda survival oranı bir yıl için %55-80 ve 5 yıl için %25-39 olarak bildirilmiştir. Hepatik rezeksiyon yapılacak hastaların seçiminde birçok faktör rol oynamaktadır:

- HCC lı hastaların %90 ında siroz mevcuttur. Sirozlu hastalarda yapılan cerrahi rezeksiyon yüksek intraoperatif ve perioperatif mortalite ile birliktedir. Siroz genellikle karaciğer fonksiyon bozukluğu, trombositopeni ve koagülopati ile birlikte olup, intraoperatif kanama ve postoperatif karaciğer yetmezliğinde artışa yol açar. Sirozu olmayan hastalarda operatif mortalite %3 ten az iken, sirotiklerde %7-25 tir. Ayrıca sirotik hastalarda postoperatif uzun dönem survivalin daha az olduğu tahmin edilmektedir.

- Multifokal tümörlerde survivalin, unifokal tümörlere göre daha az olduğu gösterilmiştir. Bir ve üç yıllık takiplerde multifokal, unifokal tümörlerde survival oranları sırasıyla %70, %90 ve %38, %75 olarak

tesbit edilmiştir. Ayrıca multifokal tümörlerde rekürrens oranları daha yüksek bulunmuştur.

- Tümör çapı rezeksiyon yapılan hastalarda survival üzerinde etkili bulunmuştur. 5 cm den büyük tümörlerde 2 yıllık survival oranı %40 iken, 5 cm den küçük tümörlerde %80 bulunmuştur. Tümör büyüklüğü aynı zamanda rezektabiliteyi tayin eden bir faktördür. 5 cm den küçük tümörlerde rezektabilite oranı %89 iken, 5 cm den büyük tümörlerde %41 bulunmuştur.

- Ayrıca cerrahi rezeksiyon sonucunu iyi yönde etkileyen bazı faktörler arasında tümör lokalizasyonu, iyi diferansiye histolojik grade, tümörün kapsüllü olması, vasküler invazyonun olmaması ve HCC un fibrolameller tipi sayılabilir.

Halen hastaların ancak %3-30 unda tümör tamamen rezeke edilebilirken, rezeksiyona giden hastalarda %57 gibi yüksek oranda rekürrens görülmektedir.

**2- Karaciğer Transplantasyonu:** Primer karaciğer hastalıklarının tedavisinde ortotopik karaciğer transplantasyonu günümüzde yaygın olarak kabul edilen bir tedavi yöntemidir. Siroz ile birlikte olan HCC lı hastalarda düşük rezektabilite oranı yanısıra, parsiyel hepatektomi yapılanlarda yüksek rekürrens ve perioperatif morbidite görülmesi, bu hastalarda total hepatektomi ve karaciğer transplantasyonunu gündeme getirmiştir. 1960 yılından bu yana yapılmış 300 karaciğer transplantasyonu vakasında 1 ve 5 yıllık survival oranları sırasıyla %42-71 ve %20-45 bulunmuştur. Ancak transplantasyon yapılan hastaların %65 inde rekürrens görülmüştür. Transplantasyon yapılan hastalarda survival ve rekürrens üzerinde etkili olan birçok faktör vardır. Bunlar:

- Tesadüfen bulunan HCC un hepatektomi esnasında veya sonrasında yapılan patolojik inceleme sonucunun prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Fibrolameller tip HCC da hastalısız survivalin ve rekürrensten sonraki survivalin daha uzun olduğu gösterilmiştir.

- Sirotik hastalarda 3 aylık survival %68.5 iken, nonsirotiklerde bu oran %77.4 olarak bulunmuştur. Sirotik hastalarda ölümlerin %40 tan fazlasının postoperatif kanamaya bağlı olduğu saptandı. Her iki grupta 3 aydan sonra survival üzerine etkili belirgin bir farklılık görülmedi. Sonuç olarak sirotik hastalarda kısa dönem survival kötü bulunurken, uzun dönem survivalde sirotik ve nonsirotik gruplar arasında fark bulunamamıştır.

- Tümör büyüklüğü, sayısı, differansiasyon derecesi, vasküler invazyon, ekstrahepatik metastaz, lenf

nodu metastazı survival ve rekürrens üzerinde etkilidir.

- Tümörün pTNM evrelendirme sistemide survivali etkileyen bir faktördür. Genellikle evre I, II, III ve IVa karaciğer traansplantasyonundan fayda görür.

Retrospektif bir çalışmada parsiyel rezeksiyon ile tedavi edilmiş 76 HCC lı hasta ile transplantasyon yapılmış 105 HCC lı hasta karşılaştırıldı. 1 ve 5 yıllık survival oranları her iki grupta benzer saptanıp, pTNM sınıflaması ile ilişkili bulunmuştur. Hepatik rezeksiyon yapılan grupta sirozun olması survivali önemli derecede azaltırken, transplantasyon yapılan grupta bu görülmedi. Rekürrens oranları her iki grupta benzerdi (%43 ve %50). İki grup arasındaki en önemli fark ise rezeksiyona giden hastaların büyük çoğunda karaciğer fonksiyon bozukluğu ve siroz yokken, transplantasyona giden grubun çoğunda olmasıydı. Ayrıca erken mortalite karaciğer fonksiyon bozukluğu ile yakın ilişkili saptandı. Sonuç olarak fokal HCC lardan minimal ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu ile birlikte olanlarda karaciğer rezeksiyonu yapmak uygun iken, sıklıkla multifokal ve sirozla birlikte olan HCC larda ise total hepatektomi ve karaciğer nakli yapmak daha uygundur. Şiddetli karaciğer yetmezliği, multifokal tümörler, bilober tümörler ve santral yerleşimli tümörler karaciğer transplantasyonu için aday hastalardır. Ekstrahepatik metastaz, lenf nodu tutulumu ve vasküler invazyon durumunda cerrahi tedavi (rezeksiyon veya transplantasyon) yapılmaz. Bu nedenle hastaların preoperatif dönemde iyice araştırılması gerekir.

Son zamanlarda rekürrensleri azaltmak için postoperatif dönemde 5-FU+Cisplatin+Doxorubicin'den oluşan bir kemoterapi protokolü uygulanmaktadır.

**3-Kemoterapi:** Sistemik kemoterapi pek etkili olmayıp, çok az hastada palyatif yarar sağlar. Sistemik kemoterapi için 5-FU, Streptozotocin, Semustine, Doxorubicin, Zinostatin, Amsacrine ve Cisplatin gibi ilaçlar kombinasyonlar halinde veya tek başına kullanılmaktadır. Fakat bütün hastalarda ortalama survival 14 hafta bulunmuş ve çok az hasta bir yıldan daha uzun süre yaşamıştır.

Sistemik kemoterapi ile kötü sonuçlar alınması üzerine, kemoterapotik ilaçların tümöre yüksek oranda ulaşmasını sağlayan ve sistemik toksisiteyi azaltan hepatik arter infüzyon ( HAİ ) kemoterapisi geliştirildi. HAİ yoluyla Floropirimidin ( 5-FU ve Floxuridine ) tedavisine %42 tümör-cevap oranı alınmış ve ortalama survival 8.5 ay olarak bulunmuştur. HAİ yoluyla ben-

zer sonuçlar Doxorubicin+Mitomycin-C verilmesiyle elde edilmiştir. HAİ kemoterapisi İV kemoterapiden daha etkili olduğu halde, kesin bir survival avantajı sağladığı gösterilememiştir.

HCC da HAİ kemoterapisi için son kullanılan iki rejim 5-FU+Alfa İnterferon ve Floxuridine (FUDR)+Lökovorin+Doxorubicin+Cisplatin şeklinde ilaç kombinasyonları olup, hastaların önemli bir kısmında dramatik antitümör yanıtı sağlamıştır. Şu an için bu tedavi rejimlerinin survival yada rezektabilite oranının artmasına olan etkileri tam olarak bilinmemektedir.

**4-Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAE):** Karaciğer tümörleri %100 e yakın hepatik arterden beslenir. Bu nedenle 1970 lerden beri hepatik tümörlerin tedavisinde kullanılan hepatik arter ligasyonu ile semptomlar düzelirken, survival üzerine önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Hepatik arter ligasyonundan kısa bir süre sonra arteriyel kollateraller gelişir. Bu olumsuz sonuçlar üzerine yeni bir tedavi yöntemi olan TAE geliştirildi. Burada anjiyografi esnasında tümörü besleyen arterler gelatin sponge, kemoterapotik ajanlar ve yağ ile embolize edilir. TAE unrezektabl HCC da uygun bir tedavi yöntemidir. 793 unrezektabl HCC lı hasta Mitomycin-C ve Doxorubicin emdirilmiş gelatin sponge partikülleri ile TAE şeklinde tedavi edildi. %25 hastada parsiyel veya total cevap alındı. 1, 2 ve 5 yıllık survival oranları yaklaşık olarak %51, %24 ve %6 şeklindeydi. Bu yöntemle tedavi edilen hastalarda ortalama survival 13 ay olup, karaciğer fonksiyonlarıyla yakından ilişkili bulunmuştur. Bu teknik ile tedavi edilen sirozsuz hastalarda morbidite ve mortalite oranları düşük iken, sirozlu hastalarda 60 günlük mortalite oranı yaklaşık % 37 bulunmuştur.

Retrospektif bir çalışmada parsiyel hepatektomi yapılan 66 hasta ile TAE yapılan 29 hasta karşılaştırıldı. TAE grubunu daha yüksek oranda multiple tümörü olan ileri stajelerdeki hastalar oluşturuyordu. Buna rağmen her iki grup arasında toplam survival oranları eşit olarak saptandı. TAE nin diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırmalı çalışmaları şuana kadar yapılmamıştır.

**5- Perkütan Etanol Enjeksiyonu:** USG eşliğinde bir iğne ile karaciğer tümör dokusu içerisine girilerek % 99.5 saf etanol enjekte edilir. Bu tedavi küçük tümörlerde etkili olup, büyük tümörlerde teknik olarak enjeksiyon gücünün yanı sıra kötü survival oranları nedeniyle tavsiye edilmemektedir. 23 hastanın incelendiği

bir seride çapı 4.5 cm den küçük 32 tümör lezyonuna 3 ile 24 arasında değişen sayıda enjeksiyonlarla tedavi yapıldı. 6 ile 27 aylık takipte bütün lezyonların radyolojik olarak küçüldüğü ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile normal histopatolojik bulgular saptandı. Sonradan lobektomiye giden 4 hastada yapılan patolojik incelemede rezidüel tümör görülmedi. Geri kalan hastaların 4 ünde HCC gelişirken, 15 i hastaliksiz olarak yaşamlarını sürdürüyordu. 95 hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise çapı 3 cm den küçük olan 120 tümör dokusuna perkütan etanol enjeksiyonlarıyla tedavi yapılmış, bütün ana lezyonların küçüldüğü ve tümörlerin % 42 sinin USG ile saptanamadığı gösterilmiştir.

Bu tedavi ile ortalama survival yaklaşık 4.1 yıl olarak bulunmuştur. Tedavi edilmiş tümörlerin orjinal bölgelerinde nüks bulunamazken, hastaların % 48 inde yeni lezyonların geliştiği görülmüştür. Lokal ağrı, ateş ve transaminazlarda yükselme bu tedavinin sıklıkla karşılaşılan yan etkileridir. Etanol enjeksiyon tedavisi ile diğer tedavi yöntemleri arasında karşılaştırmalı çalışmalar şu ana kadar yapılmamıştır.

#### 6- Diğer Tedavi Yöntemleri:

**a- Cryosurgery:** İntraoperatif olarak USG eşliğinde, içinde sirküle sıvı nitrojen olan bir prob ile tümör bölgesi dondurulur ( tahrip edilir ). Cryosurgery cilt ve GİS tümörleri gibi kolay ulaşılabilen lezyonlarda uzun süreden beri uygulanan bir yöntemdir. Son zamanlarda birçok merkez bu tekniği primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde kullanmaya başladı. Bu tekniği sınırlayan durumlar arasında; probun hilustan geçmesinin gerektiği tümörler (bu durumda ana biliyer yapılar zarar görebilir) ve çapı 5 cm den büyük olan tümörler yer alır. Bu teknik karaciğer transplantasyonu yapılamayan sirozlu hastalarda ek bir cerrahi seçenektir.

**b- Radyoterapi:** Radyasyon tedavisinin HCC tedavisindeki yeri sınırlıdır. Çünkü bu tümörlerin çoğu radyotepapiye rezistan olduğu gibi, sıklıkla radyasyona bağlı hepatit te gelişebilir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda radyasyon tedavisinin primer tümörler için palyatif bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.

**c- İmmünoterapi:** Tümör immünolojisindeki gelişmeler HCC tedavisinde de yeni bir yöntem olarak gündeme girmiştir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar arasında yüksek doz rekombinant lökosit a interferon ve g interferon kullanılmış, ancak başarılı sonuçlar alınmamıştır. 5 hastaya hepatik arter içine interlökin-II ile

birlikte "lymphokine activated killer" hücreler verilmiş, ancak iki hastada kısmi cevap alınmıştır ( ortalama survival 9.3 ay, en uzun survival ise 34 ay olarak bulunmuştur ). 105 hastaya kemoterapi ve radyoterapi ile birlikte ferritine karşı oluşturulmuş işaretli antikorlar kullanılmış ve %48 parsiyel tümör cevap oranı ile 10.5 ay ortalama survival elde edilmiştir. İmmünoterapi konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Sonuç olarak;** 1986 yılında uluslararası bir konferansta ( National Institutes of Health Consensus ) HCC için tek kür şansının cerrahi olduğu, rezeke edilemeyen ve karaciğerde sınırlı HCC tedavisinde karaciğer transplantasyonunun giderek artan önem kazandığı, kemoterapotik ajan olarak Doxorubicin'in tek başına en iyi tedavi sonucu verdiği ve ilk seçilmesi gereken ilaç olduğu ortaya konmuştur. Bunun yanısıra hepatic arter infüzyon kemoterapisi, radyasyon tedavisi ve immünoterapinin az etkili olduğu kabul edilmiştir. Bu bilgiler ışığında HCC tedavisinde izlenecek aşamalar özet olarak şunlardır:

1- Tedaviye başlamadan önce tümör stage'i ve ekstrahepatik hastalık varlığı ortaya konmalıdır. Bu için abdominal CT veya USG ile tümörün büyüklüğü, yeri ve yayılımı, hepatic duplex veya visseral anjiografi ile vasküler invazyonlar, karaciğer biyopsisi ile tümörün histolojik tipi ve karaciğer parankimindeki patolojik değişiklikler ve torako-abdominal CT, kemik sintigrafisi, assit sitolojik inceleme ve eksploratif laparotomi ile ekstrahepatik yayılımlar araştırılmalıdır.

2- Çapı 5 cm'den büyük , kapsülsüz, multifokal veya vasküler invazyon gösteren tümörler yüksek riskli grubu oluştururken, ekstrahepatik yayılım ve lenf nodu metastazı olanlar unrezektabl grubu oluşturur.

3- Hastaliksız yaşamı sağlayan tek tedavi şansı parsiyel veya total hepatektomidir.

4- Unifokal tümörler, tek loba sınırlı multifokal tümörler, az ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu ( child a ve b ) olanlarda standart subtotal hepatektomi yapılması uygundur.

5- Santral yerleşimli tümörler, konvansiyonel yöntemlerle rezeke edilemeyen fakat karaciğere sınırlı tümörler, her iki lobu tutmuş multifokal tümörler ve ileri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu ( child b ve c ) olanlarda karaciğer transplantasyonu yapılması uygundur. Fakat tümör invazyonuna bağlı portal ven trombozu olanlarda karaciğer transplantasyonu yapılmaz.

6- Parsiyel hepatektomi veya karaciğer transplantasyonu düşünülen yüksek riskli lezyonlara sahip re-

zektabl hastalarda, peri ve post operatif kemoterapi veya preoperatif TAE uygulanabilir.

7- Parsiyel veya total hepatektomi ile rezeke edilemeyecek tümörlerde tedavi olarak yalnız TAE veya TAE ile birlikte perkütan etanol enjeksiyonu yapılabilir. Tedaviye cevap verip küçülen tümörler yüksek riskli rezektabl gruba girerlerse, tedavi yeniden bu gruba göre planlanabilir.

8- Transarteriyel kemoterapi, sistemik kemoterapi ve radyoterapi primer tedavi olarak değil, metastaz yapmış HCC lı hastalarda palyasyon amacıyla kullanılır.

9- İmmünoterapi ve cryosurgery'nin klinik olarak kullanılabilmesi için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

**Fibrolameller Tip HCC:** Histolojik olarak HCC un farklı bir varyantıdır. Genellikle gençlerde görülen bu tipte K/E oranı eşittir. aFP ve Hepatit-B ile ilişkili olmayıp, sıklıkla nonsirotik karaciğerden köken alır. Yavaş büyüyen bu tümörler genellikle rezektabldır. Rezeksiyon yapılamayanlarda transplantasyonla başarılı sonuçlar alınır. HCC a göre prognozları çok daha iyidir (3,4,5,8-17).

#### **B- Kolanjiokarsinoma (CCA):**

Klinikte en sık rastlanılan semptom ve bulgular; sarılık, kaşıntı, iştahsızlık, kilo kaybı ve sağ üst kadranda ağrıdır.

Tanıda kullanılan preoperatif yöntemler arasında; abdominal USG ve gerekirse İİAB, CT, perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) ve gerekirse safranin sitolojik muayenesi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP) ve gerekirse transpapiller biyopsi ile fırça sitolojisi, hepatic arteriografi ve portal venografi (preoperatif rezektabilitenin tam olarak değerlendirilebilmesi için), duplex sonografi (hiler damarların ve hepatic venlerin görüntülenmesinde yeni kullanıma girmiştir) sayılabilir.

Anjiografi ve kolanjiografi tümör yayılımı ve irrezektabilitelerini göstermek bakımından çok faydalı olmasına rağmen, lenf nodu metastazlarını ve kaudat lob invazyonunu gösteremezler. Preoperatif çalışmaların amacı; lezyonların yayılımını, obstrüksiyon seviyesini, vasküler tutulumu, atrofi ve hipertrofi komplekslerini göstermektir. Cerrahi girişim amacıyla laparotomi yapılan CCA lı hastaların ancak % 20-30 unun rezeksiyon için uygun olduğu saptanmıştır. Bu nedenle rezeksiyon düşünülen hastaların görüntüleme yöntemleriyle detaylı araştırılması gerekir.

Preoperatif çalışmalarla konulabilen irrezektabilitate kriterleri şunlardır:

1. Kolanjiografide multifokal tutulum veya intrahepatik safra kanalı tutulumu saptanması.
2. Portal venin ana gövdesinin tutulması.
3. Hepatik arter veya portal ven dallarının tutulması.
4. Unilateral hepatik arter tutulması ile kontrlaterale yaygın duktal tutulmanın bir arada olması.
5. Lenf nodu metastazı ve uzak metastazların olması.

Genellikle ekstrahepatik safra yollarından kaynaklanan CCA larda hastaların çoğunda obstrüktif sarılık mevcut olup, yakın zamana kadar tanı laparotomi ile konuyordu. CCA ların 2/3 si hepatik kanal ile sistik kanal bileşkesinin üstünde olan hiler kolanjiokarsinom (HCA) lardır. CCA ların sklerozan, nodüler ve papiller olmak üzere üç morfolojik tipi vardır. Yavaş büyüyen bu tümörlerde safra kanalı boyunca subepitelyal yayılım tipiktir. Lokal invazyon ile karaciğer parankimini 5 cm ye kadar infiltre edebilirler. Sinir ve sinir kılıfları boyunca yayılım ile vasküler yapılara invazyon gösterirler. Lenf nodu metastazı hastaların 1/3 inde görülürken, hematogen yayılım nadirdir. Karaciğerin değişik segmentlerinin tutulumundaki dağılım kompleks olup; serbest safra akımı, portal ve hepatik venöz akımlar bunu belirleyen ana faktörlerdir. CCA lı hastalarda segmental veya lobar karaciğer atrofileri, safra kanalı ve portal ven obstrüksiyonlarının birlikte bulunduğu ileri vakalarda gözlenebilir. Unilateral atrofi genellikle hiler yapıların distorsiyonu ve kalan karaciğerin hipertrofiyle birlikte görülür. Atrofik karaciğer parankimindeki aşırı dilate kanalların drenajı obstrüksiyonu fazla rahatlatmayacağı gibi atrofik artıkların karaciğerden rezeksiyonu karaciğer yetmezliğine sebep olacaktır.

Rezektabilityyi belirleyen ana faktörler arasında; tümörün lokalizasyonu, hepatik kanallar boyunca karaciğere yayılımı ve nadiren görülen vasküler tutulum sayılabilir. Tedavi edilmeyen hastaların çoğu 4 ay içerisinde tümör yayılımı ve obstrüksiyon etkisiyle ölmektedir. Rezeksiyon yapılanlarda bile prognozun kötü olduğu gözlenmiştir. Rezeksiyon yapıldığı bildirilmiş 499 hastada ortalama survival 21 ay olarak bulunmuştur.

#### **Tedavi Yöntemleri:**

Tedavide amaç sarılık, kaşıntı, sepsis ve karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonları önlemek ve mümkünse tümörü rezeke etmektir.

**1. Lokal Rezeksiyon:** Karaciğerin sağ ve sol lobu ile kaudat loba tümör yayılımının olmadığı ve hiler

kan damarlarının tutulmadığı kişilere lokal rezeksiyon uygulanabilir. Hepatik kanalların birleşim yeri ve daha aşağıdaki tümörler için lokal rezeksiyon yapılır. Burada ekstrahepatik bilier tümör rezeksiyonla alınmakta ve Roux-en-Y şeklinde hepatojejunostomi yapılmaktadır. Bu işlemde ameliyat mortalitesi % 5 ten azdır. Bazı yazarlar CCA da rutin olarak kaudat lobun eksizyonunu tavsiye ederler. Kaudat lob tutulumu, sağ veya sol hepatik kanal tutulumu ve kan damarlarının tutulumu varsa lokal rezeksiyona ilaveten hepatik rezeksiyon gerekecektir.

Preoperatif perkütan transhepatik dekompresyonla sarılığı azaltmanın belirgin faydası gösterilmemiştir (mortalite, morbidite ve survival bakımından). PTK yapılırken komplikasyonlar olabileceği gibi tüp boyunca sonradan gelişen enfeksiyonlara sıklıkla rastlanır. Ayrıca perkütan drenaj sonrası karşılaşılan kollabe safra kanallarıyla ameliyat esnasında uğraşmak zordur. Bazı yazarlar transtümöral kateterlerin hiler disseksiyon ve bilier-enterik anastomozlarda yardımcı olabileceğini söylerse de rutin bilier drenajın perioperatif komplikasyonları azaltıcı etkisi yoktur. Bu nedenle hazırlayıcı bilier dekompresyonun yalnızca kolanjit, sepsis ve böbrek yetmezliği gibi kritik hastalara yapılması tavsiye edilir.

#### **2- Lokal Rezeksiyon ve Kaudat Lob Rezeksiyonu:**

Hiler bölgedeki tümörün bilier kanallar boyunca veya lokal invazyon yoluyla kaudat lobu tuttuğu durumlarda bu işlem yapılır. Son zamanlarda yapılan detaylı anatomik çalışmalar 2-3 küçük safra kanalının kaudat lobu hepatik kanalların birleşim yeri yakınına direk olarak drene ettiğini göstermiştir. Bazı yazarlar CCA lerin duktal veya direk olarak kaudat loba invazyonunun yüksek insidanda olduğunu ve CCA larda rutin olarak kaudat lob eksizyonunun uygun olacağını söylemektedir.

#### **3- Lokal Rezeksiyon ve Hepatik Rezeksiyon:**

Hiler bölgedeki tümörün sağ veya sol hepatik kanallara yayıldığı ve hiler kan damarlarının tutulduğu durumlarda bu işlem yapılır. Lenf nodu tutulumu hepatik rezeksiyon için kontrendikasyondur. Bu nedenle operasyon esnasında subhiler bölge, supraduodenal saha ve gastrohepatik ligament dikkatlice palpe edilerek görülen lenf bezleri frozen inceleme için çıkarılmalıdır.

Sağ hepatik kanal tutulumunda sağ hepatektomi yapılır ve sol hepatik kanal Roux-en-Y şeklinde jejunuma anastomoz edilir. Sağ hepatik kanal tutulumu ile sol hepatik kanalın bir bölümünün tutulduğu durumlarda genişletilmiş sağ hepatektomi ile tutulmuş olan



sol hepatic kanal kısmı çıkarılır. Kalan sol hepatic duktus barsağa anastomoz edilir. Sol hepatic kanal tutulumunda sol hepatektomi yapılır ve sağ hepatic kanal barsağa anastomoz edilir. Sol hepatektomi yapılacak hastalarda, sağ hepatic kanalın ekstrahepatik yapısının kısıllığı ve anatomik değişkenliği operasyonu zorlaştırabilir.

Son zamanlarda uygun vakalar için hiler vasküler tutulum mevcutsa da rezeksiyon yapılabileceği söylenmektedir. Yeni çalışmalarda hepatic rezeksiyon sırasında vasküler rekonstrüksiyonun da yapılabileceği gösterilmiştir. Sol hepatic arterin belirgin tutulumu pek görülmez. Karaciğerin sol lobuna sol gastrik arterden gelen kollateral dolaşım genelde iyidir. Bu nedenle sağ hepatektomi gerektiren ve sol hepatic arterin tutulduğu durumlarda, ek onarım gerekmeden tutulan arteri içerecek şekilde genişletilmiş sağ hepatic lobektomi yapılabilir. Aynı durum sağ hepatic arter için geçerli değildir. Özellikle sarılıklı hastalarda belirgin hepatic nekroz riski olduğundan (iskemiye olan hepatic toleransın azalmasına bağlı), sol hepatektomi gerektiren ve sağ hepatic arter tutulumu olanlarda, çıkarılacak sağ hepatic arterin rekonstrüksiyonu gerekir. Portal ven tutulumu rezeksiyon için kontrendikasyon ise de portal venin segmental tümöral invazyonunda ekzizyon yapıp, takiben portal ven onarımı yapılabilir. Sağ ya da sol hepatektomi gerektiren ve portal ven bifurkasyonunun tutulduğu durumlarda ise tümörlü ven kısmı çıkarılır ve sağ ya da sol portal ven dalı ile portal venin ana gövdesi direk veya venöz greft kullanılarak anastomoz edilir. Aynı şekilde portal ven dallarının tutulumu durumunda da tümörlü kısım çıkarılarak kalan kısım ana gövdeye anastomoz edilebilir. Obstrüktif sarılıklarda iskemiye karşı hepatic toleransın düşük olması nedeniyle damarların komplet çıkarılması tavsiye edilmez.

CCA in sadece intrahepatik safra kanallarını tuttuğu durumlarda hemihepatektomi ile küratif tedavi sağlanabilir.

Makroskopik olarak radikal rezeksiyondan sonra sıklıkla tümör hücreleri geride kalır. Rezeksiyon specimenlerinin retrospektif incelenmesi ile tümörsüz sınırlar hastaların ancak yarısında görülmüştür. Rezidüel kanser riski lokal rezeksiyonda daha fazladır. Tümörün lokal rekürrensi ölümün başlıca sebebidir. İnkomplet rezeksiyon önemli bir problem olarak durmaktadır. Değişik serilerde hastaların %28-89 unda pozitif sınırlar bildirilmiştir.

Lokal rezeksiyonla hepatic rezeksiyonun birlikte yapıldığı vakalarla, yalnız lokal rezeksiyonun yapıl-

dığı vakalar arasında ortalama survival bakımından belirgin bir fark yoktur. Yine mikroskopik sınırlarda tümör pozitif olan ve olmayan hastalar arasında da survival açısından belirgin fark bulunamamıştır.

**4- Karaciğer Transplantasyonu:** Rezeke edilemeyen CCA lı hastalara transplantasyon yapılabilir. 102 CCA lı hastadan 24 üne transplantasyon, geri kalanında rezeksiyon yapılmış bir çalışmada; lenf nodu tutulumunun pozitif olduğu hastalarda transplantasyon rezeksiyona göre daha kısa survivale sahipken, lenf nodu metastazının olmadığı hastalarda ise transplantasyon ile rezeksiyon arasında survival bakımından fark yoktu. Bu nedenle şu ana kadarki araştırmalar ışığında CCA larda rezeksiyona öncelik verilmeli, transplantasyon istisnai vakalarda uygulanmalıdır.

#### 5- Palyatif Girişimler:

**a- Transtümöral Drenaj:** Preoperatif çalışmalarla unrezekeabilitenin gösterildiği vakalarda PTK veya ERCP ile kalıcı stentler konulabilir. Bu yollarla stent konan hastalarda 30 günlük mortalite oranı %14 ten %25 e çıkarken, ortalama survivalde 3 aydan 6 aya uzamıştır. ERCP ile hiler tümörlerin içinden geçmek zor olup, başarısızlık durumunda kolanjit insidansı yüksektir. Bu nedenle hiler tümörlerde stent konurken PTK tercih edilmelidir. Ayrıca kalıcı eksternal biliyer drenaj kateterleri stent konamayan hastalarda kullanılabilir.

**b- Paratümöral By Pass:** Preoperatif incelemelerle veya operasyon esnasında unrezekeabilitenin saptandığı hastalara by pass yapılabilir. HCA larda tümör proksimalinden özellikle sol hepatic kanal tercih edilerek Roux-en-Y hepaticojejunostomi yapılır. Hilusa ilaveten sol hepatic kanalında tutulduğu durumlarda sağ hepatic kanal anastomoz için kullanılır. Hilusa ilaveten sağ hepatic kanal ve sol hepatic kanalın bir kısmının tutulduğu durumlarda ise segment III kanalı by pass için kullanılabilir. Hilusa ilaveten sol hepatic kanal ve sağ hepatic kanalın bir kısmının tutulduğu durumlarda ise segment V kanalı anastomoz için kullanılabilir. Unilateral drenajların sonuçları memnuniyet vericidir.

Hiler CCA larda cerrahi by pass'ın 30 günlük mortalite sonuçları %7-24 arasında olup, endoskopik veya perkütan stentlerle bildirilen mortaliteden çok farklı değildir. Son yayınlarda segment III kanala yapılan biliyer-enterik by pass'ların %10-15 mortaliteye sahip olduğu ve bu hastalarda yaşam kalitesinin stent uygulanan hastalardan daha iyi olduğu bildirilmiştir.

### 6- Adjuvan Tedaviler:

**a- Radyoterapi:** İntraoperatif veya postoperatif eksternal beam radyasyon tedavisi ve endoluminal brachyterapy şeklinde verilebilir. Radyasyon tedavisi komplet veya imkomplet rezeksiyonu takiben adjuvan tedavi olarak veya kötü prognoza sahip hastalarda palyasyon amacıyla verilebilir. Adjuvan tedavinin etkinliğine ait raporlar genellikle retrospektif ve kontrolsüz çalışmalara ait olup yetersizdir. Yapılan bir çalışmada rezeksiyon yapılmış ve palyatif stent konmuş 96 hastadan 63 üne radyasyon tedavisi uygulanmıştır. Radyoterapi stent konan hastalarda survivalı düzeltirken, rezeksiyon yapılan hastalarda herhangi bir iyileştirme yapmamıştır.

CCA larda küratif amaçlı radyoterapi sonrası üst GİS kanaması ve kolanjit gibi komplikasyonlar yüksek oranda bildirilmiştir. Kısıtlı hayat beklentisi olanlarda rutin radyoterapi kullanımı esnasında dikkatli olunmalıdır.

**b- Kemoterapi:** Sistemik veya lokal verilebilir. En sık kullanılan kemoterapotik ajanlar 5-FU, Doxorubicin ve Mitomycin'dir. Regional tedavi ile %40, sistemik tedavi ile %20-30 tümör cevap oranı alınmaktadır.

Şu an için adjuvan tedavi araştırma düzeyindedir.

**Sonuç olarak;** önceleri CCA lı hastalarda rezeksiyonun pek faydalı olmadığı şeklinde kötümser bir yaklaşım olmasına rağmen, son çalışmalarda ağırsif rezeksiyonun haklı olduğu gösterildi. Küratif rezeksiyon yapılan hastalarda ortalama survival 3 yıl ve 5 yıllık survival ise %37-44 bulunmuştur. Buda seçilmiş hastalarda kürün başarılabileceğini göstermektedir. En son bildirilen rezektabilite oranları çeşitli merkezlere göre %5-50 ( ort. %20-30 ) arasında değişmektedir. Ameliyat mortalitesi de %10 gibi kabul edilebilir seviyelere indirilmiştir. Ayrıca uzun dönem yaşayanlarda iyi hayat kalitesi gösterilmiştir. Lokal rezeksiyon küçük tümörlü hastalara yapılmalıdır. Mikroskobik olarak tümörsüz sınır sağlanmasa bile lokal rezeksiyon iyi bir palyasyon sağlar ve yaygın hepatik rezeksiyonu tolere edemeyecek hastalarda iyi bir seçimdir.

Hastaların büyük çoğunda prognoz kötü olup, acilen yeni adjuvan tedavilere ihtiyaç vardır (6,16,18,19,20).

### C- Hepatoblastoma:

Çocuklarda HCC fetal karaciğere benzediğinden ve bazen hematopoez görüldüğünden hepatoblastoma olarak adlandırılır. Hepatoblastomaların hemen he-

men tamamı ilk 3 yaşta görülür. Hastaların çoğu karında şişlik şikayeti ile hekime başvurur. Bu tümörlerin çoğu soliter olup %50 kadarı kapsüllüdür. Çok çabuk ilerleyen bu lezyonlar rezeksiyonla alınabilir. Ayrıca HCC daki diğer yöntemlerle de tedavi edilebilir. Rezektabl olmayan vakalarda kemoterapi ile tümör küçültülerek rezeksiyon yapılabilir. Rezeksiyon yapılmayan vakalarda prognoz kötüdür (3,4,17).

### III- SEKONDER ( METASTATİK ) TÜMÖRLER:

Karaciğer tümörlerinin büyük çoğunluğunu metastatik kanserler oluşturur. Primer/sekonder kanser görülme oranı 1/20 dir. Lenf nodundan sonra metastazların en sık görüldüğü organ karaciğerdir. Kansere bağlı ölümlerin %25-50 sinde karaciğer metastazı bulunmuştur. Gastrointestinal tümörlü hastaların otopsi-lerinde %50 oranında karaciğer metastazı saptanmıştır. Geniş bir araştırmada kolon tümörlerinin %65 inin, mide tümörlerinin %45 inin ve böbrek tümörlerinin %27 sinin karaciğere metastaz yaptığı saptanmıştır.

#### A- Kolorektal Karaciğer Metastazları:

Karaciğer metastazı yapmış kolorektal kanserlerde, lezyonların rezektabilitesini kesin olarak gösteren preoperatif tanı yöntemi yoktur. Preoperatif değerlendirmede sıklıkla kontrastlı CT, CT portografi, MRI, USG ve laparoskopik USG kullanılmaktadır. Preoperatif evrelendirme için yapılan CT nin tutulan lobların sayısını hastaların 1/3 inde eksik, %4 ünde fazla tesbit ettiği ve preoperatif CT sonucu negatif olan hastaların %12 sinde ekstrahepatik hastalık görüldüğü saptanmıştır. Preoperatif yapılan diğer tanı yöntemlerinde de az da olsa yanlış payı vardır. Laparotomi ve gerektiğinde intraoperatif USG ile rezektabilite yeniden değerlendirilmelidir. İntraoperatif USG karaciğerdeki küçük metastazların saptanmasında cerrahi eksplorasyondan önemli derecede üstündür.

Karaciğerde kolorektal kanser metastazları; primer kanser rezeksiyonu için yapılan laparotomi sırasında, ortaya çıkan semptomlar ve CEA in serumda yükselmesi sonucu yapılan araştırmalar sırasında saptanabilir.

Karaciğer metastazları hastaların %8-25 inde kolon kanseri için yapılan laparotomi esnasında saptanır. Sağlam Glisson kapsülü kanser yayılımı için bariyer oluşturduğundan insizyonel biyopsi yapılması uygundur. Wedge rezeksiyon veya sol lateral segmentektomi için uygun olan tek karaciğer metastazları kolon rezeksiyonu sırasında çıkarılabilir. Karaciğer ve kolon rezeksiyonlarının senkron yapıldığı hastalardaki survi-

val ile karaciğer rezeksiyonunun daha sonra yapıldığı hastalardaki survival hemen hemen birbirine eşittir. Sağ hepatic lobektomi gibi majör karaciğer rezeksiyonları daha sonraya bırakılmalıdır. Gecikmeler hastanın ekstrahepatik hastalık yönünden daha iyi değerlendirilmesini sağladığı gibi, uygun rezeksiyon şeklini saptamaya da yardımcı olur.

Kolorektal karaciğer metastazı olan hastalarda yapılan bir çalışmada küratif rezeksiyon yapılan hastalarda ortalama survival 35.7 ay, nonküratif rezeksiyon yapılan hastalarda (cerrahın tümörü tamamen çıkaramadığını düşündüğü ve patoloğun cerrahi sınırdaki tümör veya 1 cm den daha az normal karaciğer dokusu içeren diye rapor ettiği hastalar) ortalama survival 21.2 ay ve unrezeke edilebilir veya ekstrahepatik kanser tesbit edilen hastalarda ortalama survival 16.5 ay olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak nonküratif rezeksiyon ile rezeksiyon yapılamayan grup arasında survival bakımından anlamlı bir fark yokken, küratif rezeksiyon yapılan grup ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Hepatic rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık survival %20-45 arasında iken bu oran soliter metastazı olup rezeksiyon yapılamayanlarda % 16 olarak saptanmıştır. Her yıl 145000 yeni kolorektal kanser vakasının yaklaşık 60000 i tekrarlamaktadır (kür olmayan veya rekürren). Bunların da yaklaşık % 60 ında (36000) karaciğer metastazı görülmekte, karaciğer metastazı gelişmiş olan hastaların %20 sinde (7200) metastazlar sadece karaciğere sınırlı, bunlarında sadece soliter olanlarının yaklaşık %25 (1800) civarında olduğu tahmin edilmektedir. Sadece karaciğer metastazı olan (soliter veya birkaç metastaz) hastalar metastatik hastaların küçük bir bölümünü teşkil etmekle birlikte, bu grup rekürren veya metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavi edilebilecek kısmının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

**Prognostik Faktörler:** Kolorektal karaciğer metastazı olup, rezeksiyon yapılmış veya yapılmamış hastalarda survival üzerinde etkili bazı prognostik faktörler vardır:

1. Birinci derecede kötü etkili prognostik faktörler;
  - hepatic veya çöliak lenf nodlarında metastaz olması,
  - ekstrahepatik hastalık olması,
  - metastaz sayısının üçten fazla olması,
  - çıkarılan spesimende cerrahi sınırdaki tümör olması veya tümörsüz doku sınırının 1 cm nin altında olması.

2. İkinci derecede kötü etkili prognostik faktörler;
  - kolon rezeksiyonu sonrası hastaliksiz geçen sürenin 1 yıldan az olması,
  - preoperatif CEA seviyesinin 30 ng/dL nin üzerinde olması,
  - primer tümör evresinin Dukes-C olması,
  - soliter lezyon boyutunun 4 cm nin üzerinde olması.
3. Prognoz üzerine çok az etkili olan faktörler;
  - nonanatomik rezeksiyon yapılması,
  - rezekte edilen karaciğer dokusunun 100 g dan fazla olması,
  - bilobal metastaz olması,
  - tümör DNA içeriğinin anöploidi olması,
  - kötü diferansiasyon olması,
  - preoperatif kan transfüzyonu yapılmış olması (immünoşüpresif etkisinden dolayı).

Yaş, seks, satellit nodüller ve primer kanser lokalizasyonunun prognoz üzerine pek etkili olmadığı kabul edilmektedir. Hiçbir kötü prognostik faktör tek başına hepatic rezeksiyon için kontrendikasyon teşkil etmemektedir. Hepatic rezeksiyonda çıkarılan karaciğer miktarı veya soliter lezyonun boyutunun prognozda önemli bir belirleyici olduğu gösterilememiştir. Fakat metastaz sayısının önemli olduğu ve bazı yazarlara göre üçten fazla metastazın rezeksiyonla çıkarılmasının uygun olmadığı belirtilmektedir. Sadece karaciğerde lokalize metastatik kolorektal kanserler için hepatic rezeksiyon önemli bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Cerrahinin kontrendikasyonları arasında; tümörün radikal rezeksiyonunun imkansız olduğu durumlar ( tek kesin kontrendikasyon sebebidir ), hepatic veya çölyak lenf nodu metastazı olması, ekstrahepatik metastaz olması ve karaciğerdeki metastaz sayısının 4 ten fazla olması yer alır.Fakat karaciğer rezeksiyonuyla birlikte ekstrahepatik metastaz ve lenf nodu rezeksiyonu yapılan birkaç hastada iyi survival bildirilmiştir. Pozitif lenf nodu, ekstrahepatik hastalık veya karaciğerdeki metastaz sayısının dörtten fazla olduğu durumlar rezeksiyon için kontrendikasyon teşkil etse de bu hastalara bireysel yaklaşmak gerekir.

Kolorektal kanser tanısıyla ameliyat edilen hastaların %70 ten fazlasında 5 yıl içinde multipl veya lokal rekürrensler görülmektedir. Kolon rezeksiyonu sonrası vakaların çoğunda ilk 1 yılda rekürrensler ortaya çıkar ve rekürrenslerin %10-30 u sadece karaciğerde lokalizedir. Bu nedenle kolon rezeksiyonu yapılmış olan hastalarda erken rekürrensi saptamak için; ilk 2-3 yılda üç ayda bir CEA düzeyine bakılması, aralıklı CT veya USG takipleri yapılması ve kolon ile rek-

tumda olabilecek rekürrenslerin saptanması için de aralıklı kolonoskopi yapılması uygundur. Kolon rezeksiyonu yapılmış olan hastalarda ani CEA düzeyi yükselmesi özellikle karaciğerde olmak üzere rekürrensleri akla getirmelidir.

### **Tedavi Yöntemleri:**

**1- Rezeksiyon:** Karaciğerin ligamentöz yapıları kesilerek iyi bir eksplorasyon yapılmalı ve intraoperatif USG (0.5 cm ye kadar küçük lezyonları saptayabilir) rutin olarak kullanılmalıdır. Metastatik nodüllerin sayısı ve büyüklüğüne göre rezektabilite araştırılır ve yapılacak rezeksiyon şekli saptanır. Wedge rezeksiyonla çıkarılabilecek periferik lezyonlar 1-2 cm lik sağlam doku ile birlikte çıkarılmalıdır. Frozen incelemede 1 cm lik cerrahi sınır içinde tümör varsa lobektomi yapılır. Bir lobda birden fazla metastatik nodül olanlarda lobektomi yapılır. Her iki lobda dörtten az metastatik nodül olanlarda mümkünse lezyonlar wedge rezeksiyonla çıkarılır. Her iki lobda dörtten fazla metastatik nodülü olanlarda rezeksiyon önerilmemektedir. Kolorektal karaciğer metastazlarının rezeksiyonlarından sonra morbidite oranı yaklaşık %2.4-35 arasında olup, en sık intraabdominal sepsis, biliyer fistül ve hemoraji görülmektedir. Kolorektal metastatik hastalarda %3-5 oranında cerrahi mortalite mevcuttur.

### **2- Kemoterapi:**

**a- Sistemik Kemoterapi:** Kolorektal karaciğer metastazlarında en sık kullanılan kemoterapötik ajan 5-FU dir. Bu hastalarda sistemik kemoterapi kombinasyonlarının etkin rolü gösterilememiştir. 5-FU in infüzyon şeklinde uygulanması daha etkili olup, total cevap oranı %10-30 dolayındadır.

**b- Regional Kemoterapi:** Karaciğere kemoterapötik ajanın daha fazla ulaşmasını sağladığı gibi sistemik toksisite de daha az görülmektedir. Hepatik arter infüzyon kemoterapisi (5-FU 0.3 mg/kg/gün, 14 gün boyunca) ile sistemik kemoterapinin (5-FU 0.125 mg/kg/gün, 14 gün süre ile) karşılaştırıldığı bir çalışmada intrahepatik kemoterapiye tümör cevabı 39 hastadan 18 inde görülürken, intravenöz kemoterapide 40 hastadan 9 unda görülmüştür. Fakat regional kemoterapi alanlarda ekstrahepatik tümör progresyon oranı %43 iken, sistemik 5-FU alanlarda bu oran %15 olarak saptanmıştır. Her iki grupta da ortalama survival 15 ay olarak bulunmuştur.

İlk bildirilen yayınlarda metastatik hastalığı olanlarda hepatic arter infüzyon kemoterapisinde (HAI) %50 yi aşan tümör cevap oranı gösterilmiş olmasına

rağmen, yaşam süresinin uzamaması ve tedaviye bağlı toksisitenin yüksek olması sebebiyle destek bulmamıştı. Uzun dönem HAI kemoterapisinin farkedilen önemli bir komplikasyonu strüktür formasyonu ile giden sklerozan kolanjittir. Fakat bu durum sadece ayda 14 gün süresince yapılan Floxuridine (FUDR) nin 0.2-0.3 mg/kg/gün devamlı infüzyonu ile ortaya çıkmaktadır. 5-FU ile yapılan HAI kemoterapisinde sklerozan kolanjit belirtilmemiş, fakat bu tedavi sonrası kimyasal hepatit görüldüğü bildirilmiştir. FUDR ve 5-FU gibi floropirimidinlerin yüksek hepatic atılım oranları bunların hepatobiliyer toksisitelerini açıklamaktadır. Kemoterapiye bağlı hepatobiliyer toksisite cerrahi teknikle ilgili olmayıp, ancak uygun ilaç ve dozaj ayarlaması ile minimize edilebilir.

Düşük doz FUDR ve 5-FU ile yapılmış HAI kemoterapisinden bahseden son yayınlardan birinde 30 günlük tedavi sonrası, kemoterapiyi kesmeyi gerektiren ilaca bağlı toksisite olmadığı bildirilmiştir (FUDR 0.1 mg/kg/gün, 1. ve 7. günlerde devamlı infüzyon, 5-FU 15 mg/kg, 15., 22. ve 29. günlerde bolus infüzyon). Bu çalışma kolorektal karaciğer metastazı olan 64 hastada yapılmıştır. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi 22.4 ay saptanmış ve sklerozan kolanjite yol açan yüksek doz FUDR kullanılan çalışmalardakine benzer tümör cevap oranları alınmıştır.

Karaciğer metastazı olup sadece kemoterapi verilen hastalarda 1 yıllık survival %30, 2 yıllık survival %5 olarak bildirilmiştir.

**3-Küratif Rezeksiyon Sonrası Regional Kemoterapi:** Bu konuda yapılmış olan tek bir çalışmada rezeksiyon sonrası kemoterapi almış olan 13 hastadan 9 unda rekürrens görülmüştür. Rekürrenslerin sadece bir tanesi karaciğere lokalize olarak tesbit edilmiştir.

Kolorektal karaciğer metastazı olan hastalardan cerrahi rezeksiyona gidenlerde, sistemik veya regional kemoterapi uygulananlara göre kür şansı daha fazladır. Ancak rezeksiyon yapılmış hastalarda kalan karaciğer dokusunda ve karaciğer dışında rekürrens görülebileceğinden dolayı, rezeksiyona ilave olarak regional veya sistemik kemoterapi uygulanabilir.

**4- Cryosurgery:** Sağ ya da sol lobun derinliklerindeki küçük tümörlerde rekürrens ve survivalı değiştirmeksizin uygulanabilen bir diğer tedavi yöntemi cryosurgerydir. Böylece hepatic rezeksiyona bağlı mortalite ve morbidite azalır. Rekürrenslerde yeniden cryosurgery uygulanabilir ya da rezeksiyon yapılabilir. Fakat rekürrenslerin çoğu karaciğer dışında görüldüğün-

den bu tedaviye sistemik kemoterapi ilave edilmesi gerekecektir. Bu hastalara semptomların yokluğunda sistemik kemoterapi verilmesi uygun değildir. Bu nedenle crsurgery yapılan hastalar yakın takibe alınmalıdır (CEA seviyesi ve CT ile).

**5- Karaciğer Transplantasyonu:** Karaciğer transplantasyonunun sonuçları iyi olmayıp, transplantasyon yapılan 10 hastanın 7 sinde rekürrens olduğu bildirilmiştir. (3,4,6,13,15,16,21-31).

#### **B- Nonkolorektal Karaciğer Metastazları:**

Metastatik karaciğer rezeksiyon serilerinin çoğunu kolorektal kanser metastazları oluşturmakta ise de, sadece karaciğer metastazı yapan başka organ tümörleri de rezeksiyon için uygun olabilir. Karsinoid tümörler, adacık hücre tümörleri ve mide leiomyosarkomları gibi tümörler bunlar arasında sayılabilir. Bu lezyonlar genellikle multipl ve bilobal metastaz şeklinde görülür. Bundan dolayı nadiren komplet rezeksiyon yapılabilir. Koroidal melanomlar da bazen sadece karaciğer metastazı yapabilir, fakat regional tedaviye cevapları kötüdür.

Seçilmiş kolorektal karaciğer metastazlarında rezeksiyonun survivalı uzattığı biliniyorsa da, diğer bölgelerden olan karaciğer metastazlarında rezeksiyonun çok fazla faydası gösterilememiştir. Tedavi edilmemiş mide tümörleri, pankreas tümörleri ve malign melanomlarda karaciğere olan metastazlarda ortalama survival 4-7 ay iken, karaciğere metastaz yapmış nöroendokrin tümörlerde survival daha iyidir.

**a- Nonendokrin Tümörler:** Bu tümörlerin karaciğer metastazlarında rezeksiyon deneyimi kısıtlı olmasına rağmen sonuçlar umut vericidir. Rezeksiyon sonrası ortalama survival 22-29 ay, 5 yıllık survival %17 olarak bildirilmiştir. Karaciğere metastaz yapmış bazı tümörler küratif rezeksiyona daha iyi cevap vermektedirler. Bunlardan bazıları şunlardır:

**1- Wilmms Tümörü:** Metastazların rezeksiyonuyla 2 yıllık survival %67, 5 yıllık survival %40 olarak bildirilmiştir. Rekürrens gösteren hastaların hiçbiri 5 yıldan fazla yaşamamıştır.

**2- Primer Böbrek Tümörleri:** Metastazların rezeksiyonundan sonra 8 hastadan 4 ü 2 yıl, 4 ü 5 yıl yaşamıştır. Rekürrens gösteren hastaların hiçbiri 5 yıldan fazla yaşamamıştır.

**3- Malign Melanom:** Karaciğer rezeksiyonu yapılan 14 hastadan sadece 3 ü 2 yıl ve 1 i 5 yıl yaşamıştır.

**4- Leiomyosarkom:** Karaciğer rezeksiyonu yapılan 10 hastadan 5 i 2 yıl, 1 i 5 yıl yaşamıştır.

**5- Meme Tümörleri:** Karaciğer rezeksiyonu yapılan 14 hastadan 6 sı 2 yıl, 1 i 5 yıl yaşamıştır.

**6- Servix ve Endometrium Tümörleri:** Karaciğer rezeksiyonu yapılan 7 hastadan 2 si 2 yıl, 1 i 5 yıl yaşamıştır.

**7- Pankreas ve Mide Tümörleri:** Karaciğer rezeksiyonu yapılanlarda 2 yıl yaşayan çok azken, uzun dönem yaşayan olmamıştır.

Özet olarak nonendokrin tümörlerde karaciğer rezeksiyonunun Wilmms ve primer renal tümörler için uygun olduğu söylenebilir. Malign melanom ve meme kanserlerinde iyi risk grubundaki hastalar rezeksiyondan fayda görebilir. Leiomyosarkomlarda karaciğer rezeksiyonu survivalı uzatabilir. Fakat mide, pankreas, servix ve endometrium kanserlerinde rezeksiyon sonrası survival uzamamaktadır.

Bu tümörler için yapılmış karaciğer transplantasyonlarında yüksek oranlarda rekürrens görülmüştür. Bu nedenle karaciğer transplantasyonunun tedavide pek yeri yoktur.

**b- Nöroendokrin Tümörler ( karsinoid tümörler ve pankreas adacık hücre tümörleri ):** Bu tümörler yavaş büyürler ve semptomların başlamasından sonra ortalama survival 8 yıl olarak bildirilmiştir. Nöroendokrin tümörlerin en çok metastaz yaptığı organ karaciğerdir. Tümör kitlesi ve daha önemlisi salgılanan hormonlara bağlı bazı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Yavaş büyüyen nöroendokrin tümörlerde ortalama survival süresi uzun olup, karaciğer metastazları ile birlikte bile uzunca yıllar yaşayabilirler.

#### **Tedavi yöntemleri:**

**1-Cerrahi tedavi:** Kür veya palyasyon için cerrahi tedavi uygulanabilir. Nöroendokrin tümörü olup, küratif cerrahi yapılamayan ve hepatik arter embolizasyonu ile konvansiyonel kemoterapiye cevap veremeyen hastalarda palyasyon amacıyla rezeksiyon yapılması önemlidir. Sadece nöroendokrin tümörlerde palyasyon amacıyla tümör kitlesini küçültmeye yönelik cerrahi girişim (debulging) yapılır. Palyasyon için rezeksiyon yapılan 20 hastanın 12 sinde semptomlar tamamen geçerken, diğerlerinde parsiyel iyileşmeler oldu. Bu hastalarda ortalama 6 ayda (2-12 aylık dönemde) semptomlar tekrar ortaya çıktı. 1 hasta postoperatif dönemde ölürlen, 8 hasta ortalama 44 ay yaşadı ve geriye kalan 11 hasta ortalama 17.7 ay süre ile hala yaşıyordu.

Sonuç olarak metastatik nöroendokrin tümörlerde kür için yapılan cerrahi rezeksiyon survivalı uzatır-

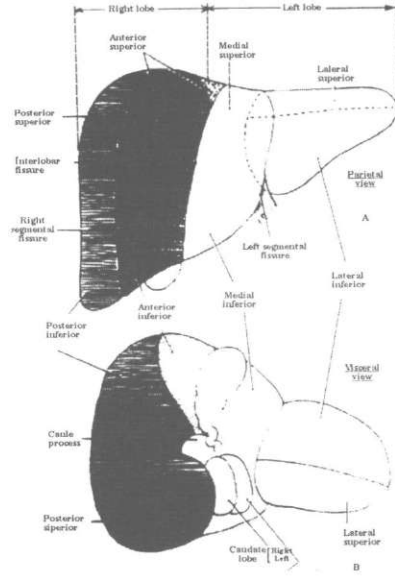
mentlerde superior ve inferior segmentlere bölünmektedir. Sağ lob karaciğerin anteroinferior kenarından geçen bir düzlem ile anterior ve posterior segmentlere bölünmekte ve bunlarda sol lobtaki gibi superior ve inferior segmentlere bölünmektedir. Portal vasküler terminolojiye göre karaciğerin segmentlere ayrılmasını özetlersek: Sol lob; superior sol medial segment, superior sol lateral segment, inferior sol lateral segment, inferior sol medial segment ve sağ lob; inferior sağ anterior segment, inferior sağ posterior segment, superior sağ posterior segment, superior sağ anterior segment olarak ayrılır (Şekil 3, 4).

### Karaciğer rezeksiyon yöntemleri:

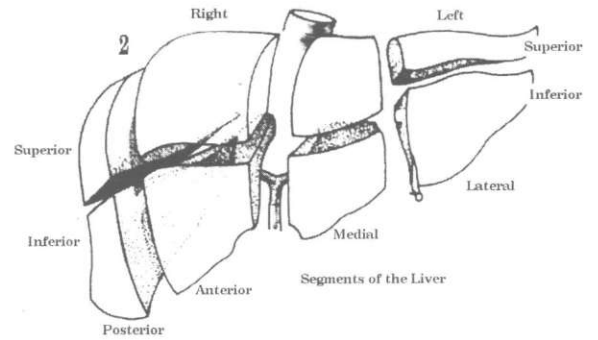
**I- Nonanatomik rezeksiyon:** Wedge rezeksiyon veya lokal eksizyon şeklinde yapılır. Nonanatomik rezeksiyonlar hemostaz problemi nedeniyle pek tercih edilmemesine rağmen, küçük periferik lezyonlar bu yöntemle kolaylıkla çıkarılır. Anatomik rezeksiyona uygun olmayan sağ lob derinliklerindeki ve her iki lob santralindeki lezyonlar özellikle sirozlu hastalarda karaciğer fonksiyonunu korumak amacıyla lokal eksizyon şeklinde çıkarılır. Her iki lobu tutan multiple metastazlarda bazı cerrahlar wedge rezeksiyon ile lezyonları çıkarmayı tavsiye ederler. Dörtten fazla metastatik lezyonların çıkarılması konusunda şüpheli olunması gerekir ve çoğunlukla çıkarılmaması tavsiye edilmektedir.

**II- Anatomik rezeksiyon:** Hepatik vasküler anatomiye uygun olarak bir segment veya lob çıkarılırken, geride kalan karaciğer dokusunun damarlarına ve safra kanallarına zarar verilmez. Sirozsuz hastalarda tümör tedavisi için yapılan geniş lobektomiler bile iyi tolere edilir. Sağlam karaciğer dokusunun %20 si kalandan normal yaşam beklenir. Anatomik rezeksiyon yöntemleri şunlardır (Şekil 5) (4,5,13,38,39,40):

- Parsiyel sol lateral segmentektomi: Sol lob lateral segmentlerin kenarındaki lezyonlarda yapılır.
- Sol lateral segmentektomi: Sol lateral segmentlerin tutulduğu durumlarda yapılır.
- Sol medial segmentektomi: Ana interlober fissur ile sol segmental fissur arasında yer işgal eden lezyonlarda yapılır.
- Sol lobektomi: Sol lobun tutulduğu durumlarda yapılır.
- Genişletilmiş sol lobektomi: Sol lobun büyük bir kısmını tutan ve sağ lob medialine yayılmış tümörlerde yapılır. Ayrıca sağ ve sol lob arasında yerleşmiş orta hat tümörlerinde genişletilmiş sağ ya da sol lobektomi yapılır.

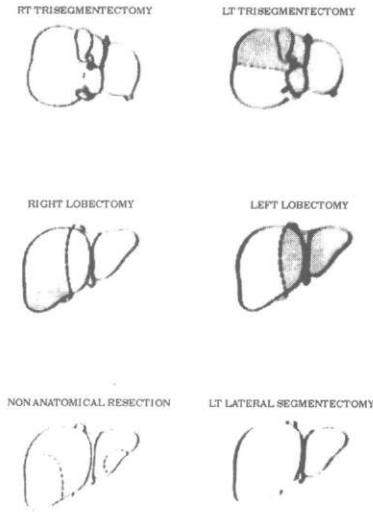


Şekil 3: Portal ven dağılımına göre karaciğerin segmentlere bölünmesi. (George D. Zudema: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, Vol III, Fourth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.)



Şekil 4: Portal ven dağılımına göre karaciğerin segmental anatomisi. (Robert M. Zollinger: Atlas of Surgical Operations, Seventh Edition, McGraw Hill, New York, 1993.)

- Sol trisegmentektomi: Sol lobun büyük bir kısmını tutmuş ve sağ loba atlamış tümörlerde yapılır. Sol lobun tamamı ile sağ lobun anterior segmentini çıkaracak şekilde rezeksiyon yapılır.
- Sağ hepatic segmentektomi: Sağ lobtaki segmentlerden birinin tutulduğu durumlarda yapılır. Ayrıca iki ya da üç segmentin tutulduğu durumlarda segmenter anatomik yapıya uygun şekilde tutulan loblar birlikte çıkarılabilir. İki ya da üç lobun tutulduğu durumlarda lobektomi yapılması daha uygundur.
- Sağ lobektomi: Sağ lobun tutulduğu durumlarda yapılabilir.



Şekil 5: Hepatik rezeksiyon tekniklerinden 6 tanesi. (Surg Clin North Am. 69(2).1989)

- Genişletilmiş sağ lobektomi: Sağ lobun büyük bir kısmını tutan ve sol lob medialine yayılmış tümörlerde yapılır.
- Sağ trisegmentektomi: Genişletilmiş sağ lobektomi falciform ligamentine kadar ilerletilirse sağ trisegmentektomi adını alır.

### HEPATİK ARTER İNFÜZYON POMPASI YERLEŞTİRİLMESİ

Primer karaciğer kanserleri veya kolorektal karaciğer metastazları eğer rezeksiyona uygun değilse hepatic arter infüzyon (HAI) kemoterapisi yapılabilir. Bunun iki avantajı mevcut olup; birincisi tümör dokusu rölatif olarak karaciğer hücrelerinden daha yüksek dozda kemoterapötik ilacı alır (karaciğer tümörleri %80-100 oranında hepatic arterden beslenirken, normal karaciğer dokusu kan ihtiyacının %60 ını portal venden alır), ikincisi verilen kemoterapötik ajanlar karaciğerden ilk geçişten yüksek oranda tutulduğundan kemoterapinin sistemik toksik etkisi daha az görülecektir. Ekstrahepatik metastazı olan hastalarda HAI kemoterapisi önerilmemektedir. Bu nedenle preoperatif ve intraoperatif değerlendirmelerle ekstrahepatik metastaz elimine edilmelidir.

Tüm hastalarda çölyak ve süperior mezenterik arter anatomisi, mide ve / veya duodenumu besleyen aksesuar dalları belirlemek, portal venöz oklüzyonu ekarte etmek amacıyla preoperatif olarak transfemoral anjiyografiler çekilmelidir. Genelde iki tip hepatic arteriyel anomali mevcuttur:

1- Aksesuar damarlar: Sağ ve sol hepatic lobar arterler dışında, çölyak arterden köken alan ve loblardan herhangi birini besleyen ayrı bir arter mevcuttur.

2- Yer değiştirmiş (varyant / aberrant) damarlar: Sağ veya sol hepatic arterin common hepatic arterden köken almayıp, bunun yerine çölyak arterin herhangi bir başka dalından ya da süperior mezenterik arterden köken almasıdır.

Hastaların %50 sinde hepatic arteriyel varyasyonlar olduğundan HAI kemoterapisi için seçilen vakaların preoperatif olarak karaciğer arteriyel kan akımının belirlenmesi gerekir. Preoperatif anjiyografi ile kanülasyon bölgesi ve daha önemlisi bağlanmadığı takdirde yetersiz hepatic perfüzyona yol açacak aksesuar ve aberrant arterler araştırılmalıdır. Kemoterapötik ajanların karaciğerdeki normal dağılımı, varyasyon gösteren damarların uygun cerrahi müdahalesine bağlıdır. Normal vasküler yapı gösteren hastalarda ameliyat sırasında hepatic arter kateterizasyonundan sonra distal antrumdan koledoka kadar mide ve duodenumun süperior kenarı boyunca tüm vasküler yapılar bağlanarak kesilir. Bu işlem ile mide ve duodenuma ilacın istenmeyen perfüzyonu önlenmiş olur. Varyant lobar damarları olanlarda bağlanmadan önce bu damarlar klempe edilip, bu arterle beslenen karaciğer lobunda beslenme bozukluğu ile karşılaşılmazsa ligasyon yapılır. Aksi takdirde varyant arter bağlanmaz ve bu arterin de kanülasyonu gerekir.

Son zamanlarda cilt altına implante edilen bir pompa ve buna bağlı hepatic artere 1-2 cm yakınlıktan gastroduodenal arter içerisine yerleştirilen bir kateter ile uzun dönemli HAI tedavisi yapılması kolaylaşmıştır. Standart hepatic arteriyel anatomisi olanlarda gastroduodenal arter başlangıcından 1.5-2 cm distalden bağlanır. Bağlanma yerinin proksimalinden gastroduodenal artere küçük transvers bir arteriotomi yapılarak kateter ucu buradan hepatic arter bileşkesini geçmeyecek şekilde yerleştirilerek tesbit edilir (Şekil 6) (30).

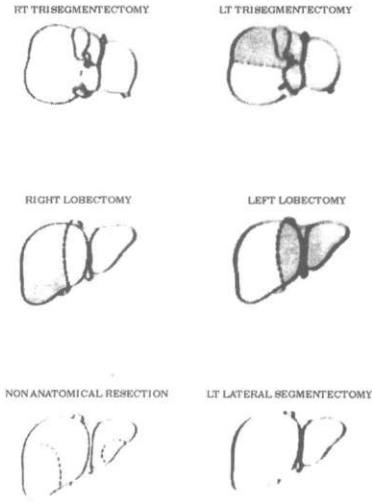
### HEPATİK ARTER LİGASYONU VE EMBOLİZASYONU

Otopsi çalışmalarında karaciğer tümörlerinin %80-100 oranında hepatic arterden beslendiği gösterilmiştir. Ancak çok küçük tümörler ve periferik büyük tümörler aynı zamanda portal ven ile de beslenmektedir. Bu bilgiler karaciğer tümörlerinde iskemik tedavinin kullanılmasına yol açmıştır. Bu tedavi ile tümör dokusunun küçüldüğü ve önceden unrezektabl olan tümörlerin rezektabl hale geldiği gösterilmiştir. Fakat

Temiz, Cüneyt, 113.  
Tezcan, Uğur Kemal, 19.  
Thorwald, Jurgen, 79.  
Tulunay, Melek, 153.  
Tuna, Hakan, 53.  
Turgay, M. Rüçhan, 27, 105.  
Tutar, Ercan, 173.  
Türkyılmaz, Rüçhan, 105.  
Uçanok, Kemalettin, 31.  
Uğurlu, M. Cemil, 1, 67.  
Uysalel, Adnan, 141, 173.

Ünal, Sedat, 109.  
Varolgüneş, Hayrettin, 209.  
Yağcı, Faruk, 159.  
Yalçinkaya Fatih, 109.  
Yasım, Alptekin, 149.  
Yaşa, M. Hadi, 27  
Yavuzer, Sema, 101.  
Yazıcıoğlu, Levent, 31.  
Yenidünya, M. Oğuz, 203.  
Yorgancıoğlu, Rezzan, 101.





Şekil 5: Hepatik rezeksiyon tekniklerinden 6 tanesi. (Surg Clin North Am. 69(2).1989)

- Genişletilmiş sağ lobektomi: Sağ lobun büyük bir kısmını tutan ve sol lob medialine yayılmış tümörlerde yapılır.
- Sağ trisegmentektomi: Genişletilmiş sağ lobektomi falciform ligamentine kadar ilerletilirse sağ trisegmentektomi adını alır.

### HEPATİK ARTER İNFÜZYON POMPASI YERLEŞTİRİLMESİ

Primer karaciğer kanserleri veya kolorektal karaciğer metastazları eğer rezeksiyona uygun değilse hepatic arter infüzyon (HAI) kemoterapisi yapılabilir. Bunun iki avantajı mevcut olup; birincisi tümör dokusu rölatif olarak karaciğer hücrelerinden daha yüksek dozda kemoterapötik ilacı alır (karaciğer tümörleri %80-100 oranında hepatic arterden beslenirken, normal karaciğer dokusu kan ihtiyacının %60 ını portal venden alır), ikincisi verilen kemoterapötik ajanlar karaciğerden ilk geçişten yüksek oranda tutulduğundan kemoterapinin sistemik toksik etkisi daha az görülecektir. Ekstrahepatik metastazı olan hastalarda HAI kemoterapisi önerilmemektedir. Bu nedenle preoperatif ve intraoperatif değerlendirmelerle ekstrahepatik metastaz elimine edilmelidir.

Tüm hastalarda çölyak ve süperior mezenterik arter anatomisi, mide ve / veya duodenumu besleyen aksesuar dalları belirlemek, portal venöz oklüzyonu ekarte etmek amacıyla preoperatif olarak transfemorale anjiyografiler çekilmelidir. Genelde iki tip hepatic arteriyel anomali mevcuttur:

1- Aksesuar damarlar: Sağ ve sol hepatic lobe arterler dışında, çölyak arterden köken alan ve loblardan herhangi birini besleyen ayrı bir arter mevcuttur.

2- Yer değiştirmiş (varyant / aberrant) damarlar: Sağ veya sol hepatic arterin common hepatic arterden köken almayıp, bunun yerine çölyak arterin herhangi bir başka dalından ya da süperior mezenterik arterden köken almasıdır.

Hastaların %50 sinde hepatic arteriyel varyasyonlar olduğundan HAI kemoterapisi için seçilen vakaların preoperatif olarak karaciğer arteriyel kan akımının belirlenmesi gerekir. Preoperatif anjiyografi ile kanülasyon bölgesi ve daha önemlisi bağlanmadığı taktirde yetersiz hepatic perfüzyona yol açacak aksesuar ve aberrant arterler araştırılmalıdır. Kemoterapötik ajanların karaciğerdeki normal dağılımı, varyasyon gösteren damarların uygun cerrahi müdahalesine bağlıdır. Normal vasküler yapı gösteren hastalarda ameliyat sırasında hepatic arter kateterizasyonundan sonra distal antrumdan koledoka kadar mide ve duodenumun süperior kenarı boyunca tüm vasküler yapılar bağlanarak kesilir. Bu işlem ile mide ve duodenuma ilacın istenmeyen perfüzyonu önlenmiş olur. Varyant lobe damarları olanlarda bağlanmadan önce bu damarlar klempe edilip, bu arterle beslenen karaciğer lobunda beslenme bozukluğu ile karşılaşılmazsa ligasyon yapılır. Aksi taktirde varyant arter bağlanmaz ve bu arterin de kanülasyonu gerekir.

Son zamanlarda cilt altına implante edilen bir pompa ve buna bağlı hepatic artere 1-2 cm yakınlıktan gastroduodenal arter içerisine yerleştirilen bir kateter ile uzun dönemli HAI tedavisi yapılması kolaylaşmıştır. Standart hepatic arteriyel anatomisi olanlarda gastroduodenal arter başlangıcından 1.5-2 cm distalden bağlanır. Bağlanma yerinin proksimalinden gastroduodenal artere küçük transvers bir arteriotomi yapılarak kateter ucu buradan hepatic arter bileşkesini geçmeyecek şekilde yerleştirilerek tesbit edilir (Şekil 6) (30).

### HEPATİK ARTER LİGASYONU VE EMBOLİZASYONU

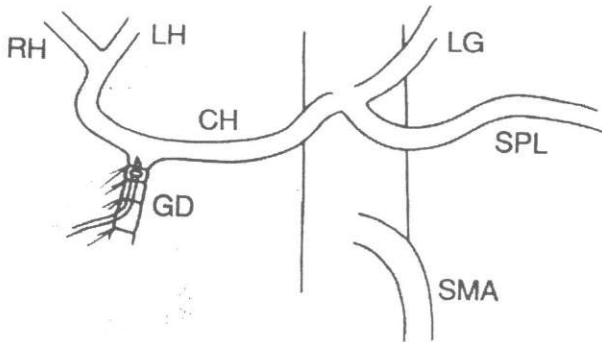
Otopsi çalışmalarında karaciğer tümörlerinin %80-100 oranında hepatic arterden beslendiği gösterilmiştir. Ancak çok küçük tümörler ve periferik büyük tümörler aynı zamanda portal ven ile de beslenmektedir. Bu bilgiler karaciğer tümörlerinde iskemik tedavinin kullanılmasına yol açmıştır. Bu tedavi ile tümör dokusunun küçüldüğü ve önceden unrezektabl olan tümörlerin rezektabl hale geldiği gösterilmiştir. Fakat

uzun dönem klinik çalışmalarda iskemik tedavi sonrası kısa süre içerisinde gelişen arteriyel kollaterallerle tümörün yeniden büyüdüğü gösterilmiştir. Bu sebeple primer ve metastatik karaciğer kanserleri için iskemik tedavinin palyasyon açısından başarılı olmadığı kanısına varılmıştır. Yalnızca karsinoid tümörlerde iskemik tedavi ile küçülen tümörlerin daha geç dönemde büyüme gösterdiği ortaya konmuştur. Karsinoid tümörlerde iskemik tedavi ile hastaların %50 sinde semptomların uzun bir süre ortadan kaybolduğu gösterilmiş olup, günümüzde sadece bu tümörlerin tedavisinde hepatik arter ligasyonu veya embolizasyonu yapılmaktadır.

Son olarak geliştirilen hepatik arter kemoembolizasyon yöntemi primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılmakta ve daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir (36,37).

### PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Büyük merkezlerde karaciğer rezeksiyonunda mortalite oranı %10 un altına düşürülmüştür. Ancak %50 vakada komplikasyon oluşmakta ve bu komplikasyonların giderilmesinde büyük sıkıntılar yaşanmaktadır. Karaciğeri aşmış tümörlerde rezeksiyon kontrendikedir (fonksiyonel endokrin tümörler hariç). Ayrıca tümörün kaval ven, portal ven ve hepatik arteri tuttuğu durumlar da karaciğer rezeksiyonu için relatif olarak kontrendikasyon teşkil eder. Preoperatif olarak lezyonun tabiatı ve oluşturduğu semptomlar, coğrafik yeri, inflow ve outflow damarlarla olan ilişkisi, geride kalacak olan karaciğer dokusu ve hastanın genel durumu değerlendirilmelidir. Karaciğer lezyonunu rezektabilitesi; lezyonun karaciğer hilusuna, inferior vena kavaya



**Şekil 6:** Standart hepatik arter anatomisi ve gastroduodenal arterin distal bağlanması ile kanülasyonu. CH: A. hepatika komunis, RH: Sağ hepatik arter, LH: Sol hepatik arter, SPL: Splenik arter, SMA: Superior mesenterik arter. (John L. Cameron: Current Surgical Therapy, Fifth Edition, Mosby, St Louis, 1995.)

olan yakınlığı ve geride kalan karaciğer dokusunun fonksiyonel kapasitesi ile saptanır.

Büyüyen ve fazla yer işgal eden lezyonlar karaciğerin tutulan kısmında basınç atrofisi ve nekroz geliştirirken, karaciğerin tutulmayan kısımlarında da progresif bir hipertrofi ve hiperplazi görülür. Bu durum postoperatif karaciğer yetmezliği kaygısına kapılmadan büyük lezyonların güvenle rezeksiyonuna olanak verir.

Sirozlu hastalarda majör karaciğer rezeksiyonu halen tartışmalıdır. Bu hastalardaki iki önemli problem; intraoperatif kanama ve postoperatif rejenerasyon yetersizliğinin eşlik ettiği hepatik yetmezliktir. Sirozlu hastalarda güvenle uygulanabilecek karaciğer rezeksiyonunu saptayabilmek için Child sınıflaması, CT ile rezeke edilecek ve geride kalacak parankim miktarının tayini, bromsülfoftalein retansiyonu ve glukoz tolerans testi sonuçları birlikte değerlendirilerek karaciğer parankim fonksiyonu hakkında bilgi edinilmelidir. Böylelikle bu hastalarda yüksek olan intraoperatif mortalite oranı düşürülebilecektir. Çoğunlukla sirozlu hastalarda rezeksiyondan kaçınmak ya da periferik yerleşimli küçük lezyonlara sınırlı rezeksiyon yapmak uygun olacaktır. Batı ülkelerinde sirozlu hastalarda majör karaciğer rezeksiyonu tercih edilmemektedir. Bunun nedenleri arasında; anestezi esnasında ve operasyon sonrası dekompanse olabilecek sınırdaki hepatosellüler fonksiyon olması, skar dokusu nedeniyle karaciğer rejenerasyon kapasitesinin azalması, hepatosellüler karsinomun multifokal orjinli olabilmesi, primer kanser operasyonlarından sonra hayatta kalan sirozlu hastalarda kötü survival oranının görülmesi sayılabilir.

Karaciğer rezeksiyonlarında önemli bir faktör de geride kalan karaciğer dokusunun fonksiyonel durumudur. Sentez fonksiyonlarının hasarı ve hiperbilirubinemi kötü prognostik göstergelerdir. Aşırı alkol kullanımı ve hepatit öyküsü olan hastalarda siroz şüphesi varsa, tümör dışındaki karaciğer parankiminin biyopsisi operabilite hakkında tümörün kendi biyopsisinden çok daha fazla önem teşkil eder. Yeterli karaciğer fonksiyonuna ek olarak hemostatik ve hemodinamik mekanizmalardaki değişiklikleri tolere edebilecek kapasiteye sahip olan hastalarda karaciğer rezeksiyonu yapılabilir. İleri yaş grubu hastalar veya belirgin kalp hastalığı olan hastalarda operasyon riski artacağından rezeksiyon endikasyonu daha sınırlı tutulmalıdır.

Selektif laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak preoperatif olarak karaciğerdeki lezyonun tabiatı saptanabilir. Lezyon inoperabl değilse ve doku biyopsisine mutlak ihtiyaç yoksa perkütan İİAB den kaçınılmalıdır (hepatoma, adenoma ve

hemanjioma biyopsi sırasında ciddi kanamalara yol açabildiği gibi hidatik kistler de etrafa yayılabilir). Histolojik tanı için yapılan İİAB bazı primer ve sekonder malign tümörler için yararlı olabilir. Fakat benign tümörlerin tanısı için çoğu zaman İİAB yetersiz kalmaktadır. Lezyonun tabiatı hakkında şüphe varsa açık biyopsi yapılması uygun olacaktır. Ciddi malnutrisyon olan hastalarda hepatik rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Preoperatif parenteral nutrisyon amacıyla operasyonun ertelenmesinin çok faydalı olduğu ortaya konmuştur. Maligniteye bağlı distal safra yolu obstrüksiyonu gelişen hastalarda sarılığı azaltmak için rutin preoperatif biliyer direnaj yapılmasının fazla bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir. Safra yolu obstrüksiyonuna bağlı sarılıklar rezeksiyon için relatif olarak kontrendikasyon teşkil eder. K vitamini ile düzeltilemeyen uzamış PTZ ciddi karaciğer hasarına işaret eder. Yaşın artmasıyla hepatik rejenerasyon kapasitesi azalmakla birlikte birçok araştırmacı hepatik rezeksiyon için tek başına ileri yaşın kontrendikasyon oluşturmadığını belirtmektedir.

Sadece çocuklarda primer karaciğer kanserleri için yapılan preoperatif adjuvan kemoterapi veya radyoterapinin belirgin faydaları olduğu görülmüştür.

Yeni veriler sekonder kanserleri rezeke ederken sağlam dokudan 1 cm alınmasının önemli olduğunu göstermektedir. Lokalize ve sınırlı kolorektal karaciğer metastazlarına rezeksiyon yapılmalıdır. Ancak diğer organların da tutulduğu durumlarda karaciğer rezeksiyonunun fazla bir yararı gösterilememiştir. Metastatik kanserlerin palyatif rezeksiyonu nöroendokrin tümörler dışında yapılmamalıdır.

Bu bilgiler ışığında rezektabilite; getirici ve götürücü damarlar ile bilier kanallarda hasar yapmadan yaşamı sürdürmek için yeterli karaciğer dokusu bırakarak lezyonu çıkarmak olarak tanımlanabilir (38,40,41,42).

## POSTOPERATİF BAKIM

Hastaların %10-20 sinde görülen intraoperatif kanama nedeniyle yapılan kan transfüzyonları, postoperatif metabolik düzensizliklerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda postoperatif kanama ve karaciğer yetmezliğine bağlı exitus oranı artar. Erken postoperatif dönemde görülen masif ekstrasellüler sıvı sekestrasyonu uygun şekilde karşılanmalıdır (laktatlı ringer solüsyonu, eritrosit süspansiyonu, plazma ve trombosit süspansiyonu). Kanama durumlarında kan transfüzyonu yanı sıra taze donmuş plazma da veril-

melidir. Yetişkinde rezeksiyon sonrasında nadiren görülen hipoglisemi ciddi karaciğer yetmezliğine işaret eder. Fazla transfüzyona bağlı görülen metabolik alkaloz ve hipoglisemi düzeltilmelidir.

Postoperatif dönemde en çok karşılaşılan komplikasyonlar arasında pulmoner komplikasyonlar (plevral effüzyon, lobar ve segmental atelektazi, solunum yetmezliği ve biliyoplevral fistül gibi) yer alır ve bunlar torakoabdominal insizyonlarda daha sık görülmektedir. Solunum yetmezliği olanlarda mekanik ventilasyon gerekebilir.

Sıklıkla görülen diğer postoperatif komplikasyonlar arasında sepsis (kesi yeri enfeksiyonu, pulmoner enfeksiyon veya intraabdominal abseye bağlı), kanama, safra kaçağı ve hepatik yetmezlik sayılabilir. Karaciğer yetmezliği genellikle sirotik hastalarda ve çok kanayanlarda ortaya çıkmaktadır. Masif kan transfüzyonu yapılmış ve hipotansif seyretmiş hastalarda postoperatif dönemde hipotermi, koagülopati, ARDS, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği görülme riski daha fazladır.

Nonsirotik hastalarda postoperatif morbiditenin hemen hemen tüm nedeni teknik problemlere bağlıdır. Hiperbilirubinemi; karaciğer yetmezliği ve safra kanalı yaranmasından ziyade, sıklıkla transfüzyon yapılan hücrelerin hemolizi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kalıcı sarılık (bilirubin 2 mg/dl  $\neq$ ) durumunda safra yolu obstrüksiyonu düşünülmelidir. Rezeksiyondan sonra azalan serum albumin düzeyi postoperatif 5-6. günlerden itibaren stabilize olmaya başlar.

Karaciğer parankim kesisi esnasında duktusların özenle bağlanması ve açık yüzeyin dikkatli inspeksiyonunun yapılması, postoperatif safra kolleksiyonu görülmesi riskini minimuma indirmektedir. Tümör rezeksiyonu sırasında inferior vena kava korunmaya çalışılırken, genellikle sağ lobun üst kısmında bir doku parçası bırakabilir. Kollateral kan akımı bu tür bir karaciğer segmentini canlı tutabilir ve böylece kalıcı bir fistül gelişebilir. Bu durumda rezeksiyon ile kalan dokunun çıkarılması veya tercihen Roux en Y direnaji yapılması gerekebilir. Eğer hiler kontrol yapılmışsa böyle bir problemten kaçınmak için tam veya tama yakın lobektomi yapılmalıdır (38,41,42).

## KARACİĞER CERRAHİSİNDE MORBİDİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Majör karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda %35 civarında morbidite görülmektedir.

**I. Morbidite üzerinde etkisi az olan faktörler:**

- Yaş,
- Metastatik hastalığın primer kaynağı,
- Primer lezyonun Duker sınıflaması (survivali etkiler),
  - Primer lezyon ile birlikte senkron metastatik lezyonun aynı seansta rezeksiyonu,
  - Primer tümörün rezeksiyonu ile karaciğer metastazının ortaya çıkması arasındaki geçen süre,
  - Lezyonun büyüklüğü.

**II. Morbiditeyi etkileyen esas faktörler:**

**1- Karaciğer fonksiyonu:** Morbidite karaciğer fonksiyonu ile direkt orantılıdır. Hepatosellüler kanserli Child B ve C sirotiklerde mortalite, Child A hastalarına kıyasla 5-6 kat daha fazladır. Yüksek mortalite ve aşırı morbidite nedeniyle Child C hastalara cerrahi rezeksiyon yapılmaması uygun olacaktır. Ayrıca yaşlı ve belirgin comorbid hastalığı olan Child B hastalarına da operasyon önerilmemektedir.

**2- Ekstrahepatik tümör kitlesi:** Karaciğerde diffüz veya ekstrahepatik tümör olması nonoperabiliteyi gösterir. Teknik olarak karaciğer rezeksiyonu yapılması ve ek olarak ekstrahepatik tümörün çıkarılması mümkün olsada, bu gişimin survivali artırma etkisi yoktur.

**3- Comorbid durumlar:** Özellikle diabetes mellitus gibi ilave medikal hastalıklar morbid komplikasyonların riskini artırır. Sınırdaki kardiyak fonksiyonu bulunan hastalar için artmış kalp yetmezliği riski vardır. Bozulmuş pulmoner fonksiyonu olanlarda ise atelektazi ve pnömoni görülme riski artar. Operasyona bağlı diafragma hareketleri azalır. Kural olarak major rezeksiyon yapılan her hasta operasyonun ilk gecesi ventilatöre bağlanmalıdır.

**III. Morbiditeyi etkileyen teknik operatif faktörler:**

**1- Anestezi:** Hepatotoksik olmayan anestezi ilaçları kullanılmalıdır.

**2- İntraoperatif USG:** Rezeksiyonun uygunluğunu tam olarak saptamak için yapılması gereken en son işlemdir.

**3- Rezeksiyon şekli:** Anatomik rezeksiyonlarda kanama komplikasyonu, nonanatomik rezeksiyonlara göre daha az görülür.

**4- İntrahepatik disseksiyon:** Hepatik ven trifikasyonu çoğunlukla karaciğer parankimi içinde olduğundan hepatic ven disseksiyonunu karaciğer parankimi içinde, superior vena cava ile hepatic ven bileşkesinden uzakta yapmakta fayda vardır. Vena hepatica ile

vena cava kavşağındaki hasarlara bağlı kanamaları durdurmak kolay olmadığı gibi hepatic ven trifikasyonunu karaciğer dışında tanımlamaya çalışmak zordur. Ayrıca hiler kontrol yaparken ana hepatic kanal bifurkasyon disseksiyonu esnasında olabilecek duktal hasarı önlemek için, sadece rezekte edilecek loba ait duktusu bağlamak uygun olacaktır.

**5- Cross-match kan transfüzyonu:** Preoperatif iki ünite otolog kan elde edilmesi ve cross-match kan transfüzyonundan mümkün olduğunca kaçınılması uygun olacaktır.

**6- Argon beam koagülasyon koteri kullanılması:** Standart elektrokotere göre daha az karaciğer parankim hasarı yapar ve daha iyi hemostaz sağlar.

**7- Hepatik venöz clemp yapılması:** Hepatik venlerden retrograd kanamayı azaltmak için rezeksiyon kenarı içinde clemp kullanılması büyük yarar sağlar. Bu işlem hava embolisini de önler.

**8- Kolanjiografi yapılması:** Geride kalan duktal sistemde hasar veya daralma düşünülüyorsa morbiditeyi önlemek için kolanjiografi yapılması gerekir. Safra kaçakları patent bir duktal sistem mevcudiyetinde kendiliğinden kapanacağından fazla bir önem teşkil etmezler.

**9- Drenaj:** Karaciğer rezeksiyonlarında üç lümenli sump drenajların kullanılmasının enfeksiyonu artırdığı gözlemlenmiştir. Enfeksiyona sebep mikroorganizma intestinal orjinli olduğu gibi hava kaynaklı da olabilir. Bu nedenle drenaj için tek lümenli slastik suction tüplerin kullanılması uygun olacaktır.

**IV. Morbiditeyi etkileyen postoperatif faktörler:**

**1- Analjezi:** Hastalara epidural kateter konulması, postoperatif dönemde narkotik analjezik ihtiyacını azaltır. Böylece kritik dönem olan postoperatif 2-4. günlerde atelektazi ve pnömoninin oluşması önlenir.

**2- Diürez:** Postoperatif erken dönemde yeterli diürez ile optimal kardiyopulmoner fonksiyonlar sağlanabilir. Çünkü operasyon sırasında su retansyonlarına sebep olabilecek sıvı yer değiştirmeleri olur. Bunu önlemek için Furosemid ve Aldacton gibi diüretikler kullanılabilir.

**3- Çeşitli faktörler:**

- Hipoglisemi için %5-10 glikoz solüsyonları intravenöz verilir.
- Stres ülseri için antiasit ve H2 reseptör blokörleri kullanılır.
- Koagülopatiyi önlemek için taze donmuş plazma kullanılır.

- Hepatik yetmezlik durumunda rejenerasyon oluşuncaya kadar destekleyici tedavi yapılır.

#### V. Morbidite analizi:

Genellikle rezeke edilen karaciğer tarafında olan plevral effüzyon subdiafragmatik iritasyonun rezolüsyonu ve sistemik diürezle temizlenir. Rezeke edilen karaciğer bölgesinde oluşan abseler ise genellikle perkütanöz olarak CT veya USG eşliğinde drene edilir. Safra kaçakları çoğunlukla kendiliğinden kapanır. Kardiyak komplikasyonlar ( kalp yetmezliği, enfarktüs ve aritmiler ) medikal olarak tedavi edilir. Koagülopatiyi önlemek için yapılmış medikal rağmen oluşan ciddi kanamalarda genellikle reoperasyon ile hemostaz yapmak gerekebilir. Diğer komplikasyonlarda standart yaklaşımlarla tedavi yapılır (42).

#### Morbidite %

Plevral effüzyon	23
Apse	11
Pnömoni / ARDS	5
Safra kaçağı	5
Kardiyak komplikasyonlar	3
Pulmoner emboli	3
Üriner enfeksiyon	3
Sepsis	1.5
Kanama	1.5
Hepatik yetmezlik	1.5
Renal yetmezlik	1.5
Pnömotoraks ( kontralateral )	1.5
Ateş	1.5
Sellülit	1.5
İntraoperatif safra kanalı yaralanması	1.5

#### KAYNAKLAR

- Francis C. Nichols, Jon A. Van Heerden and Louis H. Weiland: Benign liver tumors. Surg.Clin.North Am., 1989; 69(2): 290-313.
- James A. Edney: Benign Liver Tumors, in the Liver. Current Surgical Therapy, Fifth Edition, Mosby; St Louis, 1995.
- Robert M. Quinlan: Tumors of the Liver. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, Vol. III, Fourth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
- Seymour I. Schwartz: Liver. Principles of Surgery, Vol. II, Sixth Edition, McGraw-Hill, New York, 1994.
- Shunzaburo Iwatsuki and Thomas E. Starzl: Experience with resection of primary hepatic malignancy. Surg Clin North Am 1989; 69(2): 315-70.
- Patricia A. Shiner and Steven T. Brover: Treatment of metastatic cancer to the liver. Seminars in Liver Disease, 1994; 14(2): 169-76.
- Roger L. Jenkins, Lynt B. Johnson and W. David Lewis: Surgical approach to benign liver tumors. Seminars in Liver Disease, 1994; 14(2): 178-89.
- Douglas G. Farmer, Michael H. Rosove and Abraham Shaked: Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. Annals of Surgery, 1994; 219: 236-47.
- Franco Trevisani and Paola E. D'Intino: Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Cancer 1995; 75(9): 2220-32.
- J. Michael Millis and Ronald K. Tompkins: Malign Liver Tumors, in the Liver. Current Surgical Therapy, Fifth Edition, Mosby, St Louis, 1995.
- Myron E. Schwartz: Primary hepatocellular carcinoma: transplant versus resection. Seminars in Liver Disease 1994; 14(2): 135-9.
- James V. Sitzmann and Stanley E. Order: Immunoradiotherapy for primary nonresectable hepatocellular carcinoma. Surg Clin North Am 1989; 69(2): 393-9.
- Jean C. Emond and John F. Renz: Surgical anatomy of the liver and its application to hepatobiliary surgery and transplantation. Seminars in Liver Disease, 1994; 14: 158-69.
- Francesco Stefanini, Paolo Amorati et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patient with hepatocellular carcinoma. Cancer, 1995; 75(10): 2427-34.
- S. Ravikumar and Glenn D. Steele: Hepatic cryosurgery. Surg Clin North Am 1989; 69(2): 433-45.
- Roger L. Jenkins and Ralph B. Fairchild: The role of transplantation in liver disease. Surg Clin North Am, 1989; 69(2): 371-81.
- Milton J. Finegold: Tumors of the liver. Seminars in Liver Disease 1994; 14(3): 270-81.
- H. Blumgart and IS. Benjamin: Liver resection for bile duct cancer. Surg.Clin.North Am., 69(2): 223-237, 1989.
- Jean Nicolas Vauthey and Leslie H. Blumgart: Recent advances in the management of cholangio carcinomas. Seminars in Liver Disease, 1994; 14: 109-113.
- Anthony N. Kalloo. Cholangiocarcinoma in Gallbladder and Biliary Tree. Current Surgical Therapy, Fifth Edition, Mosby, St Louis, 1995.
- Burke, S. Earlam and C. Fordy: Effect of aberrant hepatic arterial anatomy on tumour response to hepatic artery infusion of floxiuridine for colorectal liver metastasis. British Journal of Surgery, 1995; 82: 1098-1100.
- Kenichi Sugihara. Continuous hepatic arterial infusion of 5-FU for unresectable colorectal liver metastases. Surgery, 1995; 117: 624-8.
- Doci L. Gennari and P. Bignami. Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer. British Journal of Surgery, 1995; 82: 377-81.
- Noel N. Williams and John M. Daly: Infusional versus systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer. Surg Clin North Am 1989; 69(2): 401-9.
- Kevin Hughes, Johannes Scheele and Paul H. Sugarbaker: Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. Surg Clin North Am 1989; 69(2):339-59.
- Nicholas C. Saenz, Blake Cady et al. Experience with colorectal carcinoma metastatic to liver. Surg Clin North Am 1989; 69(2): 361-9.

27. Shigeaki Takeda, Keisuke Hisatomi et al. A 10 year survivor with unresectable hepatic metastases from sigmoid colon carcinoma treated with regional chemotherapy. *Surgery Today*, 1995; 25: 440-3.
28. Norihiro Kohara and Fumio Kitaoka. Effective treatment of liver metastases from colon cancer with a combination of gama-interferon and cisplatin chemotherapy: report of a case. *Surgery Today*, 1995; 25: 357-60.
29. Glenn Steele. *Colorectal Cancer Metastatic to the Liver: Resection. Current Surgical Therapy, Fifth Edition*, Mosby, St Louis, 1995.
30. Steven A. Curley and Charles M. Balch: *Colorectal Cancer Metastatic to the Liver: Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. Current Surgical Therapy, Fifth Edition*, Mosby, St Louis, 1995.
31. Soren R. Rafaelsen, Ole Kronborg and Claus Larsen: Intraoperative ultrasonography in detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis.Colon Rectum*, 1995; 38: 355-360.
32. Daniel S. Diaco, Homoyan Hajarizadeh et al. Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate, intra-arterial chemotherapy and hepatic arterial chemoembolization. *The American Journal of Surgery*, 1995;169: 523-8.
33. Steven I. Curtiss, Eytan Mor and Myron E. Schwartz: A rational approach to the use of hepatic transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg*, 1995; 180: 184-7.
34. David P. Jaques, Daniel G. Coit and Ephriam S. Casper: Hepatic metastases from soft tissue sarcoma. *Annals of Surgery* 1995; 221: 392-7.
35. Friedrich W. Winkelbauer, Bruno Niederle and Flavia Pietschmann: Hepatic artery embolotherapy of hepatic metastases from carcinoid tumors. *AJR*, 1995; 165: 233-7.
36. Stig Bengmark and Bengt Deppsson: Status of ischemic therapy for hepatic tumors. *Surg Clin North Am*, 1989; 69(2): 411-8.
37. Melvin E Clouse: Hepatic artery embolization for bleeding and tumors. *Surg Clin North Am* 1989; 69(2): 419-31.
38. Robert M, Zollinger. *Anatomy and Resections of the Liver. Atlas of Surgical Operations, Seventh Edition*, McGraw-Hill, New York, 1993.
39. Andrews S. Klein and Gardner W. Smith: *Diagnostic Operations of the Liver and Techniques of Hepatic Resection. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, Vol. III, Fourth Edition*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
40. James H. Foster: Liver resection techniques. *Surg Clin North Am*, 1989; 69(2): 235-49..
41. Michael D. Stone and Peter N. Benotti: Liver resection: pre-operative and postoperative care. *Surg Clin North Am*, 1989; 69(2): 383-391.
42. Francis E. Rosato: Factors Affecting Morbidity in Liver Surgery. *Current Surgical Therapy, Fifth Edition*, Mosby, St Louis, 1995.