



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNSİDENTAL KARACİĞER METASTAZI SAPTANAN
OLGULARDA ETİYOLOJİK BULGULAR VE SAĞKALIMA ETKİ
EDEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma TERZİOĞLU ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yasir Furkan ÇAĞIN

MALATYA - 2020



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNSİDENTAL KARACİĞER METASTAZI SAPTANAN
OLGULARDA ETİYOLOJİK BULGULAR VE SAĞKALIMA ETKİ
EDEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma TERZİOĞLU ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yasir Furkan ÇAĞIN

MALATYA - 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	III
TEŞEKKÜRLER.....	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Karaciğerin Fizyoanatomisi.....	2
2.3. Karaciğer Metastazlarının Biyolojisi.....	4
2.4. Metastatik Tümörlerin Histopatolojisi	4
2.4.1. Karsinomlar	5
2.4.1.1. Adenokarsinomlar	5
2.4.1.2. SCC	5
2.4.1.3. NET	6
2.4.2. Melanom.....	6
2.4.3. Lenfomalar	6
2.4.4. Sarkomlar	6
2.4.5. İmmünohistokimya.....	7
2.5. Karaciğer Metastazlarında Görüntüleme Modaliteleri.....	8
2.5.1. USG	8
2.5.2. BT	9

2.5.2. MRG	10
2.6. Karaciğer Metastazlarında Klinik ve Laboratuvar	11
2.6.1.Klinik.....	11
2.6.2.Karaciğer Fonksiyon Testleri	12
2.6.3. Tümör Markerları	13
2.6.4.Demir vd. Demir Parametreleri	15
2.7. Karaciğer Metastazlarında Tedavi Seçenekleri	16
3. MATERYAL VE METOD	18
3.1. Hastaların Belirlenmesi ve Veri Toplanması	18
4. BULGULAR	20
5.TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR.....	43

TEŞEKKÜRLER

Değerli fikirlerinden istifade etme şansına eriştiğim, çalışkanlığı, disiplini ve tevazusu ile daima örnek alacağım, ilgisini, emeğini, güleryüzünü ve hoşgörüsünü esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok kıymetli hocam, tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Yasir Furkan ÇAĞIN’a,

Mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum, her türlü desteği, güleryüzü ve anlayışını esirgemeyen, beraber çalışmaktan onur duyduğum, bir mentörde olması gereken tüm vasıfları taşıyan ve bu konuda daima örnek alacağım çok kıymetli hocam ve ilk tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Melih KARINCAOĞLU’na,

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Bu süreçte tanımaktan bahtiyar olduğum, iyi ve kötü günde yanımda olan başta Uzm. Dr. Hülya YÜKSEL ve Uzm. Dr. Elif BİLGİÇ’e, tez hazırlama sürecinde değerli katkılarından dolayı Uzm. Dr. Fatmanur KARAÇORLU, Uzm. Dr. Salih CIRIK ve Uzm. Dr. Mehmet Akif BİLGİÇ olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Son olarak hayat boyu karşılıksız sevgilerini benden esirgemeyen, zor anlarımda hep yanımda olan, her türlü fedakarlığı gösteren, bu günlere gelmemi sağlayan ve üzerimde sonsuz emekleri olan başta çok muhterem anneme, babama ve kardeşlerime,

İlk tanıdığım günden bu yana hayatıma mânâ ve huzur katan, yeri geldiğinde meslek hayatımda da bana rehberlik yapan, ufkumu açan bilge insan, değerli eşim Emrah ŞAHİN’e ve bazen değerli vakitlerinden çaldığım, minik elleri ve ısıltı gözleri ile umut ve neşe kaynaklarım, göz aydınlıklarım, sevgili kızlarım Meryem Betül ve Amine Hümeysra’ya sonsuz teşekkürlerimi sunmaktan büyük mutluluk duyarım.

Dr. Fatma TERZİOĞLU ŞAHİN

NİSAN 2020 / MALATYA

ÖZET

İnsidental Karaciğer Metastazı Saptanan Olgularda Etiyolojik Bulgular ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Giriş: Araştırmamızda insidental karaciğer metastazı saptanan olgularda etiyolojik bulgular ve sağkalıma etki eden faktörler incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda tanı anında karaciğerde metastaz saptanan 216 hasta, retrospektif olarak incelendi. Önceden bilinen primer malignitesi olan ve kronik viral hepatite bağlı karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Bulgular: Hastaların yaşı, cinsiyeti, patolojik tümör boyutu, tümörün primer odağı, tümörün histopatolojik alt tipi, tanı için kullanılan görüntüleme yönteminin çeşidi, tümörün karaciğerde anatomik yerleşimi, endoskopik görüntüleme yönteminin çeşidi, tedavi başlangıcındaki toplam HB, NLO, PLT, albümin, T.BİL, D.BİL, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, AFP, CEA, PSA, CA 19-9, CA-125, CA 15-3 düzeyleri değerlendirildi. Bu parametrelerin hastaların genel sağkalımı üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda albümin, AST, ALP, LDH, GGT, CA 19-9, T.BİL, D.BİL düzeyleri ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Genel sağkalıma etkili iyi prognostik faktörler ; 65 yaş ve altında olmak, tümörün karaciğerde sağ loba lokalize olması, karaciğerde tek lezyon varlığı, en büyük metastatik tümör çapının 3 cm altında olması, kolorektel kanser tanısı alması sayılabilir. Bununla beraber ekstrahepatik metastaz varlığı ile CA-125 düzeyleri arasında korelasyon izlendi.

Sonuçlar: Çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaşı, karaciğerdeki patolojik tümör boyutu, tümörün anatomik lokalizasyonu, tümör sayısı, tümörün primer odağı ile albümin, AST, ALP, LDH, GGT, CA 19-9, T.BİL, D.BİL düzeylerinin belirli cut-off değerleri kullanıldığında hastanın sağkalımını ve prognozunu öngörmeye kullanışlı olabileceği saptandı. Ayrıca ekstrahepatik metastaz varlığını öngörmeye CA-125'in iyi bir belirteç olabileceği saptandı.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, ekstrahepatik, metastaz, bilinmeyen primer, prognoz, karaciğer fonksiyon testleri, tümör belirteçleri

ABSTRACT

Etiological Findings in Cases with Incidental Liver Metastasis and Factors Affecting Survival

Introduction: In this study, the general characteristics of incidental liver metastasis and the factors affecting survival were investigated.

Material and Method: In our study, we retrospectively analyzed 216 patients with metastases in the liver at diagnosis. Patients with previously known primary malignancy and liver failure due to chronic viral hepatitis were excluded from the study.

Results: Age, gender, pathologic tumor size, primary focus of the tumor, histopathological subtype of the tumor, type of imaging method used for diagnosis, anatomical location of the tumor in the liver, type of endoscopic imaging method, total hemoglobin (HB), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet (PLT), albumin, total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma- glutamyl transferase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryogenic antigen (CEA), prostate-specific antigen (PSA), carbohydrate antigens (CA 19-9, CA-125, CA 15-3) levels at the first admission were evaluated. The effects of these parameters on overall survival were investigated.

In the overall survival analysis, a statistically significant relationship was found between albumin, AST, ALP, LDH, GGT, CA 19-9, TBIL, DBIL levels and overall survival. Good prognostic factors for overall survival: the age of 65 and below, right hepatic lobe metastasis, solitary hepatic lesion, maximum tumor diameter is 3 cm below and colorectal tumors. Also, there was a correlation between the presence of extrahepatic metastasis and CA-125 levels.

Conclusion: In the present study, it was determined that the age of the patients at the time of diagnosis, pathological tumor size in the liver, anatomical localization of the tumor, number of tumors, primary focus of the tumor and albumin, AST, ALP, LDH, GGT, CA 19-9, T.BİL, D.BİL levels may be useful in predicting the patient's survival and prognosis when certain cut-off values are used. It was also found that CA-125 may be a good marker that predict the presence of extrahepatic metastasis.

Keywords: Liver, metastasis, extrahepatic, unknown primary, prognosis, liver function tests, tumor markers

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFP	: Alfa-Fetoprotein
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA	: Karbonhidrat Antijeni
CEA	: Karsinoembriyogenik Antijen
CK7	: Sitokeratin 7
CK20	: Sitokeratin 20
D.BİL	: Direkt Bilirubin
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GİST	: Gastrointestinal Stromal Tümör
HB	: Hemoglobin
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HCV	: Hepatit C Virüsü
ICAM	: İntraselüler Adezyon Molekülü
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu

KRK	: Kolorektal Kanser
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCAM	: Nöral Hücre Adezyon Molekülü
NET	: Nöroendokrin Tümörler
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
PBBT	: Pankreato Biliyer Bölge Tümörleri
PBK	: Primeri Bilinmeyen Kanser
PLT	: Platelet
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
RCC	:Renal Hücreli Karsinom
RES	:Retiküloendotelyal Sistem
SCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom
TAKE	: Transarterial Kemoembolizasyon
TARE	: Transarterial Radyoembolizasyon
T.BİL	: Total Bilirubin
USG	: Ultrasonografik Görüntüleme

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1 Tümör Lokalizasyonuna Göre Sağkalımın İncelenmesi	25
Şekil 4.2 Tümör Sayısına Göre Sağkalımın İncelenmesi	26
Şekil 4.3 Tümör Boyutuna Göre Sağkalımın İncelenmesi	27
Şekil 4.4 Yaşa Göre Sağkalımın İncelenmesi	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1 Metastatik Karaciğer Tümörü Olan Hastaların Bazı Özelliklerinin Dağılımları (n=216).....	20
Tablo 4. 2 Metastatik Karaciğer Tümörlerinin Bazı Özelliklerinin Dağılımları..	21
Tablo 4. 3 BT ve USG'nin Metastaz Tespiti İçin Uyum Analizi.....	22
Tablo 4. 4 Karaciğer Metastazlı Hastaların Laboratuvar Değerleri	23
Tablo 4.5 Sağkalım Sürelerinin, Hastaların Bazı Özelliklerine Göre Dağılımı ...	24
Tablo 4.6 Sağkalım Süreleri ile Laboratuvar Değerlerinin Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları	28
Tablo 4.7 Hastaların Mortaliteye Göre Laboratuvar Değerlerinin Kesim Noktaları	28
Tablo 4.8 Tüm Hastalarda Mortalitenin Laboratuvar Değerlerine Göre Dağılımı	32
Tablo 4.9 PBK'lerde Mortalitenin, Laboratuvar Değerlerine Göre Dağılımı	32
Tablo 4.10 KRK'lerde Mortalitenin, Laboratuvar Değerlerine Göre Dağılımı ...	33
Tablo 4.11 PBBT'lerde Mortalitenin, Laboratuvar Değerlerine Göre Dağılımı....	34
Tablo 4.12 Mide Kanseri Hastaların Mortalitenin, Laboratuvar Değerlerine Göre Dağılımı.....	35
Tablo 4.13 Diğer Tanı Grubundaki Hastalarda Mortalitenin, Laboratuvar Değerlerine Göre Dağılımı	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, kendine has fizyolojisi olan hayati bir organdır. Öncelikle kolorektal kanserler (KRK) olmak üzere pankreas, mide, özefagus, ve nöroendokrin tümörler (NET) gibi gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri ile pek çok GİS dışı tümör (meme kanseri, melanom, böbrek kanserleri gibi) için ana metastaz bölgesi olup, metastatik tümörlerin %20-%30'unu oluşturmaktadır (1). Hatta KRK'li olguların %50'sinde postoperatif ya da tanı anında karaciğer metastazı görülmektedir (2). Son çeyrek asırdır her ne kadar cerrahi, kemoterapi ve hedefe yönelik ajanlar konusunda yüz güldürücü gelişmeler olsa da karaciğer metastazlı hastalarda hâlâ prognoz kötü olup 5 yıllık survey ortalama %20-%40 arasında değişmektedir (3,4). Bu iç karartıcı istatistiklerin iyileştirilmesi için karaciğer metastazlarının biyolojisini ve katkıda bulunan prognostik faktörleri daha iyi anlamaya ihtiyacımız vardır.

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız insidental karaciğer metastazı saptanan 216 hastamızda yaş, cinsiyet, tanı, metastatik tümör özellikleri, patolojik alt tür, immünohistokimya, tanı koymada kullanılan görüntüleme modaliteleri, endoskopik incelemeler, bazı laboratuvar parametreleri, ekstrahepatik metastaz varlığı ile genel survey arasındaki ilişkiyi inceleyerek literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Metastatik tümörlerin %25'i yerleşim bölgesi olarak karaciğeri tercih eder (1). Karaciğer metastazları, hepatoselüler karsinomlardan (HCC) daha sıktır. Karaciğer metastazlarının büyük çoğunluğu karsinom kaynaklı olmak üzere lenfomalar, sarkomlar, melanomlar ve germ hücreli tümörler de karaciğere metastaz yapan diğer primer tümör tipleridir (3). Primeri bilinmeyen kanserler (PBK), dünya genelinde yaygın altıncı tümör olup ölümlere neden olan kanserler sıralamasında üçüncüdür (4). PBK, tüm kanserler içerisinde yaklaşık %3-%9'luk bir orana sahip olup (5,6), bunların 1/3'ünü karaciğer metastazları oluşturur ve prognozu kötü seyreder (7). Yalnızca ABD'de PBK tanısı alan 80.000'in üzerinde hasta vardır. Medyan tanı yaşı 60 olup görülme sıklığı kadınlarda ve erkeklerde benzerdir. Otopsi serilerinde, primeri bilinmeyen metastazların sırasıyla akciğer, pankreas, safra yolları ve böbrek kaynaklı olduğu gösterilmiştir (3,8) PBK'lerden izole olarak değerlendirdiğimizde karaciğere metastaz yapan kanserler sıklıkla KRK'ler, akciğer ve meme kanserleridir (9). PBK'li olguların tedavisi hedefe yönelik olmayıp, platin ya da taksan bazlı sitotoksik kemoterapi rejimlerine dayanmaktadır. Ancak bu tedavilere yanıt kötü olup, sağkalım 11 hafta-11 ay arasında değişmektedir. Bu kötü prognoz nedeniyle, PBK'lerin primerini bulmaya yönelik yeni teknikler araştırılmakta olup, bu hastalara hedefe yönelik tedavi açısından umut ışığı olacaktır (10).

2.2. Karaciğerin Fizyolojisi

Karaciğer, zengin kan dolaşımına sahiptir ve lenf nodlarından sonra en sık metastaz gelişen ikinci organdır (3). Başta GİS kanserler olmak üzere metastatik kanserlerin %25'i metastazını karaciğere yapmaktadır (3). Karaciğer metastazı; karaciğerin glikoz metabolizması, protein biyosentezi ve detoksifikasyon gibi mühim hayatî işlevleri nedeniyle sağkalımda önemli bir role sahiptir. Son yıllarda, immünohistokimya ve moleküler biyolojideki yeni gelişmeler, primeri bilinmeyen karaciğer metastazları konusunda yol gösterici olmaktadır.

Metastaz patogenezi, henüz net anlaşılamamakla birlikte oldukça karmaşıktır. Kanser primerinin yayılmasında nasıl ki tümör mikroçevresi, tümör ilişkili stroma,

doğal ve kazanılmış immün yanıtlar ile kök hücrenin rolü varsa benzer şekilde metastatik bölge tutulumunda da aktif rolü vardır (5,11)

Tüm bu bahsedilen patogenetik mekanizmalar, bizi karaciğer metastazı imzasına götürerek, hem tedavi hem de hastalık yönetiminde hekimlere ışık tutacaktır.

Karaciğer, vücuttaki en büyük bez ve deriden sonraki en büyük organ olup, tüm vücut ağırlığının %2'sini (ortalama 1400 gram) oluşturur. Karın boşluğunun sağ üstünde bulunan karaciğerin üst sınırını, diyafram kubbesi; alt sınırı ise kosta kavsi oluşturur. Karaciğerin büyük bir kısmı epigastrik bölgeye komşudur ve sağ hipokondriyak bölgeyi doldurur. Fibröz bir kapsüle sahip olan bu organ, sağ ve sol olmak üzere iki ana loba ayrılır. Bu loblar ise portal triadın dalları ile beslenen ve hepatik venler tarafından drene edilen karaciğer segmentlerinden oluşan sektörlere ayrılır. Karaciğer, hepatik arter ve portal venden kanlanır ve iki farklı kaynaktan kanlanan tek organdır. Hepatik arter, (kanlanmanın %20'sinden sorumlu) oksijenize kan içerirken; portal ven ise sindirim sistemi kılcallarından taşınan besince zengin, deoksijenize kanı (kanlanmanın %80'i) ihtiva eder. Karaciğere bu iki arterden toplamda 1450 ml/dk kan gelirken pankreas gibi çeşitli ekzokrin organlardan salınan hormonlar da bu yolla karaciğere taşınır. Zaten karaciğerin metastatik yayılım için uygun bir organ olmasının altında yatan en önemli sebepler ileride de bahsedileceği üzere; kanlanmasının zengin olması ve humoral faktörler gibi hücre büyümesini sağlayan etmenlerdir. Karaciğer, organizmadaki diğer organ ve sistemlerin fizyolojisinin rutin olarak devamı için gereklidir. GİS ile dolaşım sistemi arasında bir bekçi vazifesi görür; sistemik dolaşıma katılmadan önce detoksifikasyon, ihtiyaç halinde kullanım için besinlerin depolanma ve dönüşümü, plazma proteinlerinin çoğunun biyosentezi, yağ yıkımı için duodenuma safra salgısı başta olmak üzere, beş yüzden fazla metabolik fonksiyonu gerçekleştirir. Karaciğer; biyosentez, metabolizma, klirens ve bağışık yanıttan sorumlu karmaşık bir organdır. Normal fonksiyonunu sürdürebilmesi için çok küçük bir parçası yeterli iken, fonksiyonunu tamamen yitirmesi ise mortaldir. Ayrıca karaciğer, rejenere olabilen bir organdır.

Karaciğerin 2/3' ünü hepatosit ve kolanjiosit olarak adlandırılan parankim hücreleri oluşturur. Bu iki hücre birlikte salgı, detoksifikasyon ve metabolizma faaliyetlerini üstlenir. Non-parankimal hücrelerse üçte birini oluşturmakta olup karaciğere özgü endotel, bağışıklık sistemi hücreleri ve stromal hücrelerdir.

Sistematik olarak bu özelleşmiş hücreler; kanın filtrasyonu, serbest radikallerin uzaklaştırılması ve bağışık yanıtın sorumluyken; lokal olarak da karaciğerin mikrosirkülasyonu, ekstraselüler matriksin kompozisyonunun yanı sıra karaciğerin yenilenmesi ve rejenerasyonunda da rol alır.

2.3. Karaciğer Metastazlarının Biyolojisi

Çeyrek asırdır yürütülmekte olan moleküler biyoloji çalışmaları sayesinde, metastatik tümörlerin konak olarak neden karaciğeri öncelikli olarak tercih ettikleri daha doğru anlaşılmağa başlanmıştır. İlk kez Paget'in tanımladığı "tohum ve toprak" hipotezinde bahsedildiği üzere tümöral hücrelerin sekonder bir odağa yerleşme yetenekleri, tümör hücresi ve hedef organa has mikroçevre arasındaki karşılıklı bütünleyici ilişkiye bağlıdır (12).

Karaciğerin diğer organlardan farklı biyolojisi, karaciğeri metastatik yayılıma uygun hale getirir. Metastatik yayılıma zemin hazırlayan faktörler:

1. Karaciğerin mimari yapısı ve hemodinamik özellikleri: Karaciğere özgü çift, yavaş ve tortuöze mikrosirkülasyon, kan yoluyla taşınan tümöral hücrelerin metastatik yayılımına zemin hazırlar. Daha da ötesi, karaciğer kılcallarını dizayn eden non-parankimal hücreler, dolaşımdaki tümör hücrelerinin bağlanma ve intrahepatik tutulumunu kolaylaştıran çok sayıda yüzey molekülü sunar. Bu karaciğer sinüzoidlerine ait endotelyal hücreler, tümör hücrelerinin bazal membrana doğrudan erişimini sağlayan fenestralara sahiptir (11).

2. Rejenerasyon: Rejenerasyon yeteneği, tümör hücrelerinin büyüme sinyali üretmesi ve hayatta kalması için uygun bir zemin hazırlayabilir (13).

3. Bölgesel immünsüpresyon: Karaciğer, sıkça yabancı maddelere (ilaçlar, toksik maddeler vs.) ve bağırsaklardan gelen enflamatuvar uyaranlara maruz kaldığı için karaciğerin potansiyel hasarını sınırlamak amacıyla lokal immünsüpresyon meydana gelir. Neticede yabancı tümör hücresinin hayatta kalarak büyümesine müsaade eden nispeten toleranslı bir mikroçevre sunar (13).

2.4. Metastatik Tümörlerin Histopatolojisi

Erişkin hastalarda metastatik tümörlerde adenokarsinom hakimiyeti olup bunu skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve NET izler (14). Metastaz yapan diğer alt tipler ise melanomlar, lenfoma ve nadiren sarkomlardır (15).

Doğru patolojik tanı ve tümör primerinin saptanması için klinik, laboratuvar, radyolojik bulgular ve tümör markerları korele bir şekilde değerlendirilmelidir. Karaciğer biyopsisini değerlendirirken patoloğun ilk yapması gereken genel tümör tipini; yani karsinom, lenfoma, melanom ya da sarkom olup olmadığını belirlemektir. Morfoloji genelde tanı koydurucu iken, bazı indifferansiye tümörlerde kesin tanı için bazı yardımcı yöntemlere ihtiyaç duyulur. İndifferansiye tümörlerde en azından sitokeratinler, S100 ve LCA (leukocyte common antigen) bakılması; alt tiplere yapılırken faydalı olacaktır. Karsinomlar sitokeratinleri eksprese ederken, çoğu lenfomada (Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma hariç) LCA ve melanomlarda S100 eksprese edilir.

2.4.1. Karsinomlar

Primeri bilinen/bilinmeyen karaciğer metastazı yapan karsinomların en yaygın alt tipi adenokarsinomlardır (3). Primeri bilinmeyen karaciğer metastazlı hastaların ortalama %70'ini adenokarsinomlar teşkil etmektedir[4]. Bir otopsi serisinde karaciğere en yaygın metastaz yapan primer neoplazmlar sırasıyla akciğer (%25), kolon (%16), pankreas (%11), meme (%10) ve mide kanserleri (%6) olarak rapor edilmiştir(16). Over, endometrium, prostat ve ürotelyal karsinomlar ise her biri %4 veya daha az sıklıkla karaciğer metastazı yapan diğer malignite bölgeleridir (14). Karsinomlar, adenokarsinom, SCC, ürotelyal karsinom, NET, mikst tipler (adenoskuamöz karsinom gibi) ile adrenokortikal karsinom, berrak hücreli karsinom ve HCC gibi spesifik tiplerden oluşur.

2.4.1.1. Adenokarsinomlar

HCC ve metastatik adenokarsinomların ayırıcı tanısı, morfolojik bulgular eşliğinde çok basittir. Adenokarsinomlarda müsin üreten glandüler yapılar ya da tubüler formasyon mevcuttur ve histokimyasal olarak müsin varlığı ile tanı konabilir. Glandüler doku azlığı/yokluğunda müsin pozitif ise zayıf differansiye adenokarsinom tanısı konur. Öte yandan safra pigment varlığı, hepatoselüler differansiyasyon için patognomoniktir. Karsinomların diğer morfolojik alt tipleri; müsinöz karsinom (genelde ovaryan kökenli) ve taşlı yüzük hücreli karsinomdur (sıklıkla gastrik adenokarsinomda).

2.4.1.2. SCC

Karaciğere metastazı oldukça nadir olup birincil odaklar genellikle akciğer, özefagus, baş-boyun, ürogenital ve anorektal tümörlerdir (14). Ancak primeri saptamada immünohistokimyadan ziyade hastanın öyküsü daha önem arzeder (14).

2.4.1.3. NET

NET' lerin prognozu differansiyasyon derecesine göre farklılık göstermekle beraber yavaş büyüyen tümörlerdir. Hastalar, %40-80 oranında metastatik fazda tanı alırlar. Metastazlarını en çok karaciğere (%40-93) ve sırasıyla kemik (%12-20) ve akciğere (%10) yaparlar (17). NET metastazları genellikle uzun süre karaciğer ile sınırlı kalır ve tedavi edilmeyen hastalarda bile %30' luk 5 yıllık sağ kalım sağlar (17).

Karsinoid tümörler gibi low-grade tümörlerde mitotik aktivite düşük, hücreler monomorfik görünümde ve nekroz yok iken küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) gibi high-grade tümörlerde ise mitotik indeks yüksek, nekroz fazladır. Karsinoidlerin %85'i GİS traktı boyunca (100.000 kişi/yıl başına 2 vaka) herhangi bir yerde görülebilir (17). Pankreas endokrin tümörleri de benzer morfolojik özelliklere sahiptir. Standart bakılan panel; sinaptofizin, kromogranin ve nöral hücre adezyon molekülü (NCAM [CD56]) nü içermektedir. PBK'lerde immünohistokimya NET ayırıcı tanısında pek yardımcı olmaz.

2.4.2. Melanom

Karaciğer metastazlarının %2.2'sinden sorumludur (3,16). İnce iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) sitoplazmik melanin pigmenti görülmesiyle karakterize olup amelanotik melanomda gösterilemeyebilir. İmmünohistokimyasal tekniklerle melanomların büyük çoğunluğu tanı almakta olup S100, HMB45 ve MelanA pozitifdir. HMB45, tirozinaz ve MART-1'den oluşan yeni bir antijen kokteyli melanom tanısında oldukça sensitif olup (18), S100 antijeni melanomda özgüllüğünü korumaktadır (19).

2.4.3. Lenfomalar

Karaciğere metastaz yapan en sık lenfoma, large-cell lenfoma olup düzensiz sınırlı büyük lenfositlerin varlığı ile tanı konur (3). Öte yandan morfoloji diğer nadir görülen lenfoma türlerinden (folliküler lenfoma, MALT lenfoma, küçük lenfositik lenfoma) ayrımı için yeterli olmayıp flowsitometri önerilir. Bazen lenfomalar, küçük hücreli karsinomlarla karıştırılsa da lenfomaya özgü (Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma hariç) anti-LCA varlığı ile karsinomlardan ayırıcı tanısı yapılır (20).

2.4.4. Sarkomlar

Karaciğere en sık metastaz yapan sarkomlar, gastrointestinal stromal tümör (GİST) ve leiomyosarkomdur.

GİST'in immünohistokimyasal analizinde C-kit, CD34 ve vimentin pozitif iken aktin ve desmin negatiftir (21). Özellikle C-kit ekspresyonu, GİST için patognomoniktir. Leiomyosarkomlar, karaciğere en sık metastaz yapan sarkomlardır. GİST'e kıyasla daha az vasküler ve büyük oranda pleomorfiktirler. Karakteristik immünofenotip, aktin ve desmin pozitifliği olup bu tümörlerde C-kit ekspresyonu yoktur (21).

2.4.5. İmmünohistokimya

Sitokeratin 7 (CK7) ve sitokeratin 20 (CK20) fenotipi, tümörün primerini belirlemede köşe taşlarından biri olarak yerini almıştır(22). Olası dört patern şöyledir: CK7+/CK20+, CK7+/CK20-, CK7-/CK20+ ve CK7-/CK20-.

CK7/CK20 immünofenotipi, tümörün differansiyasyon derecesi ve morfolojik alt tipine bağlı olup, patolojik yorumu öznel olsa da primer tümörü araştırırken düşük olasılıklı tanıları ekarte ettiği için yine de etkilidir. Adenokarsinomları araştırırken ilk adım; primer karaciğer tümörü mü yoksa metastaz mı olduğunu belirlemektir. Ancak kolanjiokarsinomlarda fenotip birçok karsinomla overlap yapabilir. Kolanjiokarsinomlarda genelde CK7+ olup CK20 ekspresyonu değişkendir (23).

CK7-/CK20+ immünofenotipi, KRK metastazları için oldukça karakteristik olup (24), doğru tanı koymada %78 oranında prediktif değere sahiptir (25).

CK7+/CK20+ fenotipinde olan tümörler; ürotelyal karsinom, metastatik pankreatobiliyer karsinom, müsinöz over karsinomu, müsinöz kolon karsinomu, müsinöz bronkoalveoler karsinomdur (26,27). Bu fenotip benzerliğinden dolayı ürotelyal karsinomların morfolojisi bazen zayıf differansiye adenokarsinomlarla karışabilmektedir.

CK7-/CK20- fenotipi ise %76 olasılıkla prostat karsinomudur ve diğer tümör tiplerinde bu fenotip nadir gözlenir (25).

CK7+/CK20- alt tipi ise pek spesifik bir fenotip olmasa da %84 akciğer ve %88 meme kanserlerinde rastladığımız bir fenotiptir (26).

CK7/CK20 fenotiplendirmesi ile beraber diğer ileri immünohistokimyasal çalışmalar, ayırıcı tanı çemberini daha da daraltmamıza katkı sağlar. TTF-1 (non-müsinöz akciğer adenokarsinomu), östrojen reseptörü (meme, over, endometrium), GCDP15 (meme), WT1 (seröz over tümörleri), PSA ve PAP (prostat), trombomodülin ve üroplakin (ürotelyal karsinom), CA125 (over), CDX2 (KRK, intestinal, pankreas, safra, over ve akciğer adenokarsinomları) sıkça kullandığımız markerlardır (14).

2.5. Karaciğer Metastazlarında Görüntüleme Modaliteleri

Karaciğer metastazları, karaciğerin en sık görülen maligniteleri olup hepatik görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasında da en sık endikasyonu bu lezyonlar teşkil eder (28). Karaciğerdeki kitlenin görüntüleme ile doğru lokalizasyonu ve karakterize edilmesi tedaviye klavuzluk eder. Örneğin, KRK'li hastalarda metastazektominin sağkalıma önemli katkısı varken, eksik rezeksiyonun sağkalım üzerinde bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (29). Bu nedenle multimodal ve olgu temelli görüntüleme, yararlı bir yaklaşım olacaktır. Çünkü karaciğer metastazlarının tespitinde ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin ayrı ayrı avantaj ve dezavantajları vardır.

Lezyonları karakterize ederken kontrastlanması esas alınır. Kontrastlanma; damar sayısı, damar geçirgenliği, tümörün içerdiği hücre sayısı, ekstraselüler aralığın genişliği ve fibröz komponent varlığına göre değişkenlik göstermektedir (28,30). Kistik ya da nekroze lezyonlar hariç karaciğer lezyonları, değişen oranlarda vaskülerite gösterir. Karaciğer parankimi baz alınarak lezyonlar, hipovasküler veya hipervasküler lezyonlar olarak tanımlanır (31).

2.5.1. USG

Karaciğer kitleleri, genellikle insidental olarak USG ile tespit edilmekte olup lezyonlarda solid-kistik ayrımı için yine ilk tercih edilecek yöntemdir. Hem maliyet etkindir hem de X-ışını içermez. Ancak bakan radyoloğun tecrübesine göre sonuçların değişebilir olması en önemli dezavantajıdır. Kilolu ya da nefesini tutamayan kişilerde bu görüntüleme yönteminin sensitivitesi azalmaktadır. Karaciğer yağlanması varsa fokal kitlelerin tespiti zorlaşır.

Hipoekoik metastazlar, %65 oranında en sık görülen grup olup sıklıkla akciğer, KRK, meme, pankreas kanserleri ve lenfomada görülür (32).

Hiperekoik metastazlar; NET, karsinoidler, KRK ve renal tümörlerin metastazlarında görülmekle beraber sıklıkla hipoeikoik halo eşlik eder. İzoekoik ve <1 cm çaptaki metastazlar ise konvansiyonel USG' de genelde gözden kaçmaktadır (32).

Kalsifik metastazlar, GİS ya da overyan müsinöz adenokanserlerde görülür (32). Kistik metastazlar oldukça az görülmekte olup SCC, over, pankreas, KRK'ler ve sarkom metastazlarında görülür (33).

İnfiltratif metastazlar; lenfoma, meme ve akciğer kanserlerinde görülebilir (33).

Hepatik lezyonların incelenmesinde USG, ilk akla gelen radyolojik yöntem olsa da benign-malign ayrımı her zaman yapılamayabilir. Lezyon karakterizasyonunun yapılamadığı durumlarda ileri görüntüleme yöntemi olarak BT veya MRG yapılır. Bununla birlikte ekokontrast ajanlarla yapılan dinamik kontrastlı USG ile lezyon karakterizasyonu yapmak mümkündür. Konvansiyonel (kontrastsız) USG'nin sensitivitesi düşük (%50-75) iken (32), birçok çalışmada kontrastlı USG'nin kontrastlı BT ile benzer sensitivitede olduğu belirtilmiştir (33).

Karaciğerin ekokontrast ajanlarla incelenmesinde iki önemli faz mevcuttur:

- Erken vasküler faz (arteriyel ve portal faz)
- Geç parankimal faz

Bazı ekokontrast ajanlar geç parankimal fazda retiküloendotelial sistem (RES) hücrelerinde tutulurlar (Levovist, Sonazoid vs.). Etkileri yaklaşık olarak 20 dakika sürmektedir. Benign lezyonlar, erken vasküler-geç parankimal kontrast tutulumu gösterirler. Bununla birlikte benign lezyonlarda düşük oranda da olsa geç faz perfüzyon defekti gözlenebilmektedir. Malign lezyonlar sıklıkla erken vasküler kontrastlanma gösterirken geç fazda çoğunlukla kontrast tutulmaz ve kontrast defekti olarak gözlenirler. Ancak malign lezyonlarda düşük oranda geç fazda perfüzyon persistansı izlenebilmektedir. Metastazlarda da geç faz incelemelerinde halo şeklinde kontrastlanma gözlenebilmektedir (34).

2.5.2. BT

BT, tek çekimde karaciğerle birlikte tüm abdomen ve toraksı kapsayabildiği için hem metastaz hem de primer odak araştırılmasında esas görüntüleme yöntemidir.

Maksimum intensite projeksiyon ve üç eksenli volümetrik imajlar segmental yerleşim ve kitle sınırları hakkında bilgi verir (35,36). Vasküler rekonstrüksiyonla hem portal venöz yapılar hem de arteriyel yapılar anjiyografiye lüzum olmayacak şekilde gösterilebilir (37). Karaciğer volümü ve tümör boyutları, gerçek boyutlarına en yakın şekilde hesaplanabilir (38). Yapılan çalışmalarda 2 mm ve 4 mm kesit kalınlıkları, metastaz tespitinde ≥ 5 mm kesit kalınlıklarına göre daha üstün bulunmuştur (39).

Post-kontrast 20-30. saniyede karaciğerin arteriyel faz imajları izlenir. Portal faz imajları ise 60 saniye sonra gözlenir. Geç faz imajlar, 100. saniyede ortaya çıkar.

Hastanın açlık durumu, hidrasyonu, kilosu, kardiyorenal fonksiyonları, kontrast madde yoğunluğu ve enjeksiyon hızı gibi etmenler kontrastlanma süresi üzerine oldukça etkili faktörlerdir (40).

Pankreasın adacık hücreli tümörleri, koryokarsinom, renal hücreli karsinom (RCC), malign melanom, feokromasitoma, karsinoid tümör ve tiroid karsinomunun metastazları; hipervasküler metastazlardır. Bu metastazlar, BT ya da MRG görüntülemelerinde arteriyel fazda yoğun, portal venöz fazda hafif ve geçici bir kontrastlanma gösterir. Geç fazda ise kontrast ajanda wash-out izlenir. Kolon, akciğer, pankreas non-islet cell tümörler ve meme kanserinin metastazları ise hipovasküler metastazlar olup en iyi portal fazda, parankime göre hipointens/hipodens olarak izlenirler (41).

Kalsifiye metastazlar ise müsinöz adenokarsinomlar (kolon, pankreas, mide), pankreas islet cell tümörleri, overin papiller seröz kistadenokarsinomu ve sarkomlardır. Kalsifiye metastazları saptamada en değerli görüntüleme yöntemi BT'dir (39). Kolon ve overyal karsinomlar, malign melanom ve karsinoid tümör en sık kistik metastaz yapan tümörlerdir (39). Bütün bunlara rağmen karaciğer metastazlarının %25'ine BT ile tanı konamayabilir (42).

2.5.2. MRG

MRG'de metastazların sinyal yoğunlukları primer odak, hemoraji varlığı ve nekroz içeriğine göre değişkenlik gösterir. Çoğunluğu T1'de hipointens iken T2'de hiperintendir. Karaciğer sirozu ile takipli bir hastada metastaz çok nadir olup, aksi ispat edilmeye kadar bulunan lezyon HCC olarak kabul edilir (41).

Hepatobiliyer sisteme spesifik kontrast ajanlar, intravenöz yolla 0,1 mL/kg verilir. Ardından ekstraselüler kontrast ajanlarda olduğu gibi 10. ve 20. dakikalarda hepatobiliyer fazda geç dinamik görüntüler alınır. Metastatik tümörler, hepatosit içermediğinden hepatobiliyer fazda genellikle hipointens olarak rapor edilirler (43).

Difüzyon MRG, karaciğer metastazlarının saptanmasında HCC'ye kıyasla daha başarılıdır. Çünkü metastazlar non-sirotik yani tamamen sağlıklı karaciğer zemininde gelişmektedir. Yayımlanan son çalışmalar, hem dinamik kontrastlı hem de difüzyon ağırlıklı imajları barındıran MRG çalışmasının karaciğer metastazlarını saptamada daha başarılı olduğunu göstermektedir (44).

Genel bir kural olarak karaciğerin görüntülenmesi; T1-T2 ağırlıklı görüntüler, difüzyon ağırlıklı görüntüler ve dinamik kontrastlı serileri kapsamalıdır.

T1 ağırlıklı incelemede yüksek sinyal veren kanserler: melanom, kolon, pankreas, over kanserleri ve multipl myelomdur (45).

Dinamik kontrastlı MRG, BT'ye benzer kontrastlanma paterni gösterir. Hipervasküler metastazlar arteryel fazda yüksek sinyal verirken, portal fazda izo/hipointens olarak izlenirler. Hipovasküler metastazlarda ise arteryel fazda halo şeklinde kontrastlanma ve periferik wash-out görülür (45).

2.6. Karaciğer Metastazlarında Klinik ve Laboratuvar

Karaciğerin metastatik karsinomu ile HCC ayrımı, bazen zor olsa da farklı prognoz ve tedavi modalitelerinden dolayı ayırıcı tanı tam anlamıyla yapılmış olmalıdır. Başarılı bir ayırıcı tanının ardından hedefimiz, primer odak araştırılması olmalıdır. Ancak ayrıntılı fizik muayene, kan tetkikleri, endoskopik, radyolojik ve patolojik incelemelere rağmen tanı konulamayan bu tümörler, PBK olarak tanımlanır.

2.6.1.Klinik

Tanı koyarken işe öncelikle ayrıntılı bir anamnez ile başlamak gerekir. Hasta, kansere zemin oluşturan (sigara, alkol, premalign lezyonlar vs.) risk faktörleri ve ailesel kanser öyküsü açısından mutlaka sorgulanmalıdır. KRK'li 453 hasta ile yapılan bir çalışmada karaciğer metastazı olanlarda olmayanlara göre daha fazla alkol tüketimi rapor edilmiştir (46). Anamnezde kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, ciltte sararma, idrar(koyu çay rengi) ve gaita(akolik gaita) rengi mutlaka sorgulanmalıdır. Hastaların çoğunluğu tanı aşamasında asemptomatiktir.

Primer tümörün tespiti ve diğer senkron veya metakron uzak metastazların araştırılması amacıyla tüm hastalara baştan ayağa fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede ciltte ve skleralarda ikter gözlenebilir. Hastalarda hepatik ensefalopati geliştirse bilinç konfüze ya da uykuya meyillidir. Ellerde flapping tremor görülebilir. Batın alt kadrarlarda açıklığı yukarı bakan matite perküte edilmesi, asit varlığını düşündürür. Karaciğer palpasyonla sert, nodüler ve hafifçe büyük olabilir. Primer tümörü tespit edebilmek için özellikle nevüs ve diğer cilt lezyonları varsa ayrıntılı incelenerek not edilmeli, kadın hastalarda meme ve pelvik muayene, erkeklerde prostat muayenesi atlanmamalıdır.

Ayrıca tüm hastalara dikkatli genital, anal ve rektal muayene yapılmalıdır. Anamnez ve fizik muayene bulgularını desteklemek amacıyla kan tahlilleri (tam kan sayımı, serum biyokimya), tam idrar tetkiki, tümör markerları, görüntüleme yöntemleri ve endoskopik incelemeler gerektiği takdirde yapılmalıdır.

Tüm bu ayrıntılı incelemelere rağmen primeri bilinmeyen metastazların ancak %25’inde primer organ tespit edilebilir (6). Postmortem birkaç olguya yapılan otopside, tam bir otopsinin ancak %55-85 oranında primeri tespit ettiği görülmüştür (6). Başka bir çalışmada ise metastatik doku örneklerinden alınan biyopsilerden DNA metilasyon profili çalışılarak primer odak %75 oranında tespit edilebilmiştir (6).

2.6.2.Karaciğer Fonksiyon Testleri

Karaciğer hastalıklarında önemli işlevler yavaş bozulduğu için, laboratuvar bulguları hastalığın ciddiyeti hakkında her zaman bilgi vermeyebilir. Örneğin yağlı bir diyet hepatik fonksiyonlarda azalmaya neden olurken, öte yandan karaciğer travmalarında hepatik fonksiyonlar normal olabilir, çünkü karaciğerin sağlam kalan çok küçük bir kısmı bile normal aktivitesini devam ettirebilir.

Karaciğer fonksiyonlarının tümü aynı anda bozulmayabilir. Her test belli bir bozukluğu açıkladığı için karaciğer fonksiyon testlerinin sadece biriyle yorum yapmak doğru olmayabilir. Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerin birçoğunda albümin sentezi baskılanırken, akut karaciğer hastalıklarında plazma düzeyinde değişme gözlenmeyebilir. Çünkü albüminin plazma yarı ömrü 20 gün olup ancak bu süreden sonra plazma düzeyi düşebilir.

Test öncesi diyet ve açlık süresinin uzunluğu sonuçları etkiler. Karaciğerin önemli işlevlerinden biri de, safra salınımı ve beslenmeye bağlı olarak gösterdiği hepatik aktivitedir. Safra asitlerinin salınımı, besin maddelerine göre değişebilir. Karaciğer, besin yapı taşlarının depolanması, metabolizması ve regülasyonu gibi faaliyetler gösterir. Glikojen, lipid ve bazı proteinler büyük ölçüde karaciğerde depo edilir. Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu hepatik hücrelerde gerçekleşir. Bu yüzden postprandial bakılan testlerde hepatik aktivite, doğru değerlendirilemeyebilir.

Normalde idrarda bilirubin bulunmaz. Ürobilinojen ve ürobilin çok az miktarda idrarda bulunur. Ancak idrar 20 kez sulandırıldığı halde yine ürobilinojen ayracı ile pozitif tepkime gözleniyorsa bu durum patolojik kabul edilmelidir.

Ancak safra yollarının tamamen tıkanması halinde idrarda ürobilinojen ve ürobilin bulunmaz. Tıkanma kısmi ise ürobilinojen atılımı normal ya da bir miktar artmış olabilir.

Meme kanserli karaciğer metastazı olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda albümin ve total bilirubin düzeylerinin sağkalımı tahmin etmede yararı olduğu belirtilmiştir (47,48). Benzer şekilde gama-glutamil transferaz (GGT), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve karbonhidrat antijeni (CA) 15-3 düzeyleri de karaciğer metastazı olan hastalarda karaciğer metastazı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek görülmüştür (47). Kolorektal kanserli hastalarda karaciğer metastazı olan ve olmayan hastaların kıyaslandığı bir çalışmada GGT, ALT, AST, LDH ve karsinoembriyjenik antijen (CEA) düzeyleri karaciğer metastazı olanlarda karaciğer metastazı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (49). Yine aynı çalışmada LDH'nin karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda beklenen yaşam süresini öngörmeye kullanılabileceği de belirtilmiştir (49).

2.6.3. Tümör Markerları

Tümör markerları, değişik doku ya da sıvılardan salınabilen, tümör varlığını gösterebilen belirteçlerdir. CEA, GİS tümörlerinde en sık bakılan belirteçlerden birisidir. CEA, 30 yıl önce fetal bağırsak dokusu ve GİS tümörlerinde gösterilmiştir. Hastaların sistemik dolaşımında tespit edilmesi ile beraber KRK'ler için bir serum tümör markerı olarak kabul edilmiştir.

KRK'lerde CA 19-9 ekspresyonu kullanılsa da CEA kadar duyarlı değildir (49). Çalışmalarda CEA, ALP ve LDH, metastatik KRK'ler üzerinde etkili prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (49,50). Bir tümör markerı olarak CEA, KRK'lerde orta derecede duyarlılığa ve karaciğer metastazı için düşük bir özgüllüğe sahip olduğundan LDH ve GGT ile kombinasyon halinde çalışılması, karaciğer metastazlarının taranması için sensitivite ve spesifiteyi arttırabilir (49). GGT>30 U/L ve CEA>5,0 µg / L veya LDH>180 U/L ve CEA>5,0 µg / L ise hastalarda metastaz araştırılması amacıyla ileri nükleer ya da radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (49).

Mide kanserli olgularda preoperatif CEA değerinin prognostik önemi olduğu ileri sürülse de düşük sensitivitesi nedeniyle klinik kullanımı kısıtlıdır.

Literatürde mide kanseri tanısı alan hastalarda preoperatif serum CEA yüksekliği, hastaların yaklaşık %16-58'inde rapor edilmiştir (51). Mide kanserli olguların bir kısmında da, serumda ve dokuda alfa-fetoprotein (AFP) pozitifliği rapor edilmiştir (51). AFP sentezleyen mide kanserlerinin; hızlı proliferasyon, düşük apoptoz ve zengin vaskülarizasyon yetenekleri; kötü prognoz ve düşük sağkalıma neden olur (52).

HCC'lerde karakteristik kanaliküler paternden dolayı CEA pozitif olsa da AFP, HCC'lere daha spesifiktir. Ancak AFP, HCC'lerin tümünde pozitif olmayabilir (51).

GİS malignitelerinde sıklıkla yükselen bir diğer tümör belirteci CA 19-9 antijenidir. Lewis A kan grubu antijeninin sialik asit ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Bu belirteç, başta pankreas olmak üzere tüm GİS malignitelerinde yüksek olabilir. Her ne kadar benign hastalıklarda yüksekse de, gastrik kanserin preoperatif evreleme ve takibinde sıkça kullanılmaktadır. Bazı deneysel çalışmalarla CEA ve CA 19-9'un interselüler adezyon molekülü (ICAM) gibi hareket ettiği ve bu şekilde metastazlara sebep olabileceği gözlenmiştir (51). Daha da ilginç olanı CEA'nın, sağlıklı insan lenfositinden lenfokin salınımını uyarak kanserli olgularda immünsüpresyona sebep olmasıdır (51). Dong ve ark.nın yaptığı analizde CA19-9, GGT, CEA ve alkol tüketimi KRK'lerde karaciğer metastazı gelişimi ile ilgili bağımsız faktörler olarak tanımlanmıştır (46). Sasaki ve ark.nın KRK'li karaciğer metastazı olan 90 hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada CEA yüksekliği ≥ 65 yaş ile korele iken, CA 19-9 yüksekliğinin tümör primeri (kolon) ile korele olduğu görülmüştür (52). Hepatektomi yapılmamış olması, CA 19-9'un yükselme trendinde olması ve karaciğerde ≥ 4 adet metastatik lezyon varlığı ekstrahepatik metastaz oluşumu için risk faktörleri iken CEA, ekstrahepatik metastazları öngörmede başarısızdır (52).

CA-125, kanser hücrelerinin proliferasyonunu destekleyen, anti-tümöral immün yanıtı frenleyen müsin MUC16'nın bir peptit epitopudur (53). Yüksek CA-125 düzeyleri başta over, endometrium, tuba uterina, akciğer, meme, pankreas ve GİS kanserlerinde gözlenebilirken (54), endometriozis, siroz gibi pekçok benign hadiselerde ve hatta tamamen fizyolojik bir durum olan gebelikte de izlenebilir (55). CA-125 yüksekliği olan postmenapozal, over veya endometrium kanseri olmadığı kesinleşen hastalarda akciğer kanseri olası tanılar arasında birinci sıradadır (56).

Çin'de bir merkezin 2006-2011 yıllarını kapsayan küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK) tanılı 645 hastanın retrospektif verileri ile yaptığı bir çalışmada, CEA düzeyleri tümörün stage ve histolojisi ile korele iken; CA-125 hem grade hem stage ile

korele görülmüştür (57). Yine aynı çalışma, CEA ve CA-125 yüksekliğinin hastalıksız ve genel sağkalım üzerine olumsuz yönde etkili olduğunu, hastalığın agresif ve progresif seyredeceğini göstermiştir (57). Yiğit ve ark.nın 430 akciğer adenokarsinomlu hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada, CA-125 ve CA 19-9 seviyelerinin yaş, adenokarsinom alt tipi, kemik ve plevra metastazı ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır (58). Hatta adenokarsinomda CA-125, CA 19-9'a göre daha prognostik öneme sahip olup beyin metastazlarının tespitinde de öngördürücüdür (58).

HCC'li 427 hasta ile 2009-2015 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada preoperatif CA-125 yüksekliğinin kadın cinsiyet ve maksimum tümör çapı (>5 cm) ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (59). Preoperatif AFP konsantrasyonu ≤ 200 ng/mL olsa dahi CA-125 düzeyinin 30 U/mL üzerinde olması kötü prognoz göstergesidir (59).

Meme kanserli olgularda CA 15-3, CEA'dan daha sensitif olup tümör pozitif lenf nodu sayısı ve lenfovasküler invazyonla yakından ilişkilidir (60). CA 15-3'ün LDH ya da GGT ile kombine edilmesi meme kanserli hastalarda karaciğer metastazını öngörmede oldukça önemlidir (47). CA15.3>26 $\mu\text{g/L}$ ve GGT>32 U/L veya LDH>174 U/L ve CA15.3>26 $\mu\text{g/L}$ olan meme kanserli olgularda karaciğer metastazı taranması amacıyla ileri tetkikler (BT, MRG, PET-CT) yapılmalıdır (47).

Primer tümörün tespiti amacıyla erkeklerde bakılması gereken bir diğer marker; prostat spesifik antijendir (PSA). Prostat kanserinin izole karaciğer metastazı nadirdir ve literatürde toplam 9 vaka bildirilmiş olup genelde diğer organ metastazları ile birlikte görülür (61). Her ne kadar rehber kılavuzlarda görüş birliği olmasa da genç erkeklerde PSA<2,5-3 ng/mL iken, 50 yaş üzerinde ise 4 ng/mL cut-off değer olarak kabul edilmektedir (62).

2.6.4.Demir vd. Demir Parametreleri

Gelişmiş ülkelerde demir eksikliği anemisi, erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda %2-5 oranında görülmektedir. Gastroenteroloji polikliniklerine başvuruların yaygın nedenlerinden olup başvuruların %4-13'ünü oluşturur (63). Reprodüktif dönemdeki kadınlarda en yaygın neden; menstrüel kanamalar iken postmenapozal kadınlar ve yetişkin erkeklerde en sık sebep gastrointestinal yoldan kan kayıplarıdır. Asemptomatik kolon ve mide kanserleri, demir eksikliği anemisi ile prezente olabileceği için tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Kılavuzlarda , erişkinler için hemoglobin değerin erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL olması demir eksikliği anemisi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca serum ferritin düzeyinin <12 µg/dl olması da tanı koydurucudur. Ancak eşlik eden kronik enflamasyon, kanser ya da kronik karaciğer hastalığı olması durumunda düzeyi 12–15 µg/dl arasında olabilir (63).

Kılavuzlara göre, 50 yaş üzerindeki demir eksikliği olan premenopozal kadınlara hem gastroskopi hem de kolonoskopi yapılmalıdır. Elli yaşın altındaki kadınlara; tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi varsa ve alt gastrointestinal sisteme ait yakınmalar tarifliyorsa kolonoskopi yapılmalıdır. Yetişkin erkeklerde ise yaştan bağımsız olarak demir eksikliği anemisi mevcutsa üst-alt gastrointestinal endoskopi birlikte yapılmalıdır (63). Menapoz öncesi kadınlarda gastrointestinal tarama konusunda fikir birliği olmamakla beraber hastanın gastrointestinal yakınmaları var ve tedaviye dirençli demir eksikliği varsa bu yaş grubunda üst GIS patolojileri daha sık görüldüğü için öncelikle gastroskopi yapılmalıdır. Alt gastrointestinal yakınmaları (rektal kanama, dışkılama alışkanlığında değişiklikler vs.) olması halinde kolonoskopi de eklenmelidir (63). Ülkemizde demir eksikliği anemisi konusunda yapılan retrospektif bir çalışmada gastroskopide yaklaşık %4 ve kolonoskopide %9 oranında malignite saptanmıştır (64). Ayrıca başka bir uluslararası araştırmada demir eksikliği anemisi olan hastaların %11.2'si GIS malignitesi tanısı almış ve >50 yaş olmak anlamlı risk faktörü olarak kabul edilmiştir (65).

2.7. Karaciğer Metastazlarında Tedavi Seçenekleri

Karaciğerin primer tümörleri ile kolon ve meme kanserlerinin izole karaciğer metastazlarında cerrahi yöntemler düşünülebilir. Cerrahi kararının verilmesinde, kronik karaciğer hastalığının olması ve karaciğer rezervi önemli kriterlerdir. Bu yüzden karaciğere majör cerrahi planlanıyorsa preoperatif olarak hastalara ayrıntılı bir fonksiyonel değerlendirme yapılmalıdır. Özellikle kronik karaciğer hastalığı zemininde ortaya çıkan HCC'de siroz evresi ve hepatik fonksiyonlara göre tedavi kararı alınır. Önceleri unrezektabl olarak değerlendirilen kronik karaciğer zemininde oluşan primer tümörlerde, karaciğer transplantasyonu artık tedavide bir alternatif olarak yerini almıştır.

Kolon kanseri metastazları gibi hepatik dokunun fonksiyonelliğini koruduğu hastalarda ise cerrahi sonrası rezidü dokunun yeterliliğine göre operasyon planlanmalıdır.

Alt GİS metastazları başta olmak üzere, karaciğer metastazlarında aşamalı hepatektomiler (vena porta ligasyonu ya da embolizasyonunu kapsayan) ya da ALPPS (The associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) prosedürü gibi kademeli ve agresif yaklaşımlar da denenmektedir.

İzole karaciğer metastazı olan, ancak rezeksiyona uygun olmayan vakalarda transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), radyofrekans ablasyon, stereotaktik radyoterapi, transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), kriyocerrahi gibi lokal yöntemler değerlendirilebilir. Bu lokal yöntemlerin HCC’de olduğu gibi izole karaciğer metastazlarında da surveye önemli katkı sağladığı bildirilmiştir (66). Karaciğer dışı metastazların varlığında ise sistemik tedavi ilk seçenek olup; bununla beraber sağkalımda karaciğer tutulumunun belirleyiciliği göz önünde bulundurularak TAKE veya TARE sistemik tedaviye dahil edilebilmektedir. Kemoterapi ve hedefe yönelik monoklonal ilaçlar tek ya da kombinasyon şeklinde, hastalığın histopatolojik ve moleküler özelliklerine göre düzenlenebilmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastaların Belirlenmesi ve Veri Toplanması

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında herhangi bir sebeple abdominal görüntüleme yapılarak karaciğerde rastlantısal tümöral kitle tespit edilen ve karaciğer biyopsisi ile metastatik karaciğer tümörü tanısı teyit edilen 216 olgunun dosyası; retrospektif olarak Helsinki Deklarasyonu kararları, Hasta Hakları Yönetmeliği ve etik kurallara uygun bir şekilde ve Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak (Etik Kurul onay numarası: 2018/20-16) incelenmiştir.

Hastaların tümünden biyopsi öncesi aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Koagülasyon testleri uygun olan hastalarda karaciğer İİAB, USG eşliğinde uygun interkostal aralıktan yarı otomatik karaciğer biyopsi iğneleri kullanılarak yapılmıştır.

Hastalarımızın, hastane bilgisayar dosya sisteminden yaşı, cinsiyeti, histopatolojik tanıları, radyolojik görüntüleme bulguları (USG, BT, MRG), AST, ALT, ALP, GGT, LDH, albumin, D.BİL, T.BİL, demir parametreleri (demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin), tümör markerları (AFP, CEA, PSA, CA 19-9, CA-125, CA 15-3), HB, NLO, PLT düzeyleri, endoskopi ve/veya kolonoskopi bulguları retrospektif olarak tarandı. NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 1- Olguların tanı anında 18 yaşını doldurmuş olması
- 2- 01.01.2010-31.12.2019 tarihleri arasında histopatolojik olarak malignite tanısı almış olmak
- 3- Takiplerinin merkezimizde yapılmış olması

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Önceden bilinen primer malignite varlığı ve metastazın bu primerden kaynaklanması
- 2- Histopatolojik olarak HCC tanısı alan hastalar,
- 3- Önceden bilinen kronik viral hepatit (HBV, HCV) veya kronik karaciğer hastalığı öyküsü olması
- 4- Histopatolojik olarak benign karaciğer tümörü varlığı

Hastaların ölüm veya sağ olma durumu, ulusal Merkezi Nüfus İdare Sistemi (MERNİS) üzerinden kimlik numaraları sorgulanarak öğrenildi. Hastaların ilk poliklinik başvurusunda bakılan laboratuvar parametreleri değerlendirmeye alındı. Genel sürveyi belirlemek için; ilk tanı anından itibaren izlem süreleri baz alındı.

Doksan (%41,6)'ı kadın, 126 (%58,4)'sı erkek olmak üzere toplam 216 hasta araştırmamıza dâhil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, tanı, histopatoloji, mortalite durumuna göre gruplara ayrıldı. Gruplar arasında sağkalımın, tümör belirteçleri (AFP, CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA-125, PSA), hemoglobin, PLT, NLO, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT, ALP, LDH, albümin, T.BİL, D.BİL) ile korelasyonunu belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Yapılan power analizinde %95 güven düzeyinde (α : 0,05) ve %80 güç (β : 0,20) alındığında rastlantısal karaciğer metastazlarının primer odağının saptanabilme oranının 0,815 olabilmesi için en az 109 hastanın araştırmaya alınması gerektiği hesaplandı.

İstatistiksel analizlerde SPSS versiyon 17.0 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sunulurken ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (en küçük değer–en büyük değer) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler, Ki Kare testi ile karşılaştırılmıştır. Ki Kare testinde anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için Bonferroni düzeltmeli post-hoc analizi yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (non-parametrik) sayısal değişkenler iki grup arasında karşılaştırılırken Mann Whitney U testi; ikiden fazla grup arasında karşılaştırılırken Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testinde istatistiksel anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için de Dun-Bonferroni post-hoc testi uygulanmıştır.

Sağkalım süresi ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman Korelasyon analizi yapılmıştır. $0 < |r| \leq 0,2$ çok zayıf, $0,2 < |r| \leq 0,4$ zayıf, $0,4 < |r| \leq 0,6$ orta, $0,6 < |r| \leq 0,8$ yüksek, $0,8 < |r| \leq 1$ çok yüksek şiddette korelasyon olarak kabul edilmiştir. Sağkalım testleri, Kaplan-Meier Analizi ile yapılmıştır. BT ve USG sonuçlarının uyum analizi için Kappa uyumluluk testi kullanılmıştır. Kappa katsayısı $0 \leq |k| < 0,20$ uyumluluk yok, $0,20 \leq |k| < 0,40$ zayıf, $0,4 \leq |k| < 0,60$ orta, $0,6 \leq |k| < 0,80$ çok iyi (yeterli), $0,8 \leq |k| < 1,00$ mükemmel düzeyde uyumluluk olarak değerlendirmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 90 (%41,67)'i kadın, 126 (%58,33)'sı erkek olmak üzere toplam 216 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması $60,4 \pm 37,5$ olup median değeri 53 idi. Hastaların 128'i (%59,26) 65 yaş ve altı, 88'i (%40,74) 65 yaş üzerindeydi. Araştırmamızdaki 216 olgunun 59 (%27,3)'u yaşıyorken, 157 (%72,7) olgu exitus olmuştu. Genel sürvey parametresi olarak, hastaların tanı anından itibaren izlem süreleri baz alındı. Hastaların sağkalım sürelerine baktığımızda %5,6'sında 5 yıl üzeri, %38'inde 1 yıl üzeri, %56,4'ünde ise 1 yılın altında sağkalım saptandı. Genel sağkalım ortalama $17,34 \pm 22,52$ olup median değeri 8 (0,5-157) ay olarak hesaplandı. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Metastatik Karaciğer Tümörü Olan Hastaların Bazı Özelliklerinin Dağılımları (n=216)

		n	%
Cinsiyet	Erkek	126	58,33
	Kadın	90	41,67
Yaş	65 ≤	128	59,26
	65 >	88	40,74
Mortalite	Sağ	59	27,31
	Ölü	157	72,69

Metastatik karaciğer lezyonlarının bazı özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir. Metastatik lezyonları, karaciğer loblarını tutulum yerine göre incelediğimizde 131 (%60,65) hastanın lokalizasyonu bilateral, 62 (%28,7) hastada sağ lob, 23 (%10,65) hastada sol loba yerleşimli idi. Karaciğerdeki metastatik lezyon sayısına göre değerlendirildiğinde 162 (%75) hastada multipl, 54 (%25) hastada tek lezyon rapor edilmişti. Karaciğerdeki en büyük tümör çapına göre bakıldığında 92 (%42,59)'sinde tümör çapı 3 cm'nin altında, 39 (%18,06)'unda 3-5 cm arasında, 85 (%39,35)'inde 5 cm üzerindeydi.

Hastaların primer odaklarına baktığımızda; 31 (%14,3)'i kolon, 28 (%12,96)'i mide, 23 (%10,6)'ü safra ve safra yolları, 19 (%8,8)'u pankreas, 14 (%6,5)'ü akciğer, 10 (%4,6)'u rektum, 8 (%3,7)'i meme, 8 (%3,7)'i lenf bezi, 5 (%2,3)'i over, 5 (%2,3)'i böbrek, 2 (%0,9)'si duodenum, 2 (%0,9)'si bağ doku, 1 (%0,45)'i prostat, 1 (%0,45)'i testis, 1 (%0,45)'i tükrük bezi kaynaklı idi. Hastaları tanılarına göre PBK, PBBT, KRK, mide kanseri ve *Diğer* olarak 5 sınıfa ayırdık.

Hastaların 60 (%27,78)'ı PBK, 42 hasta (%19,44) PBBT, 41 hasta (%18,98) KRK, 28 hasta (%12,96) mide kanseri ve bu tanılar haricindeki 45 (%20,83) hasta ise *Diğer* grubuna alındı.

Çalışmaya dâhil edilen hastaları, histopatolojik alt tiplerine göre sınıflandırdığımızda; 157 (%72,7)'sinde adenokarsinom, 25 (%11,6)'i NET, 13 (%6)'ü malign mezenkimal tümörler, 11 (%5)'i malign epitelyal tümörler, sekiz (%3,7)'i lenfoma, 2 (%1)'si malign melanoma şeklinde idi. Adenokarsinom ve NET dışındakiler *Diğer* grubuna alındı.

Tablo 4.2 Metastatik Karaciğer Tümörlerinin Bazı Özelliklerinin Dağılımları

Parametreler		n	%
Lokalizasyon (n=216)	Bilateral	131	60,65
	Sağ lob	62	28,70
	Sol lob	23	10,65
Tümör sayısı (n=216)	Tek	54	25,00
	Multipl	162	75,00
Tümör boyutu (n=216)	<3 cm	92	42,59
	3-5 cm arası	39	18,06
	>5 cm	85	39,35
Tanı Adı (n=216)	PBK	60	27,78
	KRK	41	18,98
	PBBT	42	19,44
	Mide kanseri	28	12,96
	<i>Diğer</i>	45	20,83
USG (n=126)	Metastaz var	97	23,02
	Metastaz yok	29	76,98
Endoskopi (n=132)	Benign/Normal	98	74,24
	Malign	34	25,76
Kolonoskopi (n=121)	Benign/Normal	86	71,07
	Malign	35	28,93
İzole/Ekstrahepatik metastaz (n=216)	İzole karaciğer metastazı	128	59,26
	Ekstrahepatik metastaz birlikteliği	88	40,74
Patoloji (n=216)	Adenokarsinom	157	72,69
	NET	25	11,57
	<i>Diğer</i>	34	15,74

İlk başvuruda insidental karaciğer metastazı tespit edilenlerde metastaz primerini tespit etmeye yönelik hastaların 132 (%61,1)'sine endoskopi, 121 (%56)'ine kolonoskopi yapılmıştı. Endoskopi yapılan hastaların 98 (%74,2)'inin endoskopisinde normal ya da benign lezyonlar rapor edilmişken; 34 (%25,8)'ünde ise özofagus, mide veya duodenumda malign görünümlü lezyonlar rapor edilmişti. Kolonoskopik inceleme yapılan hastaların 86 (%71)'sının raporu normal iken, 35 (%29)'inde kolon ya da rektumda malign görünümde kitleler rapor edilmişti.

HB<13 olan 83 hastaya endoskopi yapılmış olup 23 (%27,8) hastada endoskopide malign lezyon rapor edilmiştir. Yine HB<13 olan 69 hastaya kolonoskopi yapılmış olup 19 (%26,08) hastada kolonoskopide malign kitle saptanmıştır.

İlk poliklinik başvurusunda; çalışmaya katılan hastaların 207 (%95,8)'sinde tarama amaçlı dinamik kontrastlı BT; 126 (%58,4)'sında konvansiyonel USG; 62 (%28,7) hastada ise dinamik kontrastlı MRG ile görüntüleme yapılmıştı. BT ve MRG ile görüntüleme yapılan hastaların tamamında karaciğerde metastaz tespit edilmişken USG ile tarama yapılan hastaların 97 (%76,98)'sinde metastaz rapor edilmişti. Metastaz tespitinde BT ile USG arasındaki uyum incelenmiş ve anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3 BT ve USG'nin Metastaz Tespiti İçin Uyum Analizi

		BT		κ	p*
		Metastaz var (n)	Metastaz yok (n)		
USG	Metastaz var (n)	95	0	0,069	0,193
	Metastaz yok (n)	27	2		

*Kappa testi p değeri.

Görüntülemeler sonucunda; 128 (%59,26) hastada izole karaciğer metastazı var iken, 88 (%40,74) hastada karaciğer metastazları ile birlikte ekstrahepatik metastazlar da izlenmişti. Sırasıyla; 38 (%17,6) kemik, 35 (%16,2) akciğer, 20 (%8,12) periton, 12 (%5,5) dalak, 10 (%4,6) sürrenal, 7 (%3,2) pankreas ve 31 (%14,3) hastada diğer organ (mide, over, beyin, cilt, kas, böbrek, duodenum, vena kava inferior, perikard, kolon) metastazı rapor edilmişti.

Metastatik karaciğer tümörlü hastaların laboratuvar değerleri Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4 Karaciğer Metastazlı Hastaların Laboratuvar Değerleri

	Ort±SS	Ortanca (min-max)
HB (n=214)	12,32±2,11	12,60 (6,80-17,80)
NLO (n=216)	4,53±3,68	3,47 (0,00-26,76)
PLT (n=216)	306,71±132,38	290,00 (19,00-816,00)
AFP (n=169)	112,50±1106,81	2,50 (0,00-14277,50)
CEA (n=195)	230,25±978,28	4,14 (0,00-9539,45)
CA19-9 (n=195)	3109,65±10930,33	39,62 (0,00-100001,00)
CA15-3 (n=135)	103,42±280,83	22,30 (4,30-2083,00)
CA-125 (n=138)	293,15±825,30	54,00 (0,00-7826,70)
PSA (n=62)	1,90±2,46	0,90 (0,10-14,03)
Albümin (n=215)	3,12±,62	3,20 (1,20-4,50)
T.BİL (n=215)	2,07±4,25	0,71 (0,20-34,24)
D.BİL (n=215)	1,29±3,10	0,30 (0,10-27,26)
AST (n=216)	63,58±96,55	32,00 (8,00-836,00)
ALT (n=216)	55,78±89,39	26,00 (6,00-826,00)
ALP (n=216)	242,27±210,77	166,00 (0,00-1372,00)
LDH (n=215)	534,70±711,34	314,00 (125,00-6102,00)
GGT (n=216)	258,82±350,85	126,00 (0,00-2459,00)

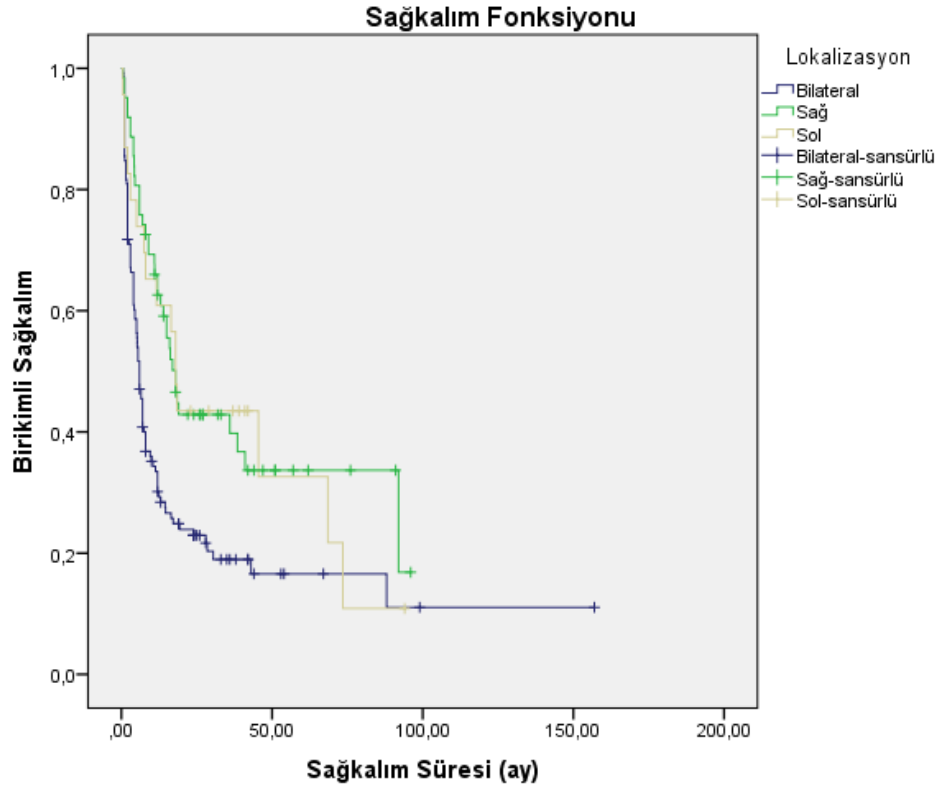
Hastaların ve metastatik tümörlerin birtakım özelliklerinin sağkalım süreleri üzerine dağılımı incelenmiş olup Tablo 4.5'te verilmiştir. Yaşı 65 ve altında olanlarda 65 yaş üzerinde olanlara göre; sağ veya sol lokalizasyonlu tümörlerde bilateral tümörlere göre; tek tümörlerde multipl tümörlere göre; tümör boyutu 3 cm altında olanlarda 5 cm üstünde olanlara göre; USG'de metastaz olmayanlarda olanlara göre; kolonoskopide malign kitle olanlarda benign/normal olanlara göre sağkalım süresi istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır. Ölen hastaların sağkalım süresi medianı 5,50 (0,50-92,00) ay iken yaşayanlarda 29,00 (2,00-157,00) ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 Sağkalım Sürelerinin, Hastaların Bazı Özelliklerine Göre Dağılımı

		Sağkalım süresi (ay) Ortanca(min-max)	P
Cinsiyet	Erkek	7,50 (0,50-99,00)	0,225*
	Kadın	10,50 (0,75-157,00)	
Yaş	65 ve altı	12,00 (0,50-157,00)	0,005*
	65 üzeri	6,00 (0,50-99,00)	
Lokalizasyon	Bilateral	6,00 (0,50-157,00) ^{a,b}	<0,001**
	Sağ lob	15,50 (0,50-96,00) ^a	
	Sol lob	18,00 (0,50-94,00) ^b	
Tümör sayısı	Tek	14,50 (0,50-96,00)	0,001*
	Multiple	6,75 (0,50-157,00)	
Tümör boyutu	<3 cm	14,00 (0,50-99,00) ^a	0,005**
	3-5 cm arası	6,00 (1,00-96,00)	
	>5 cm	6,50 (1,00-157,00) ^a	
Tanı Adı	PBK	6,75 (0,50-157,00)	0,074**
	KRK	18,00 (0,50-99,00)	
	PBBT	8,25 (1,00-57,00)	
	Mide Kanseri	15,25 (1,00-96,00)	
	<i>Diğer</i>	7,00 (0,75-68,50)	
USG	Metastaz var	5,50 (0,50-88,00)	0,011*
	Metastaz yok	12,00 (0,50-99,00)	
Endoskopi	Benign/Normal	6,00 (0,50-99,00)	0,056*
	Malign	13,50 (1,00-96,00)	
Kolonoskopi	Benign/Normal	6,25 (0,50-92,00)	0,012*
	Malign	19,00 (1,00-99,00)	
İzole/ekstra-hepatik metastaz	İzole karaciğer metastazı	8,50 (0,50-99,00)	0,401*
	Ekstrahepatik metastaz varlığı	7,00 (0,50-157,00)	
Patoloji	Adenokarsinom	8,00 (0,50-157,00)	0,066**
	NET	5,00 (0,50-88,00)	
	<i>Diğer</i>	12,00 (0,75-94,00)	
Mortalite	Sağ	29,00 (2,00-157,00)	<0,001*
	Ölü	5,50 (0,50-92,00)	

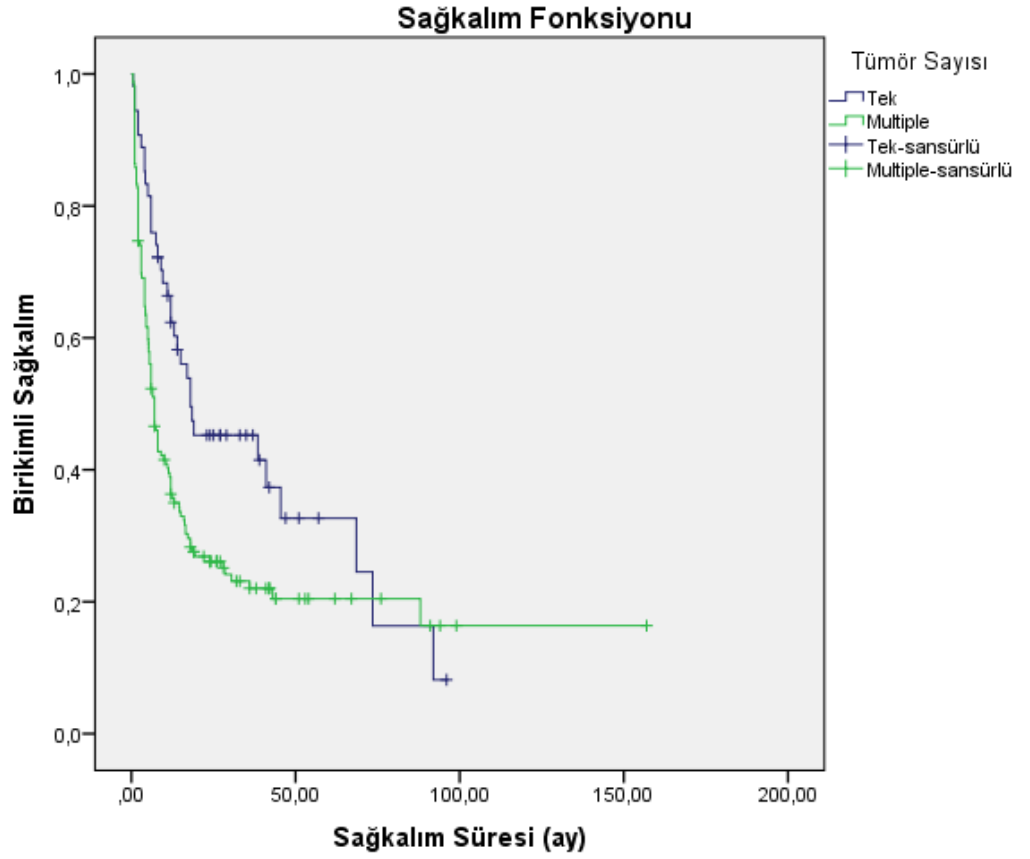
*Mann Whitney U testi p değeri, ** Kruskal Wallis testi p değeri. ^{a,b} Dunn-Bonferroni post-hoc testine göre farklılığın kaynaklandığı grupları göstermektedir. Aynı harf bulunan 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardır.

Karaciğerdeki metastatik tümör lokalizasyonu bilateral olan hastaların %65,61'i, sağ taraf olanların %24,20'si, sol taraf olanların %10,19'u ölmüştür. Tümör lokalizasyonu bilateral olan hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %85 ve %56, sağ taraf olan hastaların %95 ve %80, sol taraf olanların %87 ve %73'tür. Sağ tarafa lokalize tümörlerde, bilateral yerleşimli olanlara göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). (Şekil 4.1)



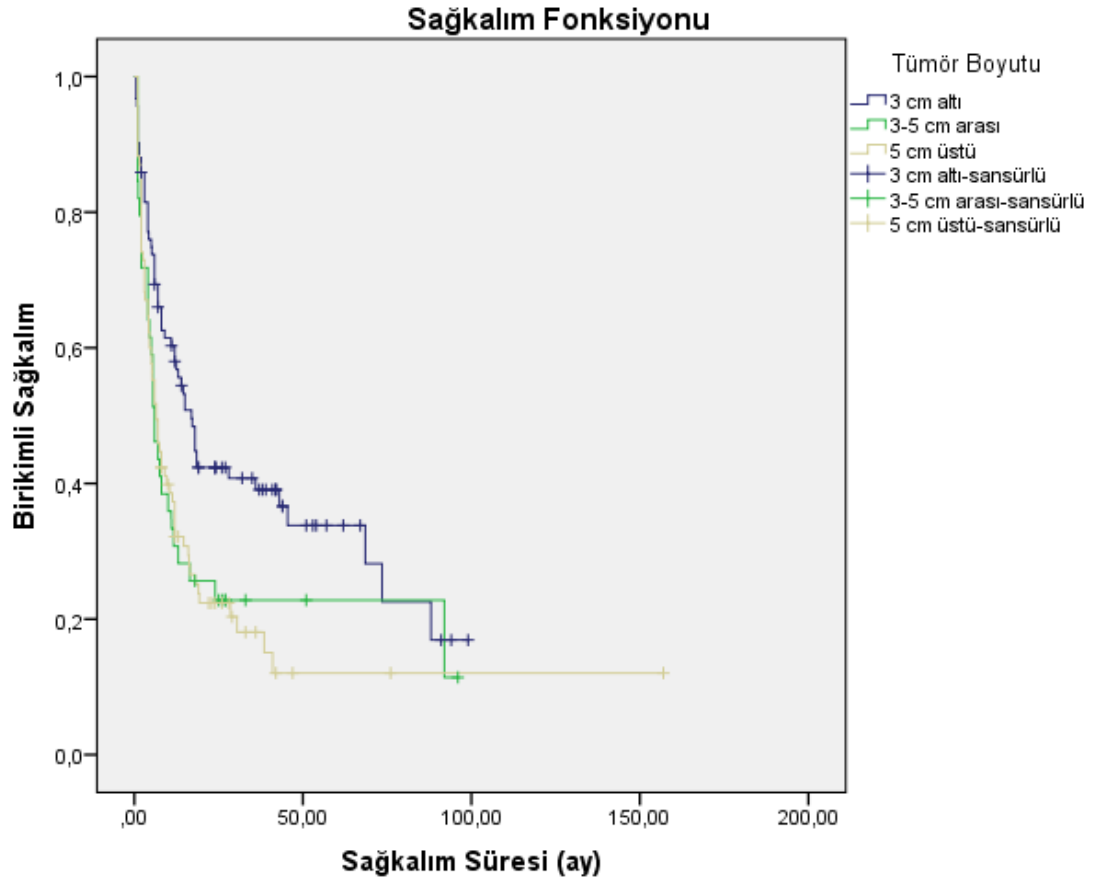
Şekil 4.1 Tümör Lokalizasyonuna Göre Sağkalımın İncelenmesi

Karaciğerde tek metastatik lezyonu olan hastaların %21,66'sı, multipl karaciğer metastazları olanların %78,34'ü ölmüştür. Tek tümörü olan hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %94 ve %81 iken, multipl tümörü olanların %86 ve %59'dur. Tümör sayısına göre sağkalım açısından tek tümörü olan grup lehine, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,01$). (Şekil 4.2)



Şekil 4.2 Tümör Sayısına Göre Sağkalımın İncelenmesi

Karaciğerdeki metastatik tümör boyutu 3 cm altı olan hastaların %36,94'ü, 3-5 cm arasında olanların %19,75'i, 5 cm üzeri olanların %43,31'i ölmüştür. Tümör boyutu 3 cm altı olanların 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %90 ve %74 iken, 3-5 cm arasında olanların %84 ve %59, 5 cm üzeri olanların %88 ve %57'dir. Tümör boyutuna göre sağkalım açısından 3 cm altı olan grup lehine, 5 cm üzeri olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,01$). (Şekil 4.3)



Şekil 4.3 Tümör Boyutuna Göre Sağkalımın İncelenmesi

Hastaların laboratuvar değerleri ile sağkalım süreleri arasında korelasyon analizi yapılmış olup Tablo 4.6'da verilmiştir. Sağkalım süresi ile albümin düzeyi arasında pozitif yönlü, zayıf şiddette, anlamlı bir ilişki mevcuttur. Albümin düzeyi artarken, sağkalım süresi artmakta; albümin düzeyi azalırken, sağkalım süresi de azalmaktadır ($r=0,353$, $p<0,001$). Sağkalım süresi ile AST ($r=-0,219$), ALP ($r=-0,282$), LDH ($r=-0,218$) ve GGT ($r=-0,262$), değerleri arasında negatif yönlü, zayıf şiddette, anlamlı bir ilişki mevcuttur.

CA19-9 ($r=-0,161$), T.BİL ($r=-0,165$) ve D.BİL ($r=-0,159$) değerleri arasında negatif yönlü, çok zayıf şiddette, anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6 Sağkalım Süreleri ile Laboratuvar Değerlerinin Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

	Sağkalım süresi (ay)	p*
HB	0,081	0,238
NLO	-0,065	0,340
PLT	-0,069	0,314
AFP	-0,034	0,662
CEA	-0,113	0,117
CA19-9	-0,161	0,025
CA15-3	-0,154	0,074
CA-125	-0,166	0,052
PSA	0,154	0,233
Albümin	0,353	<0,001
T.BİL	-0,165	0,015
D.BİL	-0,159	0,019
AST	-0,219	0,001
ALT	-0,132	0,052
ALP	-0,282	<0,001
LDH	-0,218	0,001
GGT	-0,262	<0,001

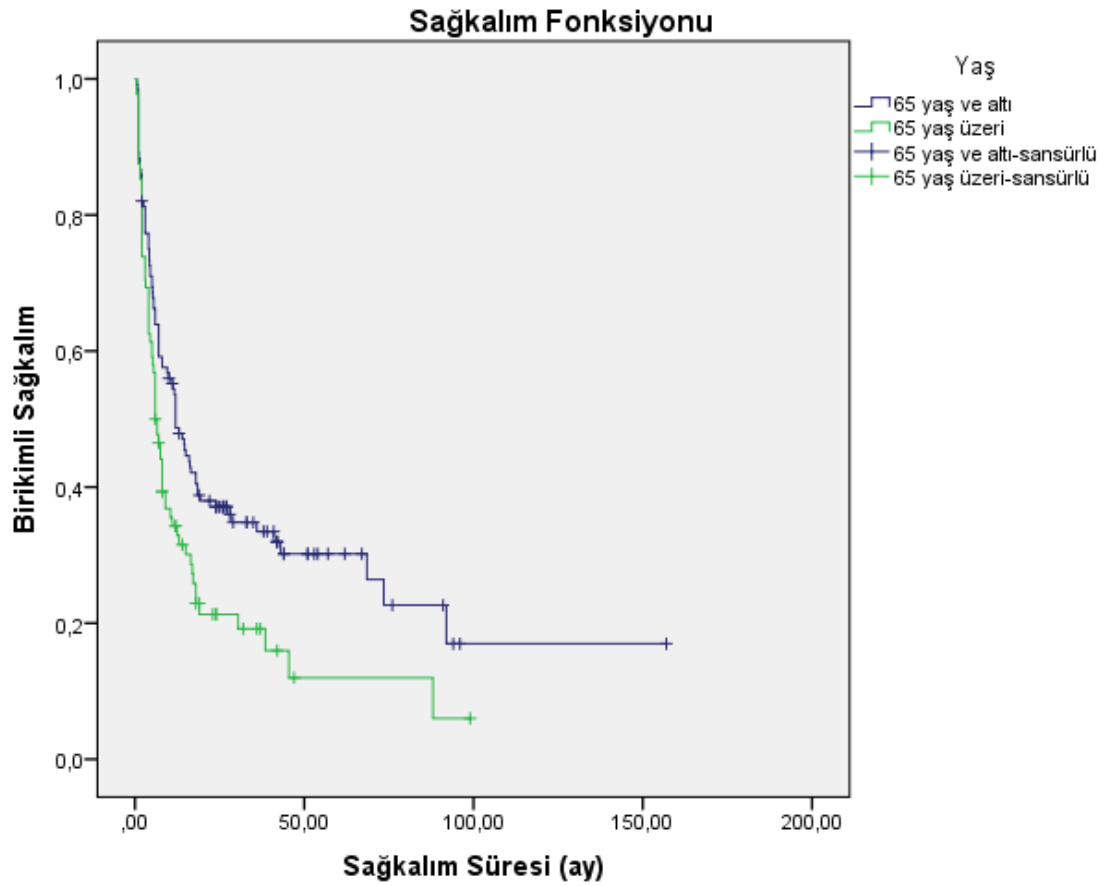
Mortalite için biyokimya laboratuvar değerlerinin kesim noktaları ROC analizi ile tespit edilmiş ve anlamlı sonuç bulunan değerler için hesaplanan sensitivite ve spesifite oranları Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7 Hastaların Mortaliteye Göre Laboratuvar Değerlerinin Kesim Noktaları

	Eğri Altında Kalan Alan	Standart Hata	p	%95 Güven aralığı		Kesim Noktası	Sensitivite	Spesifite
				Alt sınır	Üst sınır			
HB	0,474	0,043	0,564	0,390	0,559	-	-	-
NLO	0,654	0,042	0,001	0,571	0,736	4,43	%43,3	%83,10
PLT	0,500	0,042	0,993	0,417	0,582	-	-	-
AFP	0,627	0,047	0,011	0,535	0,719	1,87	%73,8	%53,2
CEA	0,702	0,041	<0,001	0,622	0,783	3,75	%63,5	%69,0
CA19-9	0,696	0,038	<0,001	0,623	0,770	166,73	%43,1	%93,1
CA15-3	0,637	0,051	0,013	0,537	0,736	29,65	%50,0	%82,1
CA-125	0,711	0,050	<0,001	0,613	0,809	19,7	%79,6	%60,0
PSA	0,382	0,079	0,162	0,227	0,536	-	-	-
Albümin	0,274	0,038	<0,001	0,199	0,349	3,35	%67,9	%64,4
T.BİL	0,645	0,042	0,001	0,563	0,727	0,52	%75,0	%49,2
D.BİL	0,649	0,041	0,001	0,570	0,729	0,33	%55,1	%69,5
AST	0,712	0,039	<0,001	0,635	0,788	25,5	%69,4	%67,8
ALT	0,648	0,042	0,001	0,566	0,730	27,5	%56,1	%74,6
ALP	0,733	0,042	<0,001	0,651	0,815	99,5	%83,4	%55,9
LDH	0,716	0,040	<0,001	0,638	0,795	243,5	%80,1	%61,0
GGT	0,721	0,040	<0,001	0,643	0,800	89,0	%66,2	%72,9

Hastaların ve metastatik karaciğer lezyonlarının birtakım özelliklerinin ve laboratuvar değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımını incelediğimizde PSA median değeri, 65 yaş üzeri erkek hastalarda 1,38 (0,16-14,03) olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0,017$). Yine 65 yaş üzeri hastalarda albüminin median değeri 3,0 (1,4-4,0) olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,001$).

65 yaş ve altı hastaların sağkalım süreleri medianı 12,00 (0,50-157,00) ay iken, 65 yaş altı hastaların 6,00 (0,50-99,00) aydır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$). 65 yaş ve altı hastaların %55,41'i ölmüşken, 65 yaş üzeri hastaların %44,59'u ölmüştür. 65 yaş ve altı hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %89 ve %69 iken, 65 yaş üzeri hastaların %87 ve %59'dur. Yaşa göre sağkalım açısından 65 yaş ve altı olan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,01$). (Şekil 4.4)



Şekil 4.4 Yaşa Göre Sağkalımın İncelenmesi

Cinsiyete göre tüm parametreleri karşılaştırdığımızda; endoskopide malign kitle bulunma yüzdesi erkeklerde (%32,53) kadınlara (%14,29) göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,021$). İzole karaciğer metastazı oranı erkeklerde %65,08 olup kadınlara göre (%51,11) anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,039$). Erkeklerde NLO median değeri 3,95 (0,2-26,76) olup kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi ($p<0,001$). Erkeklerde CEA median değeri 4,72 (0,0-7686,10) ng/mL olup kadınlara kıyasla bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,037$). Erkeklerde albümin median değeri 3,05 (1,2-4,2) g/dL olup kadınlara göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,022$). Cinsiyete göre diğer laboratuvar değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Erkeklerin %61,15'i ölmüşken, kadınların %38,85'i ölmüştür. Erkeklerin 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %84 ve %59 iken, kadınların %93 ve %73'tür. Cinsiyete göre sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastalar tanılarına göre PBK, PBBT, KRK, mide kanseri ve *Diğer* olarak 5 sınıfa ayrıldı. PBK'lerin %55'inde karaciğerdeki metastatik tümör boyutu 5 cm üzerinde iken mide kanserli olguların %14,29'u 5 cm üzerinde idi ve PBK'lerde 5 cm üzeri karaciğer metastazı görülme yüzdesi anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). Mide kanserlerinin %10,71'inin endoskopisi benign ya da normal olarak rapor edilmiştir ve bu değer diğer kanser alt tiplerinin endoskopilerinin benign gelme oranından daha az olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). KRK'lerin %10,26'sında kolonoskopi benign ya da normal olarak rapor edilmişken bu oran diğer kanser türlerinde kolonoskopi sonucunun benign gelme olasılığından daha azdır ve istatistiksel olarak bu oran anlamlıdır ($p<0,001$). KRK'lerde %75,61 ve PBBT'lerde %73,81 oranında izole karaciğer metastazı görülmekte olup, *Diğer* grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,01$). *Diğer* grubundaki hastalarda hepatik ve ekstrahepatik metastaz görülme oranı %62,22 olup, KRK'lerde %24,39 ve PBBT'lerde %26,19 idi. Benzer şekilde olarak adenokarsinom görülme sıklığı hem GİS (kolorektal ve mide) hem de PBBT'lerde diğer gruplara göre oldukça anlamlı olarak yüksek izlendi ($p<0,001$).

Tanıları esas alarak laboratuvar parametrelerini kıyasladığımızda PLT değeri KRK'lerde PBK'lere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,036$). KRK'lerde CA 15-3 düzeyi ($p=0,002$), AST ($p=0,018$), ALP ($p=0,001$) değerleri PBBT ve PBK'lere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük izlendi. PBBT'lerde T.BİL ve D.BİL düzeyleri tüm gruplardan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$).

ALT ($p=0.002$) ve GGT ($p<0.001$) düzeyleri PBBT'lerde GİS tümörlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Hastaların tanılarına göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

NET'lerde KRK ve PBBT tanı yüzdeleri, adenokarsinomlardan daha düşük oranda olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). NET'lerde izole karaciğer metastazı görülme oranı adenokarsinomlardan düşüktür ($p=0.018$). NET'lerde HB, LDH ve GGT değerleri *Diğerleri* grubuna göre daha yüksektir ($p<0.05$). *Diğerleri* grubundaki hastaların CEA ($p<0,001$), ALT ($p<0,01$) ve ALP ($p<0,05$) değerleri adenokarsinom ve NET'lere göre daha düşüktür. CA15-3 düzeyi, adenokarsinom olan hastalarda NET olan hastalara göre daha yüksektir ($p<0,05$). CA19-9 ($p<0,001$), T.BİL ($p<0,05$), D.BİL ($p<0,05$) ve AST ($p<0,05$) değerleri adenokarsinom olan hastalarda *Diğerleri* grubuna göre daha yüksektir. Histopatolojik tanılarına göre hastaların sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

İzole karaciğer metastazı olanlarda erkeklerin yüzdesi (%64.06), çoklu organ metastazları olanlara (%50) göre daha yüksektir ($p=0.039$). İzole karaciğer metastazı olan hastalarda, PBBT (%24.22) ve KRK'lerin (%24.22) görülme yüzdesi; çoklu organ metastazları olanlara göre daha yüksektir ($p=0.001$). İzole karaciğer metastazı olanlarda adenokarsinom görülme yüzdesi (%78.91), çoklu organ metastazları olan olgulara göre daha yüksektir ($p=0.018$). Çoklu organ metastazları olan hastalarda CA-125 median değeri 90.10 (3.4-7826.7) olup izole karaciğer metastazları olanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.029$). İzole karaciğer metastazı ya da çoklu organ metastazları olan hastaların sağkalım süreleri arasında da anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Ölen hastalarda tümörlerin karaciğerde bilateral görülme yüzdesi (%65,61), yaşayanlardan (%47,46) anlamlı olarak fazladır ($p<0,05$). Yaşayanlarda karaciğerdeki en büyük tümör çapının 3 cm altında olma yüzdesi (%57,63), ölenlere (%36,94) göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Ölenlerde USG'de karaciğerde metastaz saptanma yüzdesi (%80,58), yaşayanlara göre (%60,87) daha yüksektir ($p<0,05$). Ölenlerde kolonoskopide malign kitle görülme yüzdesi (%21,59) yaşayanlara göre (%48,48) daha düşüktür ($p<0,01$). Ölen hastalarda NLO, AFP, CEA, CA19-9, CA15-3, CA-125, T.BİL, D.BİL, AST, ALT, ALP, LDH, GGT değerleri daha yüksek iken albümin değeri daha düşüktür ($p<0.05$). (Tablo 4.8)

Tablo 4.8 Tüm Hastalarda Mortalitenin Laboratuvar Değerlerine Göre Dağılımı

	Mortalite		p
	Sağ Ortanca (min-max)	Ölü Ortanca (min-max)	
HB	12,90 (8,00-5,80)	12,40 (6,80-17,80)	0,564
NLO	2,66 (0,73-26,76)	3,76 (0,00-25,749)	0,001
PLT	291,00 (87,00-790,00)	289,00 (19,00-816,00)	0,993
AFP	1,80 (0,00-214,60)	2,69 (0,00-14277,50)	0,011
CEA	2,08 (0,00-1467,14)	8,04 (0,00-9539,45)	0,000
CA19-9	16,50 (0,00-21404,19)	88,20 (0,00-100001,00)	0,000
CA15-3	17,00 (4,30-451,90)	29,65 (4,70-2083,00)	0,013
CA-125	17,10 (0,81-1482,50)	86,55 (0,00-7826,70)	0,000
PSA	0,96 (0,28-8,15)	0,85 (0,10-14,03)	0,162
Albümin	3,50 (2,00-4,50)	3,00 (1,20-4,20)	0,000
T.BİL	0,56 (0,23-8,01)	0,84 (0,20-34,24)	0,001
D.BİL	0,25 (0,10-5,48)	0,38 (0,10-27,26)	0,001
AST	21,00 (9,00-216,00)	41,00 (8,00-836,00)	0,000
ALT	20,00 (6,00-491,00)	33,00 (6,00-826,00)	0,001
ALP	94,00 (0,00-760,00)	191,00 (46,00-1372,00)	0,000
LDH	226,00 (152,00-1961,00)	338,50 (125,00-6102,00)	0,000
GGT	44,00 (0,00-1153,00)	158,00 (13,00-2459,00)	0,000

*Mann Whitney U testi p değeri.

PBK tanılı hastalarda; ölenlerin CEA ($p<0,01$), CA19-9 ($p<0,05$) ve AST ($p<0,05$) değerleri sağ kalanlara göre daha yüksektir. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9 PBK’lerde Mortalitenin, Laboratuvar Değerlerine Göre Dağılımı

	Mortalite		p*
	Sağ Ortanca (min-max)	Ölü Ortanca (min-max)	
HB	12,55 (9,10-14,90)	12,45 (8,10-17,80)	0,706
NLO	2,65 (1,30-26,76)	3,95 (0,30-25,74)	0,250
PLT	258,50 (173,00-394,00)	255,50 (19,00-816,009)	0,913
AFP	2,84 (1,23-28,44)	3,15 (0,00-342,64)	0,553
CEA	1,25 (0,00-4,61)	4,14 (0,07-1066,00)	0,004
CA19-9	16,59 (1,15-86,89)	55,60 (0,00-100001,00)	0,032
CA15-3	18,90 (13,00-90,90)	43,20 (4,70-803,00)	0,125
CA-125	19,50 (10,40-436,60)	62,05 (0,00-4312,80)	0,127
PSA	4,26 (0,37-8,15)	1,16 (0,16-14,03)	0,477
Albümin	3,55 (2,20-4,50)	3,10 (1,50-4,20)	0,229
T.BİL	0,50 (0,30-3,20)	0,85 (0,26-21,43)	0,082
D.BİL	0,27 (0,10-1,60)	0,38 (0,10-14,25)	0,070
AST	23,00 (11,00-84,00)	40,50 (10,00-291,00)	0,047
ALT	20,00 (6,00-491,00)	33,50 (6,00-226,00)	0,190
ALP	190,50 (59,00-415,00)	219,50 (46,00-1078,00)	0,648
LDH	236,50 (167,00-800,00)	338,00 (182,00-6102,00)	0,051
GGT	63,50 (21,00-452,00)	189,50 (13,00-1464,00)	0,132

*Mann Whitney U testi p değeri.

KRK hastalarında; ölenlerde HB ve albümin değerleri yaşayanlara göre daha düşükken; NLO, CA19-9, CA15-3, CA-125, AST, ALP, LDH ve GGT değerleri sağ kalanlara göre daha yüksektir. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10 KRK’lerde Mortalitenin, Laboratuvar Değerlerine Göre Dağılımı

	Mortalite		p*
	Sağ	Ölü	
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
HB	13,20 (10,10-15,40)	11,95 (6,80-17,10)	0,026
NLO	2,55 (1,30-4,52)	4,15 (1,37-14,24)	0,001
PLT	342,00 (87,00-569,00)	351,50 (113,00-787,00)	0,916
AFP	1,75 (0,00-6,32)	2,04 (0,50-14277,50)	0,330
CEA	4,53 (0,00-468,33)	11,54 (0,00-4911,48)	0,378
CA19-9	18,29 (0,00-386,29)	223,23 (0,00-31484,80)	0,001
CA15-3	13,35 (7,00-22,30)	21,15 (6,10-35,50)	0,040
CA-125	10,70 (3,40-22,30)	90,10 (2,86-1065,00)	0,005
PSA	0,87 (0,28-5,24)	0,68 (0,25-4,27)	0,347
Albümin	3,90 (2,90-4,20)	3,00 (1,20-4,10)	<0,001
T.BİL	0,50 (0,28-2,02)	0,71 (0,26-8,26)	0,361
D.BİL	0,22 (0,10-0,63)	0,34 (0,10-6,04)	0,181
AST	23,00 (11,0-41,00)	43,00 (8,00-229,00)	0,024
ALT	15,00 (6,00-79,00)	26,50 (7,00-99,00)	0,083
ALP	71,00 (0,00-222,00)	172,00 (76,00-1170,00)	<0,001
LDH	231,00 (170,00-814,00)	547,50 (180,00-3671,00)	0,001
GGT	26,00 (0,00-250,00)	137,50 (19,00-1466,00)	0,001

*Mann Whitney U testi p değeri.

PBBT tanılılarda; ölenlerin AFP, CEA ve CA-125 değerleri sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11 PBBT’lerde Mortalitenin, Laboratuvar Değerlerine Göre Dağılımı

	Mortalite		p*
	Sağ Ortanca (min-max)	Ölü Ortanca (min-max)	
HB	12,80 (9,10-15,80)	12,30 (7,30-15,90)	0,894
NLO	2,34 (0,98-9,04)	3,20 (0,20-14,77)	0,128
PLT	227,00 (114,00-790,00)	294,00 (77,00-438,00)	0,262
AFP	1,19 (0,00-4,40)	2,44 (0,98-1000,00)	0,010
CEA	1,67 (0,00-1467,14)	8,70 (0,51-2237,00)	0,005
CA19-9	84,66 (1,60-21404,19)	342,00 (0,60-27893,00)	0,373
CA15-3	23,30 (17,00-124,40)	35,70 (7,70-1499,00)	0,788
CA-125	3,65 (0,81-328,50)	120,00 (1,40-1922,00)	0,028
PSA	0,81 (0,70-0,89)	1,01 (0,10-8,10)	0,815
Albümin	3,40 (2,00-3,90)	2,95 (1,50-4,20)	0,124
T.BİL	1,08 (0,35-8,01)	1,34 (0,25-34,24)	0,516
D.BİL	0,43 (0,20-5,48)	0,63 (0,10-27,26)	0,712
AST	31,00 (15,00-216,00)	52,00 (12,00-265,00)	0,535
ALT	40,00 (11,00-355,00)	40,50 (6,00-445,00)	0,988
ALP	226,00 (45,00-760,00)	258,00 (49,00-835,00)	0,723
LDH	240,50 (190,00-698,00)	314,50 (152,00-3059,00)	0,345
GGT	146,00 (15,00-1153,009)	274,00 (19,00-2459,00)	0,790

*Mann Whitney U testi p değeri.

Mide kanseri tanısı alan hastalarda; ölenlerin CEA, T.BİL, AST, ALP ve GGT değerleri sağ kalanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Mide Kanserli Hastaların Mortalitenin, Laboratuar Değerlerine Göre Dağılımı

	Mortalite		p*
	Sağ Ortanca (min-max)	Ölü Ortanca (min-max)	
HB	10,80 (8,00-13,20)	11,75 (6,90-16,90)	0,316
NLO	3,54 (2,04-20,50)	3,52 (1,40-15,09)	0,863
PLT	302,00 (262,00-619,00)	292,00 (76,00-676,00)	0,902
AFP	1,80 (0,60-3,64)	2,64 (0,00-1642,52)	0,478
CEA	3,74 (0,00-27,60)	10,20 (0,25-7686,10)	0,022
CA19-9	12,30 (0,80-452,00)	57,60 (0,50-20000,00)	0,180
CA15-3	22,60 (4,30-112,70)	16,80 (4,80-31,70)	0,841
CA-125	42,15 (5,90-116,20)	40,40 (6,48-1748,20)	0,454
PSA	4,76 (4,11-5,41)	0,72 (0,23-0,90)	0,053
Albümin	3,20 (2,30-3,80)	3,00 (2,10-3,80)	0,277
T.BİL	0,35 (0,23-0,92)	0,95 (0,30-5,84)	0,004
D.BİL	0,15 (0,10-0,30)	0,37 (0,10-4,50)	0,052
AST	19,00 (9,00-30,00)	29,00 (15,00-368,00)	0,039
ALT	17,00 (7,00-43,00)	25,00 (9,00-155,00)	0,161
ALP	83,00 (63,00-157,00)	166,00 (79,00-918,00)	0,001
LDH	197,00 (152,00-660,00)	322,00 (125,00-4954,00)	0,099
GGT	43,00 (10,00-81,00)	106,00 (13,00-968,00)	0,034

*Mann Whitney U testi p değeri.

Diğer tanılı hastalarda; ölenlerin CEA, AST, ALP, LDH ve GGT değerleri sağ kalanlara göre daha yüksek iken, ölenlerin albümin değeri sağ kalanlardan daha düşüktür. (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Diğer Tanı Grubundaki Hastalarda Mortalitenin, Laboratuar Değerlerine Göre Dağılımı

	Mortalite		p*
	Sağ Ortanca (min-max)	Ölü Ortanca (min-max)	
HB	13,00 (10,30-15,30)	12,60 (8,00-16,00)	0,797
NLO	2,50 (0,73-7,50)	3,67 (0,00-12,46)	0,276
PLT	265,00 (166,00-444,00)	268,50 (132,00-498,00)	0,661
AFP	2,20 (1,12-214,60)	3,18 (0,00-389,40)	0,620
CEA	2,30 (0,00-125,57)	5,20 (0,51-9539,45)	0,018
CA19-9	8,36 (0,80-164,72)	47,45 (0,00-20000,00)	0,063
CA15-3	18,70 (5,90-451,90)	34,10 (7,30-2083,00)	0,268
CA-125	144,95 (1,98-1482,50)	87,50 (17,40-7826,70)	0,737
PSA	1,03 (0,48-1,40)	1,01 (0,12-4,66)	1,000
Albümin	3,60 (3,10-4,00)	3,15 (1,80-3,90)	0,007
T.BİL	0,56 (0,30-1,50)	0,75 (0,20-18,79)	0,316
D.BİL	0,22 (0,10-0,66)	0,30 (0,10-12,26)	0,248
AST	16,00 (12,00-126,00)	38,00 (11,00-836,00)	0,009
ALT	19,00 (10,00-80,00)	28,50 (7,00-826,00)	0,073
ALP	78,00 (57,00-367,00)	165,50 (49,00-1372,00)	0,004
LDH	223,00 (154,00-1961,00)	409,00 (168,00-3897,00)	0,006
GGT	40,00 (14,00-208,00)	150,50 (22,00-1448,00)	0,013

Mann Whitney U testi p değeri.

5.TARTIŞMA

Primeri bilinmeyen kanserlerin (PBK) yıllık insidansı tüm kanserler içerisinde yaklaşık %10 olup, sıklığı 6. sıradadır. Karaciğere metastaz yapan PBK'ler kötü prognozlu seyretse de, uygun klinik ve patolojik yöntemlerle tanı konan bazı alt tipler daha iyi prognozlu olabilmektedir. Primeri bilinen/bilinmeyen karaciğer metastazlı vakaların patolojik örneklerinde karsinomların en yaygın alt tipi olarak adenokarsinomlar izlenmekte (%60-70) iken, 2. sıklıkta yaklaşık %10-15 vakada tedaviye daha iyi yanıt veren ve daha uzun yaşam süresine sahip olabilen NET'ler görülmektedir (3,67,68). Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak olguların %72,7'sinde adenokarsinom, %11,6'sında NET izlenmiş olup, literatürden farklı olarak hastaların sağkalım süreleri açısından herhengi bir fark gözlenmemiştir. Literatürde erkek-kadın oranı benzer olup erkek cinsiyet kötü prognostik faktör iken , hastaların median yaşı 60 idi (3,69). Araştırmamız literatür ile uyumlu olmayıp kadın-erkek cinsiyet arasında sağkalım süresi açısından anlamlı bir fark yoktu, hastaların %58,33'ü erkek olup oran olarak erkek cinsiyet baskındı ve hastaların median yaşı 53 idi. Karaciğere metastaz yapan kanserler sıklıkla KRK'ler, akciğer ve meme kanserleridir (9). Bir başka otopsi serisinde ise karaciğere en yaygın metastaz yapan primer neoplazmlar sırasıyla akciğer (%25), kolon (%16), pankreas (%11), meme (%10) ve mide (%6) olarak rapor edilmiştir(16). Bizim bulgularımızda ise karaciğere en sık metastaz yapan tümörler sırasıyla PBK(%27,78), PBBT (%19,44), KRK (%18,98), mide kanseri (%12,96) olmakla beraber akciğer (%6,5) ve meme (%3,7) kanserleri daha az sıklıkta idi. Tanı anında primeri bilinmeyen karaciğer metastazlı olguların sağkalımı 11 hafta ile 11 ay arasında değişmekte olup(10), bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak median sağkalım 8 ay olarak hesaplandı. Konvansiyonel (kontrastsız) USG'nin sensitivitesi düşük (%50-75) iken (32), bizim kliniğimizde bakılan konvansiyonel USG'nin karaciğer metastazlarını saptamada sensitivitesi %77,87 ve spesifitesi %50 olup literatürle uyumlu idi.

Karaciğerdeki tümör hacminin az olması, lezyonların sayıca az veya tek olması, lezyonların tek bir loba lokalize olması; karaciğer metastaz cerrahisi için en iyi sonucun elde edilmesini sağlamış dolayısıyla sağkalıma olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (70).

Bizim çalışmamızda da karaciğerdeki metastatik tümörün 3 cm altı olması, tek lezyon olması ve sağ loba lokalize olması ile daha uzun sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

Karaciğer kan akımının üçte ikisi portal venden sağlanırken, sağ lob ağırlığı ve hacmi nedeniyle en yüksek portal ven akımına sahiptir. Ayrıca sağ portal ven, ana portal venin devamı niteliğinde iken, sol portal ven ana portal venden dar açıyla ayrılır. Bu dallanma, sağ lobun neden daha fazla kan akımına sahip olduğunu gösteren başka bir nedendir. Bundan dolayı sağ lobda daha fazla metastaz gözlenir. Literatürde sağ loba metastaz oranı %60-70, sol lobta ise %30-40 civarında rapor edilmiştir (71). Bizde ise %60,65 bilateral, %28,7 sağ lob, %10,65 sol lob yerleşimli idi. Literatürle uyumlu olarak sağ lob baskın olsa da oransal olarak farklı olmasının nedeni; önceki çalışmalarda araştırmacıların bilateral yerleşimli lezyonları çalışmaya dahil etmemesinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Sağ lob yerleşimli tümörler, kanlanması ve boyutları gereği multipl metastaz yapmaya eğilimlidir dolayısıyla daha agresif seyretmesi beklenirken; bilinenin aksine sağ loba lokalize olması ile daha uzun sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Bu durumun, beklenen sağkalımı yüksek olan KRK'ler (71) ve küçük hücreli dışı NET'lerin sağ loba daha yüksek oranda metastaz yapmasına bağlı olduğunu; ayrıca sol loba metastaz yapan tümörlerin sayıca az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Demir eksikliği anemisi konusunda yapılmış retrospektif bir çalışmada gastroskopide yaklaşık %4 ve kolonoskopide %9 oranında malignite saptanmıştır (64). Bizde ise HB<13 altında olan hastalarda yapılan gastroskopide %27,7 ve kolonoskopide %26,08 oranında malignite saptanmış olup daha yüksektir. HB düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi, KRK'li hastalarda anlamlı iken, mide kanserli hastalarda anlamlı bulunmamıştır.

Literatürde karaciğer metastazları ile ilgili çalışmalar daha çok KRK metastazlarına yoğunlaşmış olup prognostik faktörler, genelde KRK'li hastalar üzerinden verilmişti. Yapılan bir derlemede, metastatik karaciğerli KRK'li hastalarda ekstrahepatik metastaz varlığı (akciğer dışında), CEA düzeyinin 10 ng/mL'den yüksek olması, sağ taraflı kolon kanseri ve karaciğerde ≥ 6 metastatik lezyon olması prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (72). Bizim çalışmamızda ise 65 yaş ve altı, karaciğerdeki metastatik tümörün sağ loba lokalize olması, karaciğerde tek lezyon varlığı, metastatik lezyonun 3 cm altında olması, kolonoskopide malign kitle olması, CEA<3,75 ng/mL

olması iyi prognostik faktörler olarak değerlendirildi (Tablo 4.5). Kolonoskopide malign kitle görülen hastalar, KRK tanısı almış hastalar olup kitle etkisine bağlı erken semptom verdikleri için, erken teşhis edilme olasılıkları yüksektir. Ayrıca KRK'lerde tanı anında metastatik olsa dahi rezeksiyon mümkündür. Karaciğer metastazlı KRK'li hastalarda, metastaza yönelik minimal invaziv girişimler ve metastaz cerrahisi de mümkündür. Tüm bu nedenlerden dolayı KRK'lerde uzun sağkalım beklenir. Kolonoskopi ile tespit edilen malign kitlenin iyi prognostik faktör olarak değerlendirilmesini, bu nedenlere bağlıyoruz.

Meme kanserli karaciğer metastazı olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda albümin ve T.BİL düzeylerinin sağkalımı tahmin etmede yararı olduğu belirtilmiştir (47,48). GGT, ALT, AST, ALP, LDH ve CA 15-3 düzeyleri de karaciğer metastazı olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır (47). KRK'li hastalarda karaciğer metastazı olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada GGT, ALT, AST, LDH ve CEA düzeyleri karaciğer metastazı olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (49). Yine aynı çalışmada LDH'nin karaciğer metastazı olan KRK'li hastalarda beklenen yaşam süresini öngörmede de kullanılabileceği belirtilmiştir (49). HCC ve metastatik karaciğerli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada $AST > 80$ IU/L, $ALT > 80$ IU/L ve $albumin < 3,0$ g/dL kesim noktası olarak alındığında daha yüksek değerlerin sağkalım üzerine olumsuz etkisi varken, PLT değerlerinin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (73). Bizim araştırmamızda ise tüm tanımlar baz alınarak sağkalım süresi ve mortalite ile albümin arasında pozitif yönlü; AST, ALP, LDH, GGT, CA 19-9, T.BİL, D.BİL düzeyleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak ALT düzeylerinin sağkalım süresi üzerine anlamlı etkisi yokken mortalite üzerine etkisi anlamlı idi. Literatürle benzer şekilde PLT değerleri ile sağkalım ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yine 65 yaş üzeri hastalarda albüminin median değeri 3,0 (1,4-4,0) olup genç hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Albümin, karaciğerin sentez fonksiyonunu gösteren iyi bir belirteç olup düşüklüğü, malnütrisyon ve düşük sistemik enflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (73). Buradan hareketle 65 yaş üzeri hastaların kötü prognoza sahip olmasının düşük albümin düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu kanısına vardık.

NLO, son zamanlarda sistemik enflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Tümöral hücrelerin çoğalması, anjiogenez ve metastatik süreçlerde enflamasyonun

önemli bir rolü olup; kanser hastalarında NLO değerleri, prognostik öneme sahiptir (74). Metastatik KRK tanılı 83 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada kesim noktaları NLO için 1,94 ve CEA için 100 ng/mL olarak alınmış ve NLO-CEA kombinasyonunun hem hastalısız hem de genel sağkalımı öngörmeye güçlü prognostik değeri olduğu gösterilmiştir (75). Bizim çalışmamızda ise karaciğer metastazlı tüm hastalarımıza yaptığımız ROC analizinde kesim noktaları NLO için 4,43 ve CEA için 3,75 ng/mL olarak bulundu. CEA ve NLO düzeylerinin mortalite üzerine etkisi varken, sağkalım süresi üzerine etkisi anlamlı bulunmadı. AFP, CA15-3, CA-125, ALT düzeylerinin ise mortalite üzerine anlamlı etkisi varken sağkalım süresi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Yihan ve ark.nın 430 akciğer kanserli hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada, CA-125 ve CA 19-9 seviyelerinin yaş, adenokarsinom alt tipi, kemik ve plevra metastazı ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır (58). Hatta adenokarsinomda CA-125, CA 19-9'a göre daha prognostik öneme sahip olup beyin metastazlarının tespitinde de öngördürücüdür (58). Preoperatif AFP konsantrasyonu ≤ 200 ng/mL olsa dahi CA-125 düzeyinin 30 U/mL üzerinde olması kötü prognoz göstergesidir (59). Bizim çalışmamızda da ekstrahepatik metastazı olan hastalarda izole karaciğer metastazı olanlara göre CA-125 düzeyleri anlamlı olarak yüksek olup literatür ile uyumludur. Bu nedenle ekstrahepatik metastaz varlığını öngörmeye CA-125'in iyi bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bizim çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak; adenokarsinomlarda CA-125'in aksine CA 19-9 düzeylerinin sağkalım süresi üzerine etkisi anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Pankreas kanserli 75 hasta ile yapılan bir çalışmada CA19-9 ve CEA'nın iki katına çıkma süresi ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuşken (76), KRK'li hastalarla yapılan başka bir çalışmada CA 19-9'un prognostik önemi olmadığı belirtilmiştir (49). Literatürün aksine PBBT'lerde CEA düzeylerinin mortalite üzerine etkisi anlamlı iken, KRK'lerde ise CA 19-9'un mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi.

Literatürde mide kanserli olguların %16-58'inde preoperatif serum CEA yüksekliği; bir kısmında da, serum ve dokuda AFP yüksekliği rapor edilmiştir (51). AFP sentezleyen mide kanserlerinin; hızlı proliferasyon, düşük apoptoz ve zengin vaskülarizasyon yetenekleri; kötü prognoz ve düşük sağkalıma neden olur (52). Araştırmamızda, AFP düzeylerinin mide kanserli olgularımızda mortaliteye anlamlı bir katkısı bulunmazken, tüm olguları esas aldığımızda mortalite üzerine etkisi anlamlı idi.

Mide kanserlilerde CEA, T.BİL, AST, ALP, GGT düzeylerinin mortalite üzerine etkisi ise anlamlı bulundu.

Kılavuzlarda görüş birliği olmasa da genç erkeklerde PSA <2,5-3 ng/mL , 50 yaş üzerinde ise 4 ng/mL cut-off değeri olarak kabul edilmektedir (62). Çalışmamızda ise PSA median değeri, 65 yaş üzeri erkek hastalarda 1,38 ng/mL (0,16-14,03) olup istatistiksel olarak genç hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek idi. Literatürde izole karaciğer metastazlı toplam 9 prostat kanseri vakası bildirilmiş olup genelde diğer organ metastazları ile birlikte görülür (61). Prostat kanserli bir hastamız olup literatür ile uyumlu olarak, hastamızda karaciğer metastazı ile birlikte ekstrahepatik metastazlar da rapor edilmişti.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Karaciğerde metastaz varlığı; bu organın glikoz metabolizması, protein biosentezi ve detoksifikasyon metabolizması gibi birçok mühim hayati işlevleri nedeni ile sağkalımın en önemli belirleyicisidir.

Çalışmamızda albümin, AST, ALP, LDH, GGT, CA 19-9, T.BİL, D.BİL düzeyleri ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca albümin, AFP, CEA, CA19-9, CA15-3, CA-125, T.BİL, D.BİL, AST, ALT, ALP, LDH, GGT düzeyleri ile mortalite arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır.

Genel sağkalıma etkili iyi prognostik faktörler ; 65 yaş ve altında olmak, tümörün karaciğerde sağ lobta yerleşimli olması, karaciğerde tek lezyon varlığı, en büyük metastatik tümör çapının 3 cm ve altında olması, KRK tanısı almak olarak sayılabilir.

Ayrıca ekstrahepatik metastaz varlığını öngörmeye CA-125'in iyi bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Prognoz ve sağkalımın öngörülmesinde yaptığımız çalışma ile literatüre katkıda bulunmayı umuyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*. 1995;13:2094–103.
2. Risio D, Percario R, Legnini M, Caldaralo F, Angelucci D, Marinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of the colon with synchronous liver metastasis : a rare case report mimicking metastatic colorectal adenocarcinoma. 2014;14:1–5.
3. Swaid F, Downs D, Rosemurgy AS. A practical approach to liver metastasis from unknown primary cancer : What surgeons need to know. *Cancer Genet* [Internet]. 2016;209:559–66.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74–108.
5. Ross JS, Wang K, Gay L, Otto GA, White E, Iwanik K, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: New routes to targeted therapies. *JAMA Oncol*. 2015 Apr 1;1:40–9.
6. Moran S, Martínez-cardús A, Sayols S, Musulén E, Balañá C, Estival-gonzalez A, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary : a multicentre , retrospective analysis. 2016;17.
7. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: Analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg*. 2006;244:524–33.
8. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: From autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. 2007;43:2026–36.
9. Funaki B, Guest Editors MD, Ray CE, William MD, Rilling S. Epidemiology of Primary and Secondary Liver Cancers. *Seminars in Interventional Radiology*. 2006; 23.
10. Petrakis D, Pentheroudakis G, Voulgaris E, Pavlidis N. Prognostication in cancer of unknown primary (CUP): Development of a prognostic algorithm in 311 cases and review of the literature. *Cancer Treatment Reviews*. 2013;39:701–8.
11. Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A. Liver metastases : Microenvironments and ex-vivo models. 2016;1639–52.
12. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited-The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer*. 2011;128:2527–35.

13. Brodt P. Role of the Microenvironment in Liver Metastasis : From Pre- to Prometastatic Niches. 2016;5971–83.
14. Centeno BA. Pathology of liver metastases. Cancer Control. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute; 2006;13:13–26.
15. Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: Diagnostic approach using immunohistochemistry. Advances in Anatomic Pathology. 2015;22.
16. Lewis RB, Lattin GE, Makhoul HR, Levy AD. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts: Radiologic Pathologic Correlation. 2010;
17. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? Journal of Hepatology. 2007;47:460–6.
18. Orchard G. Evaluation of melanocytic neoplasms: Application of a pan-melanoma antibody cocktail. Br J Biomed Sci. 2002;59:196–202.
19. Clarkson KS, Sturdge IC, Molyneux AJ. The usefulness of tyrosinase in the immunohistochemical assessment of melanocytic lesions: A comparison of the novel T311 antibody (anti-tyrosinase) with S-100, HMB45, and A103 (anti-melan-A). J Clin Pathol. 2001;54:196–200.
20. Dong HY, Harris NL, Preffer FI, Pitman MB. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and classification of primary and recurrent lymphoma: A retrospective analysis of the utility of cytomorphology and flow cytometry. Mod Pathol. 2001;14:472–81.
21. Wiczorek TJ, Faquin WC, Rubin BP, Cibas ES. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumor with emphasis on the differential diagnosis with leiomyosarcoma. Cancer. 2001;93:276–87.
22. Coons SW, Estrada SI, Gamez R, White WL. Cytokeratin CK 7 and CK 20 expression in pituitary adenomas. Endocr Pathol. 2005;16:201–10.
23. Choi JE, Noh SJ, Lee JH, Bae JS, Chu HH, Park HS, et al. Expression of keratin 20 and its clinicopathological significance in intrahepatic cholangiocarcinoma. Oncol Lett. 2012;4:534–40.
24. Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver: The value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. Cancer. 1999;85:171–7.
25. Tot T. The value of cytokeratins 20 and 7 in discriminating metastatic adenocarcinomas from pleural mesotheliomas. Cancer . 2001;92:2727–32.
26. Tot T, Samii S. The clinical relevance of cytokeratin phenotyping in needle biopsy of

- liver metastasis. *APMIS*. 2003;111:1075–82.
27. Saad RS, Cho P, Silverman JF, Liu Y. Usefulness of Cdx2 in separating mucinous bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung from metastatic mucinous colorectal adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2004;122:421–7.
 28. Pedro MS, Semelka RC, Braga L. MR imaging of hepatic metastases. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2002;10:15–29.
 29. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. Vol. 23, *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:2038–48.
 30. Padhani AR, Neeman M. Challenges for imaging angiogenesis. *British Journal of Radiology*. British Institute of Radiology. 2001;74:886–90.
 31. Baron RL. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 1994;163:323–31.
 32. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol*. 2006; 21;2:1699–706.
 33. Larsen LPS. Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review. *World J Hepatol*. 2010;2:8–15.
 34. İnal M. Examination of liver metastases with contrast enhanced ultrasonography. *Dicle Med J / Dicle Tıp Derg*. 2012;39:93–6.
 35. Kamel IR, Georgiades C, Fishman EK. Incremental value of advanced image processing of multislice computed tomography data in the evaluation of hypervascular liver lesions. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27:652–6.
 36. Yim PJ, Vora A V., Raghavan D, Prasad R, McAullife M, Ohman-Strickland P, et al. Volumetric analysis of liver metastases in computed tomography with the fuzzy C-means algorithm. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30:212–20.
 37. Sahani D, Mehta A, Blake M, Prasad S, Harris G, Saini S. Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: Implications for surgery. *Radiographics* . 2004;24:1367–80.
 38. Pupulim LF, Ronot M, Paradis V, Chemouny S, Vilgrain V. Volumetric measurement of hepatic tumors: Accuracy of manual contouring using CT with volumetric pathology

- as the reference method. *Diagn Interv Imaging*. 2018;99:83–9.
39. Kulinna C, Helmberger T, Kessler M, Reiser M. [Improvement in diagnosis of liver metastases with the multi-detector CT]. *Radiologe*. 2001;41:16–23.
 40. Dodd GD, Baron RL, Baker ME, Paine SS. Investigation of contrast enhancement in CT of the liver: The need for improved methods. *American Journal of Roentgenology*. American Public Health Association. 1993;160:643–6.
 41. Demir ÖI, Obuz F, Sağol Ö, Dicle O. Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses. *Diagnostic Interv Radiol*. 2007;13:81–6.
 42. Valls C, Andía E, Sánchez A, Gumà A, Figueras J, Torras J, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: Preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology*. 2001;218:55–60.
 43. Giovagnoni A, Paci E. Liver. III: Gadolinium-based hepatobiliary contrast agents (Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA/Dimeg). *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1996;4:61–72.
 44. Chung WS, Kim MJ, Chung YE, Kim YE, Park MS, Choi JY, et al. Comparison of gadoxetic acid-enhanced dynamic imaging and diffusion-weighted imaging for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:345–53.
 45. Mahfouz AE, Hamm B, Wolf KJ. Peripheral washout: A sign of malignancy on dynamic gadolinium-enhanced MR images of focal liver lesions. *Radiology*. 1994;190:49–52.
 46. Dong H, Tang J, Li L-H, Ge J, Chen X, Ding J, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 as an indicator of liver metastasis in colorectal carcinoma cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:909–13.
 47. Cao R, Wang L-P. Serological Diagnosis of Liver Metastasis in Patients with Breast Cancer. *Cancer Biol Med*. 2012;9.
 48. Cheung KL, Graves CRL, Robertson JFR. Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd. 2000;26:91–102.
 49. Wu XZ, Ma F, Wang XL. Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4084–8.
 50. Díaz R, Aparicio J, Gironés R, Molina J, Palomar L, Segura A, et al. Analysis of prognostic factors and applicability of Kohne's prognostic groups in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line irinotecan or oxaliplatin-based

- chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5:197–202.
51. Bayrak M, Ölmez ÖF, Kurt E, Çubukcu E, Avcı N, Çubukcu S, et al. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanseri Hastalarında Tedavi Öncesi AFP, CEA ve CA 19-9 Serum Seviyeleri ile Klinikopatolojik Faktörlerin Arasındaki İlişki. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2011;37:139–43.
 52. Sasaki A, Kawano K, Inomata M, Shibata K, Matsumoto T, Kitano S. Value of serum carbohydrate antigen 19-9 for predicting extrahepatic metastasis in patients with liver metastasis from colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:1814–9.
 53. Bast RC, Spriggs DR. More than a biomarker: CA125 may contribute to ovarian cancer pathogenesis. *Gynecologic Oncology*. 2011;121:429–30.
 54. Patsner B, Yim GW. Predictive value of preoperative serum CA-125 levels in patients with uterine cancer: The Asian experience 2000 to 2012. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56:281.
 55. Fritsche HA, Bast RC. CA 125 in ovarian cancer: advances and controversy. *Clin Chem*. 1998;44:1379–80.
 56. Terada KY, Elia J, Kim R, Carney M, Ahn HJ. Abnormal CA-125 levels in menopausal women without ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;135:34–7.
 57. Ying L, Wu J, Zhang D, Li Z, Li D, Pan X, et al. Preoperative serum CA125 is an independent predictor for prognosis in operable patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma*. 2015;62:602–9.
 58. Zhu Y, Yang Y, Wang Y, Zhang L. Original Article Role of serum CA125 and CA199 concentration in diagnosis and prognosis evaluation of lung cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9:5388-96
 59. Zhou S, Wang Z, Li M, Wu L. Elevated Preoperative Serum CA125 Predicts Larger Tumor Diameter in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Low AFP Levels. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
 60. Cañizares F, Sola J, Pérez M, Tovar I, De Las Heras M, Salinas J, et al. Preoperative values of CA 15-3 and CEA as prognostic factors in breast cancer: A multivariate analysis. *Tumor Biol*. 2001;22:273–81.
 61. Wang SC, McCarthy LP, Mehdi S. Isolated Hepatic Metastasis from Prostate Carcinoma. *Urol Case Reports*. 2017;10:51.
 62. Vazquez Martinez MA, Correa E, Jeurkar C, Shikdar S, Jain MR, Topolsky DL, et al.

- The prognostic significance of PSA as an indicator of age standardized relative survival: An analysis of the SEER database 2004-2014. *J Clin Oncol*. 2018;36:18768.
63. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. British Society of Gastroenterology Guidelines for the Management of Iron Deficiency Anaemia. *Gut*. 2011;60:1309–16.
 64. Çetinkaya ZA, Sezikli M, Güzelbulut F, Altınöz ME. Demir eksikliği anemili hastalarda gastrointestinal endoskopik inceleme sonuçları. *Dicle Tıp Derg*. 2011;38:155–9.
 65. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic Resection for Noncolorectal Nonendocrine Liver Metastases Analysis of 1452 Patients and Development of a Prognostic Model. *Ann Surg*. 2006;244.
 66. Yüksel Y, Aytekin C, Devlet Hastanesi Ş, Kliniği R, -Türkiye A, Üniversitesi B, et al. Primer ve Metastatik Karaciğer Kansерlerinde Radyofrekans Ablasyon Tedavi Sonuçları. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2017;3:51.
 67. Elyiğit F. Liver metastases with unknown primary focus in the first application: evaluation of 52 cases. *Istanbul Bilim Univ Florence Nightingale J Med* . 2016;2:247–9.
 68. Hogan BA, Thornton FJ, Brannigan M, Browne TJ, Pender S, O’Kelly P, et al. Hepatic metastases from an unknown primary neoplasm (UPN): survival, prognostic indicators and value of extensive investigations. *Clin Radiol*. 2002;57:1073–7.
 69. Pavlidis N, Khaled H, Gaafar R. A mini review on cancer of unknown primary site: A clinical puzzle for the oncologists. *Journal of Advanced Research*. 2015;6.
 70. Robinson PJ. The early detection of liver metastases. *Cancer Imaging*. 2002;2: 1–3.
 71. Kadiyoran C, Cizmecioglu HA, Cure E, Yildirim MA, Yilmaz PD. Liver metastasis in colorectal cancer: Evaluation of segmental distribution. *Prz Gastroenterol*. 2019;14:188–92.
 72. Griscom JT, Wolf PS. Cancer, Liver Metastasis. *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2020
 73. Tsai HJ, Hsieh MY, Tsai YC, Liu ZY, Hsieh HY, Lee CM, et al. Liver function tests may be useful tools for advanced cancer patient care: A preliminary single-center result. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30:146–52.
 74. Güragaç A, Demirer Z. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical practice. *Journal of the Canadian Urological Association*. Canadian Medical Association; 2016;10:141.
 75. Jung HI, Ahn T, Kang DH, Jo DH, Baek MJ. Elevation of Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and CEA is associated with poor prognosis in patients with synchronous colorectal cancer with liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45:111–12.

76. Nishida K, Kaneko T, Yoneda M, Nakagawa S, Ishikawa T, Yamane E, et al. Doubling time of serum CA 19-9 in the clinical course of patients with pancreatic cancer and its significant association with prognosis. *J Surg Oncol.* 1999;71:140–6.