

Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Ekstrahepatik Hepatoselüler Karsinom Nüksü

Recurrence of Extrahepatic Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation

Şencan Acar¹, Murat Akyıldız²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya

² Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Şencan Acar

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Korucuk kampüsü, Korucuk mahallesi, Adapazarı/Sakarya

T: +90 533 769 71 96 E-mail: sencanacar@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 11.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 06.03.2020

Orcid:

Şencan Acar <https://orcid.org/0000-0001-8086-0956>

Murat Akyıldız <https://orcid.org/0000-0002-2080-7528>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):138-142) DOI: 1031832 smj 658347

Öz

Hepatoselüler karsinom en sık primer karaciğer malignitesi olup küratif tek tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur. Kronik viral hepatit B'ye bağlı dekompanse karaciğer sirozu ve 5 cm.lik hepatoselüler karsinom odağı nedeniyle canlı vericili karaciğer transplantasyonu uygulanmış olan 67 yaşında erkek hastanın post-transplant 2. yılında tüm biyokimyasal verileri, abdominal ve toraks BT'si normal olmasına rağmen sırt ağrısı nedeniyle çekilen dorsal MR'da D7 seviyesinde 2.5 cm.lik nüks gelişmiştir. Radyoterapi ve sonrasında cerrahi uygulanmıştır. Karaciğer transplantasyonu sonrası nüksler sıklıkla ekstrahepatik alanlarda gelişmektedir. Nadiren de olsa kemik ağrısı olanlarda akıldan bulundurulmalıdır. Erken tanı ile erken nüks tedavisi mümkün olmaktadır.

Anahtar kelimeler hepatoselüler kanser; karaciğer nakli; nüks.

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignancy and the only curative treatment option is liver transplantation. A 67-year-old man who underwent living donor liver transplantation due to decompensated liver cirrhosis due to chronic viral hepatitis B and a 5-cm hepatocellular carcinoma focus. In the second postoperative year, although all biochemical data, abdominal and thoracic CT were normal, a dorsal MRI of back pain revealed a recurrence of 2.5 cm at D7 level. Radiotherapy and subsequent surgery were performed. Recurrences after liver transplantation often develop in extrahepatic areas. Rarely, it should be kept in mind in patients with bone pain. It is possible to treat early relapse with early diagnose

Keywords hepatocellular carcinoma; liver transplantation; recurrence.

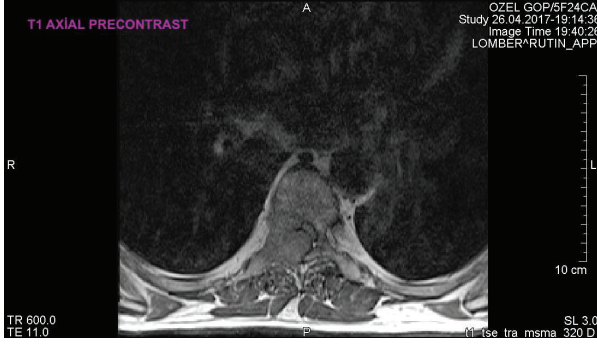
Giriş

Hepatoselüler karsinom (HCC), karaciğerin en sık gözlenen primer malignitesi olmakla birlikte genellikle siroz zemininde gelişir ve uygun hastalarda en etkin tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Ancak, karaciğer transplantasyonu sonrası %8-17 oranında HCC nüksü gelişebilmektedir.¹ Karaciğer transplantasyonu öncesi HCC'nin evrelendirilmesinde dünyada en sık BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) sınıflaması kullanılmaktadır.¹ Bu sınıflandırmada karaciğer transplantasyonu sonrası optimum nüksüz sağkalım oranının öngörüldüğü, makroinvazyonun olmadığı 5 cm'den küçük tek nodül veya en büyük çapı 3 cm'den küçük en fazla 3 nodül olması durumunda karaciğer transplantasyonu önerilmektedir. Bu kriterler Milan Kriterleri olarak adlandırılmakta ve birçok ülkede HCC nedeni yapılması planlanan karaciğer transplantasyonlarında, transplantasyonun hastaliksız sağkalımı açısından en önemli yol gösterici elementini oluşturmaktadır.^{1,2} Bunun haricinde bazı merkezlerde, University of California San Fransisco (UCSF) kriterleri (6.5 cm'den küçük tek nodül veya en büyük çapı 4.5 cm'den küçük en fazla 3 nodül ve toplam tümör çapının 8'den küçük olması); Upto7 kriterleri (en geniş tümör çapı ve tümör sayısının toplamının 7'den küçük olması), Total tümör volümü (TTV<115 cm³ ve Alfa-feto protein (AFP)<400), Genişletilmiş Toronto kriterleri (ETC) ise tümör çapı ve sayısının limitsiz olduğu ve vasküler invazyonun, ekstrahepatik hastalığın, kötü diferansiasyonun ve kanser ilişkili semptomun olmadığı hastalık veya Kyoto kriterleri (tümör sayısı <10, tümör çapı <5 cm ve des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) < 400 mAu/ml) de kullanılabilir. ³⁻⁶ Transplantasyon öncesindeki bu seçim kriterleri karaciğer transplantasyonu sonrası nüks riskini azaltmaktadır. Bu yazıda canlı vericili sağ lob karaciğer transplantasyonu uygulanmış ve ekstrahepatik nüks gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu

67 yaşında erkek hastaya 2 yıl önce preoperatif Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) taramaları, Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi

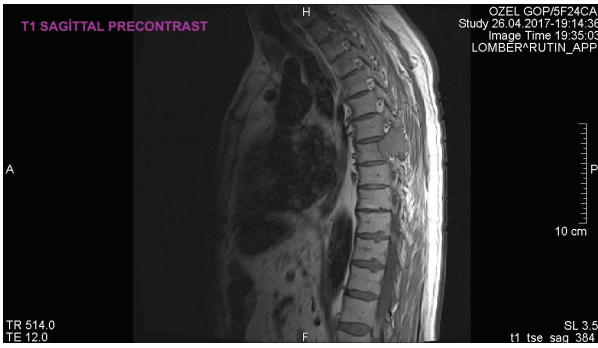
(PET/BT) taraması ve kemik sintigrafisi ile değerlendirildikten ve ekstrahepatik yayılım olmadığı belirlendikten sonra kronik viral hepatit B'ye bağlı dekompanse karaciğer sirozu ve yaklaşık 5 cm'lik tek odak hepatoselüler karsinom nedeniyle oğlundan canlı vericili karaciğer transplantasyonu uygulandı. Hastanın hepatektomi materyalinin histopatolojik değerlendirmesinde 5 cm çapında, unifokal, orta derecede diferansiye, histolojik grade II-III, mikst (trabeküler ve tubuler) paternde olup cerrahi sınırlarda tümör görülmemişti. Hastanın yaklaşık 2 yıllık takibi sorunsuz olmakla birlikte 2. yılın sonunda nonspesifik sırta vuran karın ağrısı yakınması olmaya başladı. Bakılan biyokimyasal incelemelerinde tüm testler normal sınırlarda saptandı. Yapılan tüm abdominal BT görüntülemesinde transplante karaciğer tabii ve tüm vasküler yapılar açık, diğer batin içi organlarda ağrıyı açıklayabilecek patoloji saptanmadı. Yapılan toraks BT görüntülemesinde amfizematöz değişiklikler dışında anlamı patoloji saptanmadı. Yapılan gastroskopisinde pangastrit dışında özellik saptanmazken, kolonoskopisi de normal saptandı. Lomber MR incelemesinde; L3-4, L4-5 intervertebral disklerinde hafif posterior bulging izlenmiş olup taşan diskler anterior epidural yağlı planları oblitere etmesi dışında patoloji saptanmadı. Yapılan dorsal MR incelemesinde; D7 vertebra sağ pedikül ve posterior elemanlarda yaklaşık 26x24 mm T1-T2A ara intansitesinde, intravenöz kontrast madde (IVKM) sonrası kontrast tutulumu gösteren kitle lezyon saptandı. Kitle lezyon basısına bağlı spinal kanalda daralma, subaraknoid mesafede obliterasyon izlendi (Resim 1-7). PET/BT görüntülemesinde; iskelet sisteminde D7. vertebra sağ transvers çıkıntısından sağ laminasına uzanarak medulla spinalis içerisinde devam eden yumuşak doku dansiteli çevre kemik yapılarda litik/ekspansiv görünümde destrüksiyon oluşturan heterojen karakterde, SUDmax: 4.5 olan kitlesel lezyon izlenmiş olup diğer iskelet sistemi alanları doğaldı. Radyasyon onkolojisi ile konsülte edilen olguya steroid tedavisi ve 5 günlük radyoterapi programı uygulandı. Ortopedi konsültasyonu sonucunda da operasyon yapılması planlandı; operasyonda D7 vertebral laminektomi yapıldıktan sonra dura basısı kaldırıldı ve otogreffler



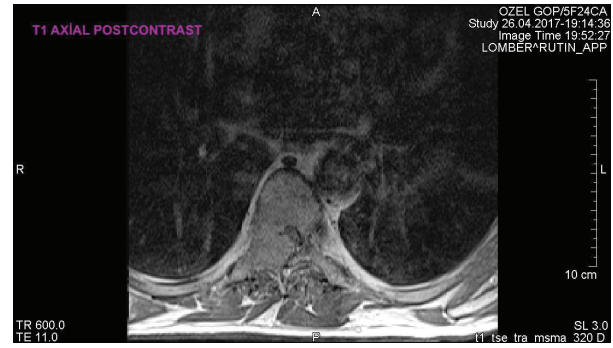
Resim 1. T1 axial prekontrast görüntüsü



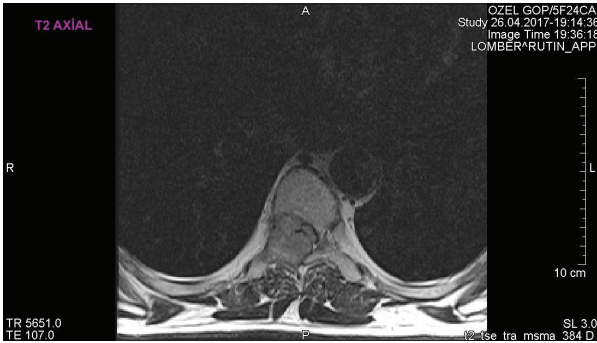
Resim 2. T1 axial postkontrast görüntüsü



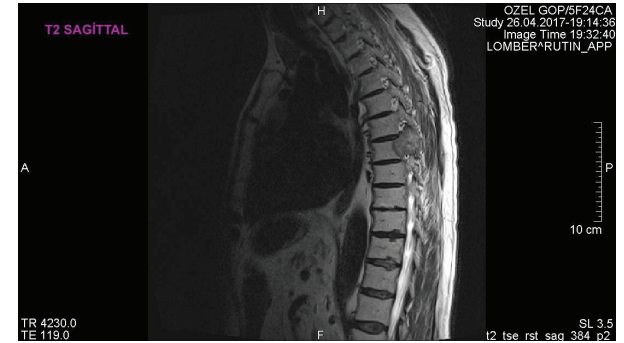
Resim 3. T1 sagittal prekontrast görüntüsü.



Resim 4. T1 axial postkontrast görüntüsü.



Resim 5. T2 axial görüntüsü.



Resim 6. T2 sagittal görüntüsü.



Resim 7. T2 Fat-Sat sagittal görüntüsü.

yerleştirildi. Kitlenin yapılan histopatolojik incelemesinde; kemik trabekülleri arasında küçük solid adalar halinde atipik epitelyal hücrelerin oluşturduğu infiltratif tümör izlendi. İmmunohistokimyasal incelemede kanaliküler 3+ membranöz CD10 ve fokal 2+ sitoplazmik Hep-Par-1 ekspresyonu saptandı. Mevcut bulgular ile metastatik HCC olarak değerlendirildi. Post-operatif takiplerinde sorun yaşanmayan hastanın halen poliklinikten takibine devam ediliyor.

Tartışma

Karaciğer transplantasyonu, siroz zemininde gelişen HCC için en uygun onkolojik rezeksiyon modelidir. HCC nüksü sağkalım oranlarını azalttığı gibi, nüks gelişmiş olan hastalarda tedavi seçenekleri de sınırlıdır. Bu nedenle preoperatif hasta seçimi dikkatle yapılmalıdır. Milan, UCSF, Upto7 kriterleri ve diğer bu nedenle geliştirilmiş olup sadece tümörün sayısı ve boyutu ile ilgili parametreler içerir. Bunun dışında, tümör diferansiasyonu ve damar invazyonu da nüksü etkileyen faktörler arasındadır. Canlı vericili karaciğer transplantasyonlarında bekleme listesindeki süre kısa olup erken tedavi şansı olduğu için sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Bazı çalışmalarda immunsupresif ajanların da nüks gelişmesini etkilediği bildirilmektedir. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) inhibitörleri, kalsinörin inhibitörlerine göre transplant sonrası nüksü belirgin azaltmakta ve sağkalım oranını artırmaktadır.⁷

Çeşitli çalışmalarda karaciğer transplantasyonu sonrası HCC nüksünün farklı lokalizasyonlarda ve farklı zamanlamada ortaya çıktığını ileri sürmektedirler. HCC için nüks tipik olarak çoğunlukla karaciğer dışı lokasyonlarda ortaya çıkmaktadır ve ortalama nüks gelişme zamanı postop 1 ve 2. yıllar arasında olmaktadır.^{1,3} Bizim hastamızda da benzer şekilde postoperatif 2. yılında, ekstrahepatik, vertebral tek odak nüks ortaya çıktı.

Fernandez-Sevilla ve ark.'nın çalışmasında HCC nedenli karaciğer transplantasyonu uygulanmış olan 493 hastanın

70'inde (%14.2) postop median 17. ayda nüks gelişmiştir. Nükslerin çoğu ekstrahepatik (akciğer, lenf nodu, kemik) olarak gelişmiştir.⁸ Bizim hastamızda da 24. ayda ekstrahepatik yerleşimli nüks gelişmiştir.

Günay ve ark. yaptığı çalışmada da nüks karaciğer dışı organlarda daha çok görülmüş, olguların sadece 1/4'ü karaciğerde gelişmiş.⁹ Nükslerin ön planda karaciğer dışı organlarda gelişmesinin tam nedeni aydınlatılamasa da tümörün farklı biyolojik davranışsal özellikleri nedeniyle olabileceği ileri sürülmüştür.

Nüks gelişenlerde hepatik ya da ekstrahepatik tek lezyon varlığında cerrahi girişim önerilmektedir. Cerrahi şansı olmayanlara sorafenib ve/veya sirolimus önerilmektedir. Sonuç olarak; karaciğer transplantasyonu sonrası gelişen HCC nüksü kötü prognoz ile ilişkilidir. Tedavisinde mümkünse cerrahi rezeksiyon sağkalımın iyileşmesini sağlayabilmektedir. HCC nüksünün ekstrahepatik alanlarda daha sıklıkla ortaya çıktığı akıld tutulmalıdır. Erken tanı, nüksün erken tedavisini ve dolayısıyla sağkalımın iyileştirilmesini mümkün kılmaktadır.

Kaynaklar

1. Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Yu MC, Lee WC. Characterization of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: perioperative prognostic factors, patterns, and outcome. *Asian J Surg* 2011; 34: 128-134.
2. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
3. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolessi GE, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004; 10: 534-540.
4. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
5. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35-43.
6. Takada Y, Ito T, Ueda M, Sakamoto S, Haga H, Maetani Y, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig Dis.* 2007;25:299-302.
7. Miyagi S, Kawagishi N, Sekiguchi S, Akamatsu Y, Sato K, Takeda I, et al. The relationship between recurrences and immunosuppression on living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2012;44(3):797-801.
8. Fernandez-Sevilla E, Allard MA, Selten J, Golse N, Vibert E, Sa Cunha A, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Is there a place for resection?. *Livert Transplant.* 2017; 23 (4):440-447. doi:10.1002/lt.24742.
9. Günay Y, Güler N, Akyıldız M, Dayangaç M, Yaprak O, Yüzer Y, Tokat Y. Hepatosellüler karsinoma ve canlı vericili karaciğer nakli; kanser nüksü ve hasta sağkalımını etkileyen faktörler. Tek merkez deneyimi. *Gaziantep Med J.* 2013; 19 (3):173-179.