

# Florence Nightingale Hastanesi Karaciğer Nakli Ünitesi hepatosellüler karsinom deneyimi

## Hepatocellular carcinoma experience of Florence Nightingale Hospital Liver Transplantation Unit

Yaman Tokat

*İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi, Karaciğer Nakil Ünitesi, İstanbul, Türkiye*

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı hepatosellüler karsinom (HSK) tanısı ile karaciğer nakli yapılmış hastaların sonuçlarını değerlendirmektir.

**Hastalar ve yöntemler:** 2004 ve 2015 yılları arasında toplam 841 hastaya karaciğer nakli yapıldı. Bu hastaların 192'sine (%20) kadavra vericiden, 649'una (%80) ise canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı. Hepatosellüler karsinom tanısı konulmuş tüm hastalar (n=220) tespit edildi. Bu hastaların klinik özellikleri, ameliyat öncesi, sırası ve sonrası verileri, greft ve hasta sağkalım süreleri retrospektif olarak incelendi. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Hepatosellüler karsinom tanısıyla karaciğer nakli yapılan toplam 220 hastanın ortalama yaşı 58 yıl (IQR 53-61) olarak saptandı. Bu hastaların 54'üne (%24) kadavra vericiden, 166'sına (%76) canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı. Ortalama MELD skoru 12 (IQR 9-17) idi. Median serum AFP değeri 27 ng/mL (IQR 7-109) idi. Milan kriterleri 139 hastada (%64) sağlandı. Milan kriterleri dışı hasta sayısı 81 (%36) idi. Patoloji raporunda üç hastada (%1) kolanjiyosellüler karsinom (KSK), yedi hastada (%4) mix HSK + KSK ve 210 hastada (%95) pür HSK görüldü. Ameliyat sırası ölüm 14 hastada (%6) görüldü. Kırk üç hastada (%19) nüks hastalık görüldü. Toplam bir yıllık sağkalım oranı %89, beş yıllık sağkalım oranı %76 idi.

**Sonuç:** Çalışmamızın bulgularına dayanarak, hastalar düşük AFP değerleri ile vasküler invazyon olmaksızın iyi seçilir ise karaciğer nakli karaciğer sirozuz ile beraber olan HSK tedavisinde hastalık kürü için mükemmel bir potansiyel oluşturduğu ve önerilen tedavi seçeneği olduğu söylenebilir.

**Anahtar sözcükler:** Hepatosellüler karsinom; karaciğer nakli; sağkalım oranı.

### ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study is to evaluate the results of the patients with Hepatocellular carcinoma (HCC), who underwent liver transplantation.

**Patients and methods:** Between 2004 and 2015, a total of 841 patients underwent liver transplantation. Out of these patients, 192 patients (20%) were deceased donor liver transplantations and 649 patients (80%) were living donor liver transplantation. All patients who were diagnosed with HCC were identified (n=220). The clinical characteristics, pre-, intra- and postoperative data, graft and patients survival were retrospectively reviewed. The results were statistically analyzed.

**Results:** There were 220 patients in the age of 58 years (IQR 53-61) who underwent liver transplantation for HCC. Of these patients, 54 patients (24%) were deceased donor liver transplantation and 166 patients (76%) were living donor liver transplantation. The median lab-MELD-score was 12 (IQR 9-17). The median AFP value was 27 ng/mL (IQR 7-109). The Milan criteria were met in 139 patients (64%). Outside Milan criteria were 81 patients (36%). The pathology report has shown cholangiocellular carcinoma (CCC) in three patients (1%), mixed HCC + CCC in seven patients (4%) and pure HCC in 210 patients (95%). Perioperative death was seen 14 patients (6%). Recurrent disease occurred in 43 patients (19%). The overall one year survival was 89% and the five-year survival was 76%.

**Conclusion:** Based on the results of our study we can conclude that liver transplantation is the treatment of choice for HCC in cirrhosis with an excellent potential to cure the disease, if the patients is well selected with low AFP value without vascular invasion.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma; liver transplantation; survival rate.

Hepatosellüler kanser (HSK), dünyada en sık görülen kanserlerdendir ve kanser ilişkili ölümlerin başlıca nedenlerindendir. Hepatosellüler kanserin en sık nedeni kronik hepatit virüs enfeksiyonları

zemininde gelişen sirozdur.<sup>[1,2]</sup> Rezeksiyon, radyofrekans ablasyon, kemoembolizasyon, radioembolizasyon veya karaciğer nakli gibi değişik tedavi seçenekleri mevcuttur. Etkili onkolojik bir tedavi yaktır.

Girişimsel tedavi seçenekleri köprü tedavi olarak faydalıdır ancak bu yöntemler hastalık için kesin kür sağlamaz. Karaciğer nakli, erken HSK'da seçilmiş hastalarda en iyi tedavi seçeneğidir. Bu seçilmiş hastalarda uzun dönem sağkalım oranları, HSK olmaksızın karaciğer nakli yapılmış hastaların uzun dönem sağkalım oranları ile benzerdir. Bununla birlikte, dünyadaki organ sayısının kısıtlılığı erken evredeki bu hastalarda organ naklini oldukça zor hale getirmektedir. Hastaların çoğunda listede bekleme süresince tümör progresyonu olmaktadır ve ileri evre hastalığı olanların uzun süreli sağkalım oranları daha kötüdür. Bizim görüşümüz canlı vericiden karaciğer naklinin erken evre tümörü olan hastalarda mükemmel uzun süreli sağkalım oranlarını elde etmek için en uygun tedavi seçeneği olduğudur. Tüm dünyada kabul gördüğü üzere HSK'nin takip ve tedavisinde Milan kriterleri altın standarttır. Milan kriterleri; tümör sayısının üçten az, tek tümör varsa çapı 5 cm'den küçük, birden çok tümör varsa en büyüğü 3 cm çapı aşmaması ve ekstra hepatik yayılım olmamasıdır. Bu çalışmanın amacı, merkezimizde HSK tanısı konulan ve karaciğer nakli yapılan, Milan kriterleri içi ve dışında olan tüm hastaların bir ve beş yıllık sağkalım sürelerini incelemektir.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ekim 2004 ve Haziran 2015 tarihleri arasında merkezimizde 841 hastaya karaciğer nakli yapılmıştır. Tüm hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların 192'sine (%20) kadavra vericiden, 649'una (%80) ise canlı vericiden karaciğer nakli yapılmıştır. Hepatosellüler kanser tanısı konulmuş tüm hastalar (n=220) belirlenmiştir. Hastaların demografik verileri, karaciğer nakil endikasyonları, klinik seyirleri, MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorları, ameliyat notları, ameliyat sonrası seyirleri, primer immünsüpresif tedavileri, rejeksiyon, rejeksiyon tedavileri, verici kriterleri, iskemi süreleri, verici takipleri, greft ve hasta sağkalım süreleri kaydedilmiştir. Ek olarak, Milan kriterlerinde olmayan fakat tümör davranışını belirleyip prognoz üzerine etkili olan serum alfa fetoprotein (AFP) değerleri, mikrovazyon varlığı ve histolojik grade de incelenerek sağkalım üzerine etkileri incelenmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Tüm hastalar karaciğer nakli için standart araştırma programı ile incelenmiştir: rutin kan testleri, viroloji, karaciğer Doppler ultrasonografik incelemesi, bilgisayarlı tomografi anjiyografisi ve kara-

ciğerin portal rekonstrüksiyonu, akciğer fonksiyon testleri ve kardiyak incelemeler. Canlı vericiden karaciğer nakli için verici kriterleri: 18-65 yaş arası, 4. dereceye kadar akrabalık veya akrabalık olmayanlarda bölgesel etik kurul onayı, verici remnant karaciğer volümü  $\geq$  %30, yağlanma oranı  $<$  %10, homozigot Faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu olmaması, ek hastalık olmaması. Vericiler için rutin inceleme protokolünde bilgisayarlı tomografi anjiyografi dışında biliyer anatomi-yi görmek amacıyla manyetik rezonans kolanjiografi de eklenmiştir.

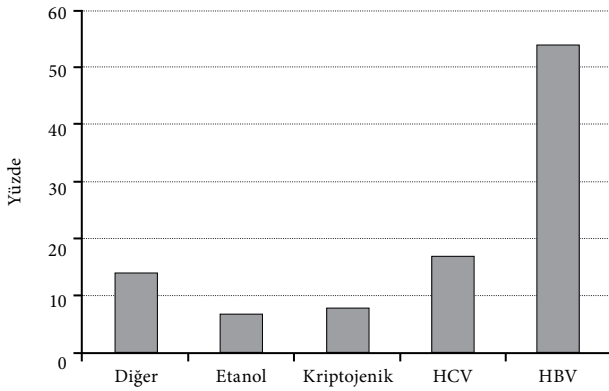
Karaciğer nakli sonrası immünsüpresif tedavi kal-sinörin inhibitörleri ve metilprednizolon, ek olarak mikofenolat mofetil içermektedir. Doz veya içerik değişimleri klinik seyre göre bireysel olarak yapılmıştır. Nakil sonrası hastalar ilk yıl en az ayda bir kez, ikinci ve dördüncü yıllar arası üç ayda bir, beşinci yıldan sonra yıllık olarak takip edilmişlerdir. Takip sürecinde öykü, fizik muayene, karaciğer Doppler ultrasonografisi ve rutin kan testleri dahil edilmiştir.<sup>[3]</sup>

## İstatistiksel analizler

Değerler median ve interkuartil aralık (IQR) olarak belirtilmiştir. Sürekli değişkenler Mann-Whitney testi ile karşılaştırılmıştır. Oranların karşılaştırılması Fisher'in kesin testi ile yapılmıştır. Sağkalım Kaplan-Meier metodu ile hesaplanmıştır ve log-rank testi ile gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

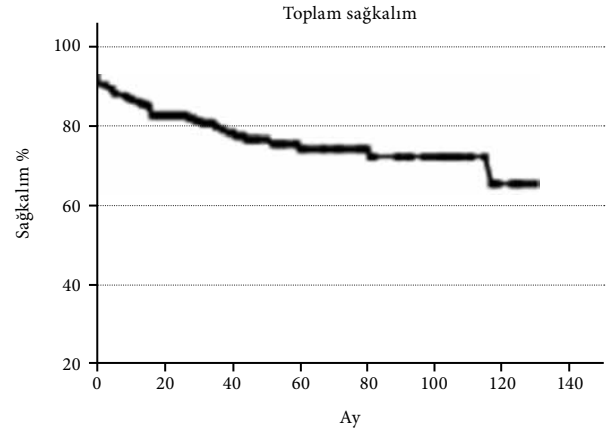
## BULGULAR

Hepatosellüler kanser nedeniyle karaciğer nakli yapılan 220 hastanın median yaşı 58 yıl (IQR 53-61) olarak saptandı. Elli dört hastaya (%24) kadavra vericiden, 166 hastaya (%76) canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı. Karaciğer sirozu etyolojileri; 118 hastada (%54) hepatit B, 38 hastada (%17) hepatit C, 18 hastada (%8) kriptojenik, 15 hastada (%6) alkolik, 31 hastada (%15) diğer nedenler olarak saptandı (Şekil 1). Median lab-MELD skoru 12 (IQR 9-17) idi. Median AFP değeri 27 ng/mL (IQR 7-109) idi. Yüz otuz dokuz hasta (%64) Milan kriterleri dahilinde, 81 hasta (%36) ise bu kriterlerin dışındaydı. Yüz elli altı hastada sağ lob canlı vericili karaciğer nakli, dört hastada ise sol lob canlı vericili karaciğer nakli uygulandı. Tüm hastalara karaciğer nakli aynı nakil ekibi tarafından daha önce tarif edilmiş olan standart teknik ile yapıldı.<sup>[3]</sup> Median greft ağırlığı/alıcı ağırlığı 1.1 (IQR 0.9-1.3) idi. Ameliyat sırası komplikasyon görülmedi. Ameliyat sonrası histopatolojik



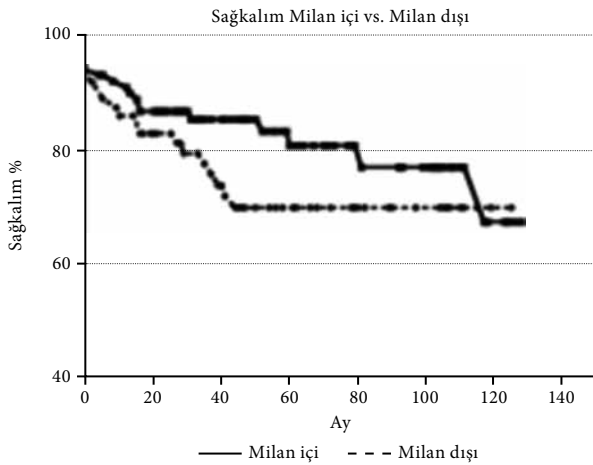
**Şekil 1.** Hepatosellüler karsinom tanısıyla karaciğer nakli yapılan hastalarda etyolojik nedenlerin oranları. HCV: Hepatit C virüsü; HBV: Hepatit B virüsü.

incelemede üç hastada (%1) Kolanjiosellüler karsinom (KSK), yedi hastada (%4) mix tip HSK + KSK, 210 hastada (%95) saf HSK görüldü. Tümöral lezyonların median sayısı 2 (IQR 1-4) idi. Median tümör çapı 3 cm (IQR 2-5) idi ve median total tümör volümü 5.5 (IQR 2.5-8.5) idi. Histopatolojik evrelemede 42 hastada (%19) grade 1, 122 hastada (%55) grade 2, 38 hastada (%17) grade 3 tümör izlendi. On sekiz hastanın histopatolojik evreleme verilerine ulaşılamadı. Kırk üç hastada (%19) rekürren hastalık görüldü. Yirmi iki hastada (%10) mikrovasküler invazyon görüldü. On bir hastada (%5) makrovasküler invazyon görüldü. Ameliyat sonrası ölüm 14 hastada (%6) görüldü ve nedenler şu şekildedir: Sepsis, greft yetmezliği, vena kava trombozu, pul-

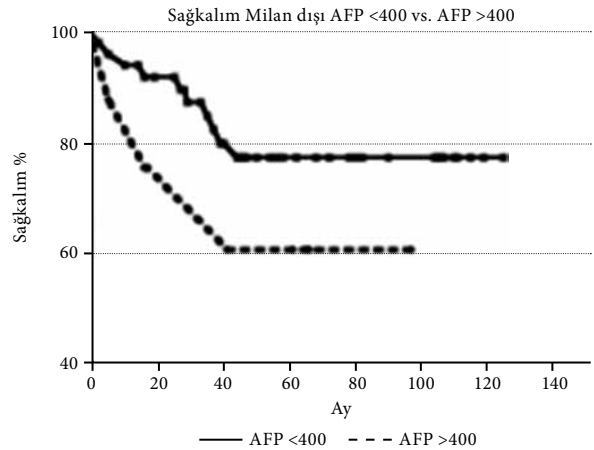


**Şekil 2.** Toplam (n=220) sağkalım oranları. Bir yıllık sağkalım oranı %89, beş yıllık sağkalım oranı %76.

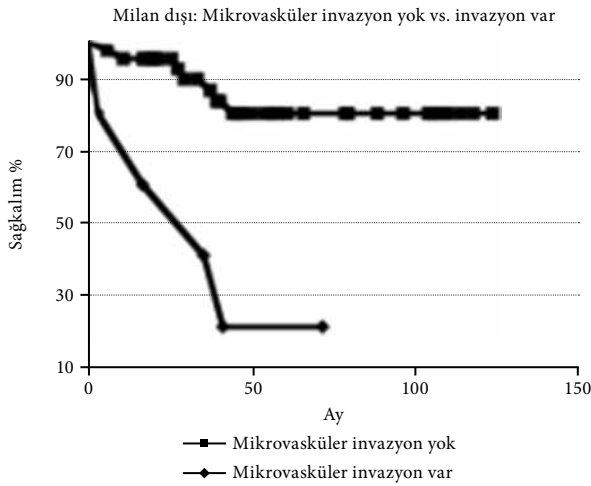
moner emboli ve primer non-fonksiyon. Toplamda 59 hasta (%29) öldü, median süre 29 ay (IQR 10-53) idi. Toplam bir yıllık sağkalım %89, beş yıllık sağkalım %76 idi. Toplam bir yıllık sağkalım oranı %89, beş yıllık sağkalım oranı %76 olarak saptandı (Şekil 2). Sağkalım oranlarının Milan kriterleri dahilindeki hastalarda Milan kriterleri dışında olan hastalardan daha iyi olduğu görüldü (Şekil 3). Milan kriterleri dışındaki hastaların sağkalım sürelerinin AFP değeri <400 ng/mL olan hastalarda AFP değeri >400 ng/mL olan hastalara göre daha iyi olduğu görüldü (Şekil 4). Milan kriterleri dışında olup ameliyat sonrası histopatolojik incelemede mikrovasküler invazyon görülenlerin sağkalım süreleri



**Şekil 3.** Milan kriterleri içinde ve dışında olan hastaların sağkalım oranlarının karşılaştırılması. Milan kriterleri içinde olan hastalarda (n=109) bir yıllık sağkalım oranı %91, beş yıllık sağkalım %84. Milan kriterleri dışında olan hastalarda (n=81) bir yıllık sağkalım %87, beş yıllık sağkalım %70.



**Şekil 4.** Milan kriterleri dışında olan hastalarda AFP (cut-off: 400 ng/mL) değerlerine göre sağkalım oranlarının karşılaştırılması. AFP <400 ng/mL (%44 hasta), bir yıllık sağkalım %94, beş yıllık sağkalım %77. AFP >400 ng/mL (%10 hasta), bir yıllık sağkalım %79, beş yıllık sağkalım %60. AFP: Alfa fetoprotein.



**Şekil 5.** Milan kriterleri dışı olup mikrovasküler invazyon olan ve olmayan hastaların sağkalım oranlarının karşılaştırılması. Mikroinvazyon olmayan (n=61) hastaların bir yıllık sağkalım oranı %95, beş yıllık sağkalım süreleri %80. Mikroinvazyon olan (n=8) hastaların bir yıllık sağkalım oranı %67, beş yıllık sağkalım oranı %12.

mikrovasküler invazyon olmayanlara göre daha kısaydı (Şekil 5).

## TARTIŞMA

Karaciğer nakli HSK için en uygun tedavi seçeneğidir, çünkü hem HSK hem de altta yatan hastalık olan siroz için küratif bir tedavidir. Kadavra vericili karaciğer naklindeki zorluk organ bulma kısıtlılığı nedeniyle bekleme listesindeki hastalarda tümör progresyonu riskinin çok yüksek olmasıdır. Canlı vericili karaciğer nakli, hasta organ bekleme listesinde beklemek zorunda kalmadığı ve hastalığın erken evrelerinde nakil yapılabildiği için ideal bir alternatiftir. Bu hastalarda MELD skoru genellikle düşük olmaktadır ve sonuçlar mükemmeldir. Bununla birlikte, bazı yayınlarda canlı vericili karaciğer naklinin HSK nüksü açısından kadavra vericili karaciğer nakli ile karşılaştırıldığında dezavantajları olduğu ifade edilmiştir.<sup>[4-7]</sup> Başka çalışmalar da HSK için yapılan kadavra vericili karaciğer nakli ile canlı vericili karaciğer nakli arasında uzun süreli sonuçlar açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir. En önemli parametrenin morfoloji ve biyoloji olduğu, greft tipi olmadığı iddia edilmiştir.<sup>[8]</sup> Bizim çalışmamızdaki veriler de benzer sonuçlar vermiştir. Hepatosellüler kanser nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastaların uzun süreli sağkalım süreleri oldukça iyidir, hatta HSK olmadan yapılan karaciğer nakli hastaları ile benzerdir. Merkezimizde hastalar AFP değeri, tümör çapı

ve invazyon derecesi açısından değerlendirildikten sonra karaciğer nakli yapılmaktadır ve mükemmel sonuçların ancak AFP değeri düşük, küçük tümör çapı olan ve vasküler invazyonu olmayan hastalarda elde edilebildiği görülmüştür.

Çalışmamızdaki bulgulara dayanarak HSK varlığında canlı vericili karaciğer naklinin AFP değeri düşük, küçük tümör çapı olan ve vasküler invazyonu olmayan hastalarda ideal bir tedavi olduğu sonucuna varılabilir. Karaciğer nakli için ideal zamanı belirlemek sonuçlar açısından oldukça önemlidir.

## Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

## Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Byam J, Renz J, Millis JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013;2:22-30.
2. Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, Belghiti J, Curley S, Fong Y, et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol* 2010;28:3994-4005.
3. Guler N, Dayangac M, Yaprak O, Akyildiz M, Gunay Y, Taskesen F, et al. Anatomical variations of donor portal vein in right lobe living donor liver transplantation: the safe use of variant portal veins. *Transpl Int* 2013;26:1191-7.
4. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Ng IO, Wong J. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2007;94:78-86.
5. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown RS Jr, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1601-8.
6. Vakili K, Pomposelli JJ, Cheah YL, Akoad M, Lewis WD, Khettry U, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Increased recurrence but improved survival. *Liver Transpl* 2009;15:1861-6.
7. Park MS, Lee KW, Suh SW, You T, Choi Y, Kim H, et al. Living-donor liver transplantation associated with higher incidence of hepatocellular carcinoma recurrence than deceased-donor liver transplantation. *Transplantation* 2014;97:71-7.
8. Hu Z, Qian Z, Wu J, Zhou J, Zhang M, Zhou L, et al. Clinical outcomes and risk factors of hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation: A multi-centre comparison of living donor and deceased donor transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 Sep 14.