

Hepatosellüler karsinoma ve canlı vericili karaciğer nakli; kanser nüksü ve hasta sağkalımını etkileyen faktörler. Tek merkez deneyimi

Hepatocellular carcinoma and living donor liver transplantation; the factors associated with recurrence and survival of patients. A single center experience

Yusuf Günay¹, Necdet Güler¹, Murat Akyıldız¹, Murat Dayangaç¹, Onur Yaprak¹, Yıldray Yüzer¹, Yaman Tokat¹

¹Karaciğer Nakli Merkezi, Florence Nightingale Hastanesi, Şişli, İstanbul

Özet

Karaciğer nakli, siroz zemininde gelişen hepatosellüler karsinomlarda en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak nakil sonrası görülen tümör nüksü en kaygı verici sonuçtur. Bu çalışmamızda, canlı vericili karaciğer nakli sonrası karşılaşılan tümör nüksü ve hasta sağkalımına etki eden faktörler araştırıldı. Çalışmamıza hepatosellüler karsinom nedeni ile canlı vericili sağ lob karaciğer nakli olan 109 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 55.2±7.82 (26-72) yıl olan hastaların 57'si (%52.3) Milan kriterleri içinde idi. Ortalama tümör çapı 36.44±22.64 (5-140) mm olan hastalardaki tümörlerin %55'i multifokal özellik göstermekteydi. Ortalama takip süresi olan 31.4±26.2 (4-94) ay içinde 16 (%14.7) hastada nüks tespit edildi. Tümörün çapı, kötü diferansiye tümör ve hepatit B nüksü olmasının hem tümör nüks riksini arttırdığı hem de sağkalımı düşürdüğü tespit edildi. Tümörün Milan kriterleri dışında olması nüks riskini artırırken, sağkalım üzerinde etkisi görülmedi. Nüks gelişen hastalarda sağkalım oranı ve süresi daha düşük bulundu. Toplam 109 hastada; 87 hasta yaşarken (%75.2), 27 hastada ise (%24.8) ölüm gözlemlendi. Nüks gelişen ve gelişmeyen hastalardaki bir yıllık sağ kalım sıra ile %54.27±12.89 ve %85.54±4.36 olarak tespit edildi. Sonuç olarak, hepatosellüler karsinom nedeni ile yapılan karaciğer nakli sonrası gelişen nüks, sağkalım oranını azaltmaktadır. Tümörün hem nüks hem de sağkalıma olan etkisini belirlemek için, nakil öncesi Milan kriterleri ile birlikte tümörün diğer özellikleri de değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Canlı vericili karaciğer nakli; hepatosellüler karsinom; hepatosellüler karsinom nüksü

Abstract

Liver transplantation is considered to be the most effective treatment for hepatocellular cancer (HCC) arising in the setting of cirrhosis. However, HCC recurrence remains a concern after liver transplantation. In this study, our goal was to investigate the factors associated with recurrence and survival of the patients after living donor liver transplantation. One hundred and nine patients underwent living donor liver transplantation due to hepatocellular cancer were included in the study. The average age was 55.2±7.82 (26-72) years and 89% of patients were male. Of the 109 patients, 57 (52.3%) met Milan criteria. The mean tumor size was 36.44±22.64 (5-140) mm and 55% of tumor had multifocality. Sixteen (14.7%) patients developed tumor recurrence in a mean follow up of 31.4±26.2 (4-94) months. Tumor size, poor differentiation and hepatitis B recurrence were associated with higher tumor recurrence and lower survival rate. Although tumors outside the Milan criteria were associated with high recurrence, they did not affect survival rate. The survival rate was lower in patients with tumor recurrence. Of the 109 patients, 87 (75.2%) were alive while 27 (24.8%) were deceased. The overall survival rates at first year in patients with recurrence and without recurrence were 54.27±12.89% and 85.54±4.36% respectively. In conclusion, tumor recurrence decreases patients survival rate after living donor liver transplantation performed for HCC. In order to predict both tumor recurrence and patient survival, all other tumor characters should be evaluated with the Milan criteria prior to transplantation.

Keywords: Living donor liver transplantation; hepatocellular carcinoma; hepatocellular carcinoma recurrence

Giriş

Hepatosellüler kanser (HSK), dünyada görülen kanserler içinde altıncı sırada olmakla birlikte ölüme sebebiyet veren kanserler içinde ise üçüncü sıradadır. Aynı zamanda kronik hepatit B ve C hastalığı olan hastalarda da başlıca ölüm sebebidir (1). HSK, çoğunlukla siroz zemininde gelişmektedir (2). Karaciğer nakli (KN), siroz zemininde gelişen HSK'larda etkili bir tedavi yöntemidir (3,4). Ancak, karaciğer nakli olan hastalarda en önemli risk ise nakil sonrası görülen %10-30 oranındaki kanser nüksleridir (5). Kanser nüksünün, hasta sağkalım oranlarını belirgin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (6). Nüks gelişen hastalarda ise tedavi imkanı oldukça sınırlıdır. Hasta seçimi nüksün azaltılması için çok önemlidir. Günümüzde postoperatif nüksün önlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bazı

kriterler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kriterler içinde en çok kullanılanı Milan kriterleri olmakla birlikte bu kriterler sadece tümörün boyut ve sayısı gibi özellikleri ile ilgilidir (7). Ayrıca, damar invazyonu ve diferansiyonu nüksü etkileyen diğer faktörler olarak gösterilmiştir (8,9). Diğer taraftan, canlı vericili KN'nin nakil bekleme sürelerini azaltarak erken tedavi şansı sağladığı ve buna bağlı olarak bu hastaların sağkalım oranlarının da daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir (10).

Bu çalışmamızda, canlı vericili karaciğer nakli sonrası görülen HSK nüksü ve hasta sağkalımını etkileyen faktörler araştırıldı.

Gereç ve yöntemler

Merkezimize ait kayıtların retrospektif olarak incelenmesi ile Temmuz 2004 - Temmuz 2012 tarihleri arasında HSK nedeni ile 109 hastaya canlı vericili karaciğer naklinin yapıldığı saptanmıştır. Çalışmada,

İletişim/Correspondence to: Yusuf Günay, Karaciğer Nakli Merkezi, Florence Nightingale Hastanesi, Abide-i Hürriyet Cad. No: 164, Şişli, İstanbul, TÜRKİYE
Tel: +90 533 597 3016
drygunay@yahoo.com

Geliş Tarihi: 13.07.2013 **Kabul Tarihi:** 23.08.2013
Received: 13.07.2013 **Accepted:** 23.08.2013

DOI: 10.5455/GMJ-30-2013-161
http://gul6.bim.gantep.edu.tr/~tipdergi
ISSN 1300-0888

hastaların demografik bilgileri, nakil öncesi MELD ve Child-Pugh skorları (11), preoperatif AFP (alfa fetoprotein) düzeyi, nakil öncesi tümörün özellikleri (tümör çapı ve sayısı, damar invazyonu, karaciğer dışı invazyon varlığı) karaciğere yönelik yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) sonuçları, nüksün görüldüğü süre ve nüks sonrası uygulanan tedavi yöntemleri ile ilgili veriler değerlendirildi. Ayrıca, hastalarda küçük HSK'nın nüks üzerindeki etkisine bakıldı (küçük HSK, tek ve tümör çapının 2 cm ve daha küçük olması ile tanımlandı) (12). Milan kriterleri, bir tümör varsa ≤ 5 cm tümör sayısını ≤ 3 ve her tümör boyutunun ≤ 3 cm olması olarak tanımlanmaktadır (7). Eksplant karaciğerde 4'ten fazla tümör nodülün bulunması multifokal tümör olarak tanımlandı (13). Ayrıca, hastalarımızda nakil sonrası kullandığımız immunsupresyon ilaçlar standart olarak steroid, kalsinörin inhibitörü (genellikle takrolimus) ve mikofenolat mofetil şeklinde idi. Nüks gelişen hastalarda antineoplastik ilaç olarak sorafenib kullanıldı. Hastalar, HSK nüksü gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Bu çalışmayla ilgili yerel Etik Kurul izni alınmıştır.

İstatistik analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans, oran) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinin multivariate değerlendirmelerinde Stepwise Lojistik regresyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Yates Continuity Correction ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sağkalım değerlendirmelerinde Kaplan Meier sağkalım analizi ve Log Rank test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 109 hastanın yaş ortalaması 55.2 ± 7.82 (26-72) yıl ve hastaların %89'u erkekti. Ortalama MELD skoru 13.1 (6-28) olan hastaların %40.2'si Child-Pugh A skoruna sahipti. Hastaların tanı aldıktan sonra ile nakil oluncaya kadar geçen süre ortalama 22.0 ± 7.7 (14-36) gündü. Bu hastalarda görülen ortalama tümör sayısı 1 ile 30 arasında değişmekte olup, ortalama 3.71 ± 4.72 iken; tümör çapları 5 mm ile 140 mm arasında değişmekte olup, ortalama 36.44 ± 22.64 mm idi. Total tümör ölçümleri ise 5 mm ile 300 mm arasında değişmekte olup, ortalama 69.11 ± 55.06 mm olarak tespit edildi. Tümörlerin %55'inin multifokal özellikte olduğu ve 13 (%11.8) hastadaki tümörün damar invazyonu yaptığı tespit edildi. Hastaların %52.3'ünün Milan kriterlerinin içinde olduğu görüldü (Tablo 1). Nakilden önce dört hastaya HSK nedeni ile tedavi uygulanmış olup bunlar, karaciğer sol lateral segmentektomi, sol hepatektomi, sağ hepatektomi ve

radıofrekans ablasyon (RFA) tedavisi şeklinde idi. Kronik hepatit B (HBV) %55 ile sirozun en çok görülen sebebiydi ve bu hastaların 6'sında (%8.5) HBV nüksü tespit edildi.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri (n=109).

Yaş (yıl)	55.2±7.82 (26-72)
Cinsiyet	
Kadın	12 (%11)
Erkek	97 (%89)
MELD skoru (ort.)	13.1 (6-28)
Child-Pugh skoru (%)	
A	%40.2
B	%34.6
C	%25.2
Etiyoloji	
HBV	60 (%55)
HCV	17 (%15.5)
HBV+HDV	11 (%10)
Alkol	6 (%5.5)
Kriptojenik	13 (%12)
Diğer	2 (%2)
Preoperatif AFP düzeyi (ng/ml)	137±304 (1-2271)
Preoperatif AFP>400 ng/ml	9 (%8.3)
Tümör sayısı (ortalama)	3.7±2.7 (1-30)
En büyük tümör çapı (ortalama, mm)	36.4±22.6 (5-140)
Toplam tümör çapı (ortalama, mm)	69.1±55.0 (5-300)
Multifokalite oranı	60 (%55)
Damar invazyonu	13 (%11.9)
Diferasyon	
İyi	20 (%18.9)
Orta	72 (%67.9)
Kötü	14 (%13.2)
Milan kriterlerinin içinde olan hasta sayısı	57 (%52.3)

Ortalama takip süresi olan 31.4 ± 26.2 (4-94) ay içinde, 16 (%14.7) hastada nüks tespit edildi. HSK nüksü nakilden sonra ortalama 11.0 ± 9.4 (4-26) ayda görüldü. Bu hastalardan sadece dördünde (%25) nüks karaciğerde saptandı. Karaciğerde nüks görülen hastaların sadece birinde tümör rezeksiyonu ve sonrasında tekrar karaciğerde nüks nedeni ile RFA tedavisi uygulandı. Diğer 3 hastaya ise kemoterapi uygulandı.

Karaciğer dışındaki nüksler ise başta akciğer olmak üzere vücudun birçok farklı yerlerinde tespit edildi ve bunlar için farklı tedaviler uygulandı. Bu hastalardan 3'ünde karın içi yaygın tutulum vardı ve hepsine kemoterapi uygulandı. İki hastada sağ, birinde sol olmak üzere 3 hastada sürrenal bez tutulumu olduğu tespit edildi. Bir hastaya sağ sürrenalektomi ile birlikte sağ nefrektomi diğer ikisine ise sürrenalektomi ameliyatı yapıldı. Akciğer tutulumu olan üç hastaya ise lobektomi ameliyatı yapıldı. Diğer üç hastanın ikisinde kemik ve birinde kranial tutulum olduğu tespit edildi ve üçüncüde kemoterapi tedavisi uygulandı.

Nüks gelişmiş ve yaşayan hastaların dördünden ikisi akciğer tutulumu nedeni ile lobektomi, biri sol sürrenal

tutulumu nedeni ile sürrenalektomi ve biride karaciğer tutulumu nedeni kemoterapi almış hastalardır.

Tablo 2. Nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri.

	Nüks gelişen (n=16)	Nüks gelişmeyen (n=93)	P değeri
Yaş (yıl)	56.0±7.8	55.0±7.7	0.632
MELD skoru	10.7±4.7	13.5±5.3	0.241
Nakil bekleme süresi (gün)	38.6±49.3	42.0±55.9	0.862
Preoperatif AFP düzeyi (ng/ml)	164±30	133±34	0.545
AFP >400 düzeyi ng/ml	2(%12.5)	7 (%7.5)	0.618
Etyoloji (HBV)	12(%75)	47(%50.5)	0.13
Hepatit B nüks	4 (%25)	2(%2.2)	0.002
Tümör sayısı	5.31±6.2	3.4±4.4	0.134
En büyük tümör boyutu (mm)	53.8±30.1	33.5±19.8	0.002
Total tümör boyutu (mm)	79.0±50.7	59.8±43.4	0.03
Küçük HSK	0	19 (%20.7)	0.069
Multifokalite	13 (%81.3)	47 (%50.5)	0.045*
Kötü diferasyon	5 (%31.3)	9 (%10)	0.017*
Vasküler invazyon	4 (%25)	9 (%9.7)	0.098
Milan kriterlerin dışında	12 (%75)	40 (%43)	0.036*
UCSF kriterlerin dışında	10 (%62.5)	34 (%37)	0.100

Nüks gelişen hastalarla, gelişmeyenlerin özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Univaryant analizde; hastaların yaşının, tümör sayısının, cinsiyet dağılımının, ameliyat öncesi MELD skorunun, preoperatif AFP düzeyinin, nakil öncesi bekleme süresinin, küçük HSK oranının ve etiyolojik faktörlerinin nükse etkisinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05).

Nüks görülen hastalardaki ortalama tümör çapı, görülmeyenlere oranla anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (p<0.01). Ancak küçük HSK olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Aynı zamanda, tümörün multifokalite oranının nüks görülen hastalarda daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0.05). Multifokalite tümörün nüks riskini 4.241 (Odds oranı, %95 CI: 1.133-15.869) kat arttırmaktadır. Nüks görülen hastalarda kötü diferasyon görülme oranı, nüks görülmeyen hastalarda ise iyi diferasyon görülme oranı anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05) ve kötü diferasyonun nüks riskini 4.242 kat arttırıcı etkisi olduğu saptandı (Odds oranı, %95 CI: 1.20-14.97).

Milan kriterleri dışında olan hastalarda nüks görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek görüldü (p<0.05). Milan kriterleri dışında tümör varlığı nüks riskini 3.975 (%95 CI: 1.193-13.247) kat arttırmaktadır. Hastalarda nüks görülme durumuna göre vasküler invazyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen (p>0.05), vasküler invazyon varlığında nüks riski 3.111 (%95 CI: 0.828-11.693) kat arttırmakta ve %95 CI aralığı 1 değerini kapsadığından bu durum istatistiksel olarak güvenilir değildir. Nakil öncesi HSK nedeni ile tedavi olan hastalarda nüks görülme oranı daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.05). Ameliyat öncesi tedavi olan hastalarda nüks görülme riski 7.167 (%95 CI: 1.580-32.500) kat daha yüksekti. Hepatit B nüksünün görüldüğü hastalarda tümör nüksünün

görülme oranı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) ve hepatit B nüksünün tümör nüksü riskini 6.923 (%95 CI: 1.26-37.99) kat arttırdığı saptanmıştır.

Nüks üzerine etki eden faktörlerden tümör çapı, multifokalite, diferasyon, Milan kriterleri, vasküler invazyon, ameliyat öncesi tedavi ve hepatit B nüksünün etkilerini Stepwise Lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%87.4) çok iyi düzeyde olduğu görüldü. Modelde son basamakta tümör çapı, ameliyat öncesi tedavi, multifokalite ve nüks hepatit B parametreleri kaldı. Ancak bu parametreler içerisinde nakil öncesi HSK tedavisi dışındaki parametrelerin etkileri anlamlı bulunmamakla beraber Odds oranları oldukça yüksekti (Tablo 3).

Tablo 3. Nüks üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi.

	P	Odds	%95 CI	
			Alt	Üst
Tümör çapı	0.126	5.648	0.613	52.044
Multifokalite	0.081	3.651	0.854	15.619
Milan	0.483	1.756	0.364	8.474
Ameliyat öncesi tedavi	0.032*	8.370	1.200	58.369
Hepatit B Nüks	0.078	5.976	0.817	43.713
Vasküler invazyon	0.918	1.092	0.207	5.759
Kötü Diferasyon	0.696	1.396	0.261	7.463

Kansere bağlı görülen ölüm üzerine etkileri değerlendirilen faktörlerden; yaş, MELD skoru, ortalama tümör sayısı, etiyoloji, multifokal, Milan kriterlerin dışında olması, preoperatif AFP düzeyi, küçük HSK ve cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). Kansere bağlı ölen hastalardaki total tümör çapı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (p<0.05) ve bu hastalarda tümörün kötü diferasyon oranı, yaşayan hastalarda ise

iyi ve orta diferasyon görülme oranı anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.01$). Kansere bağlı ölenlerde Odds oranı 6.746 (%95 CI: 1.77-25.70) olarak saptanmış olup, kötü diferasyonun ölüm üzerine 6.746 kat artırıcı etkisi olduğu görüldü. Kansere bağlı mortalitede vasküler invazyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen ($p>0.05$), vasküler invazyon varlığı ölüm riskini 2.900 (%95 CI: 0.67-12.50) kat arttırmakla beraber, %95 CI aralığı 1 değerini kapsadığından bu durum istatistiksel olarak güvenilir bulunmaktadır. Nüks HSK nedeni ile ölen hastaların nakil öncesi HSK tedavisi görmüş olma oranları tedavi görmeyenlere oranla daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kansere bağlı mortalite görülen hastalardaki hepatit B nüks oranı anlamlı şekilde yüksek görüldü ($p<0.05$).

Univaryant analizlerde kansere bağlı mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinden tümör çapı, kötü diferasyon, vasküler invazyon, nakil öncesi tedavi ve nüks hepatit B etkilerini Stepwise Lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%89.3) çok iyi düzeyde olduğu görüldü. Modelde, hepatit B nüksü ve tümörün kötü diferansiye olması bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Hepatit B nüksünün mortalite üzerine etkisinin Odds oranı 12.266 (%95 CI: 1.85-81.06) olduğu görülmüştür. Tümörün kötü diferansiye olmasının mortalite üzerine etkisinin Odds oranı 8.656 (%95 CI:2.01-37.16) olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Kansere bağlı mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi.

	P	Odds	%95 CI	
			Alt	Üst
Tümör çapı	0.515	2.132	0.219	20.766
Nakil öncesi tedavi	0.251	3.466	0.416	28.909
Hepatit B nüks	0.009**	12.266	1.856	81.064
Vasküler invazyon	0.981	0.978	0.160	5.971
Kötü diferasyon	0.004**	8.656	2.016	37.160

Toplam 109 hastada; 87 hasta yaşarken (%75.2), 27 hastada (%24.8) ölüm gözlendi. Ölen hastaların; 12 (%44.4)'si nüks, 6'sı (%22.2) biliyer sepsis, 4'ü (%14.8) kronik rejeksiyona bağlı greft kaybı, 4'ü (%14.8) pnömoni ve sepsis, ve bir hastada safra anastomoz darlığı nedeniyle yapılan perkütan transhepatik kolanjiyografi sonrası kanama ve akut karaciğer yetmezliği nedeni ile kaybedilmişlerdir. Nüks gelişmeyen hastalardaki bir yıllık sağkalım oranı %85.54±4.36, üç yıllık sağkalım %79.90±5.21 ve beş yıllık sağkalım %71.7±7.21 olarak saptandı (Şekil 1). Nükse göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde nüks görülen hastalardaki sağkalım oranı daha düşük görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Şekil 2). Takip süresi içinde nüks gelişenlerde sağkalım %25 iken gelişmeyenlerde %83 olarak tespit edildi. Nüks gelişen hastalardaki bir

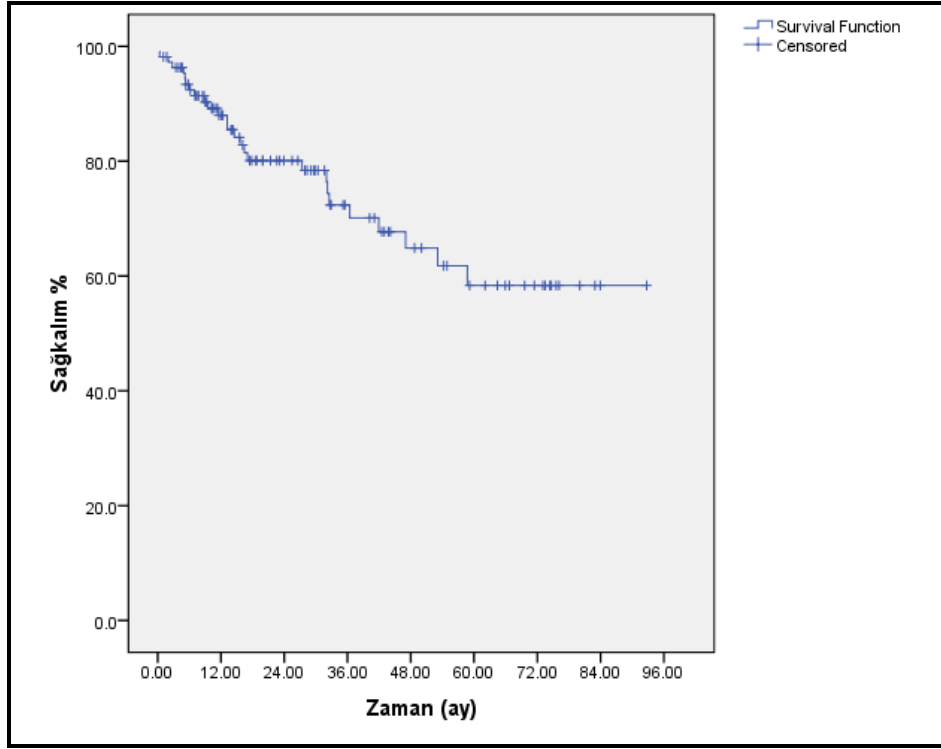
yıllık sağkalım oranı %54.27±12.89, üç yıllık sağkalım oranı %9.044±8.53 ve beş yıllık sağkalım oranı %9.044±8.53 olarak ölçüldü. Nüks saptanan hastalardaki sağkalım süresi kısalmaktadır. Nüks gelişenlerde beklenen yaşam süresi 28.6±5.5 (17-39) ay iken nüks gelişmeyenlerde bu oran 74.3±4.2 (66-83) ay ve her ikisi birlikte alındığında ortalama yaşam beklentisi 65.0±4.3 (56-73) ay olarak tespit edildi. Milan kriterlerine uyan ve uymayan hastalardaki yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Milan kriterlerine uyan hastalar için ortalama yaşam süresi 27.6±23.0 ay iken Milan kriterlerine uymayan hastalar için ise 29.4±24.0 ay olarak tespit edildi ($p=0.799$).

Tartışma

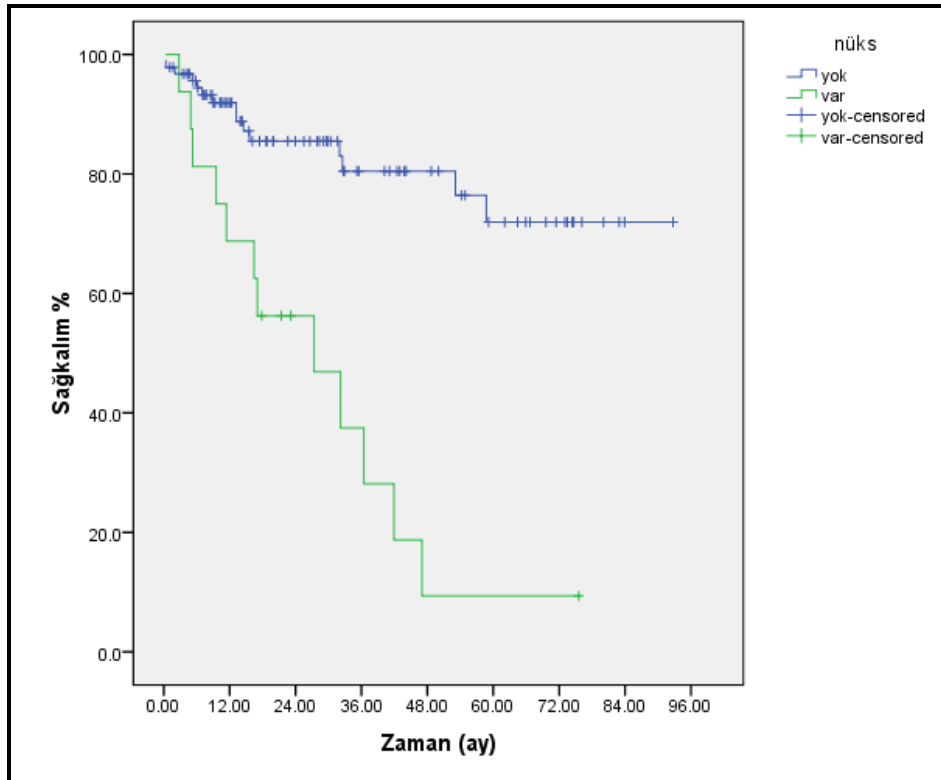
Hepatosellüler kanserin tedavisi için yapılan karaciğer nakli sonrası görülen kanser nüksleri, bu tedavi yönteminin en kaygı verici sonuçlarından biridir (14). Bizim çalışmamızda görülen %14.7 oranındaki nüks ve nüks gelişen hastalardaki düşük sağkalım oranlarının literatürde yayımlanan önceki çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü (3,6,15).

Nakil sonrası kanser nüks riskini belirleyen kriterler içinde günümüzde en çok kullanılanı bizim merkezimizde de olduğu gibi Milan kriterleridir (7). Milan kriterleri, HSK nedeni ile karaciğer nakli olan hastalarda düşük nüks oranı ve dolayısıyla yüksek sağkalım oranına ulaşmak için, hasta seçiminde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak Milan kriterleri dışında kalan hastalarda nüks oranının anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmasına rağmen (16,17) bu kriterlerin dışında tümör varlığının olması, tek başına nüks riskini arttırsada, sağkalım üzerine olan etkisi anlamlı değildi. Çünkü bu kriterler dışında, tümörün diğer özelliklerinin de nüks ve sağkalım üzerine olan etkisi daha önce yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuştur (14,18). Çalışmamızda da bu sonuçlara paralel olarak kanser nüksünü arttıran faktörler arasında; tümörün çapı, multifokal ve kötü diferansiyon göstermesinin önemli olduğu görüldü. Aynı zamanda tümörün kötü diferansiyona sahip olmasının önemli oranda sağkalımı düşürdüğü görüldü. Bunlarla birlikte damar invazyonunun da nüks gelişiminde önemli rol oynadığı ve bu sonucun diğer çalışmalarla uyumlu olduğu saptandı (7,8). Her ne kadar Milan kriterlerinin içinde bulunan tümör çapının nüks ve sağkalım üzerinde etkisi görülsede, küçük HSK olarak nitelendirilen tümörlerin nüks üzerinde bir fark oluşturmadığı görüldü.

Hastalarımızdan nakil öncesi karaciğer kanseri nedeni ile tedavi görenlerde nüks oranı daha yüksek olarak saptandı. Bu sonuç muhtemelen kanserin biyolojik olarak agresif ve multifokal olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte her ne kadar istatistiksel olarak bu hastalarda sağkalım daha düşük çıksada hasta sayısının düşük olması nedeni ile daha geniş serili çalışmalarla teyit edilmesi gerekmektedir.



Şekil 1. Hepatosellüler kanser nedeni ile canlı vericili karaciğer nakli olan hastaların sağkalım eğrisi.



Şekil 2. HCC nüksü görülen ve görülmeyen hastaların sağ kalım eğrisi.

Literatürde pretransplant AFP düzeyinin, nakil sonrası HSK nüksü ve hasta sağkalımını belirleyici özelliği olduğu belirtilmiştir (19,20). Bir çalışmada AFP düzeyinin yüksek olduğu hastalarda yaşam beklentisinin daha kötü olduğu ve diğer çalışmada ise AFP düzeyinin yüksek olduğu hastalarda HSK nüksünün daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (19-21). Bu çalışmada pretransplant AFP düzeyi ile HSK nüksü ve hasta sağkalımı arasında anlamlı bir ilişki görmedik. Literatürde, HSK nedeni ile canlı vericili KN olan hastalarda, MELD skorunun 15'in altında olmasının nakil sonrası sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı ileri sürülmektedir (22). Bizim çalışmamızda nüks gelişen ve gelişmeyen hastalardaki ortalama MELD skorunun 15'in altında olduğu tespit edildi. Bu çalışmada yapılan univariyant analizde MELD skorunun HSK nüksü ve hasta sağkalımı üzerinde etkisi görülmedi.

Çalışmamızda, hepatit B sirozu zemininde gelişen HSK nedeni ile nakil olan hastalardan, hepatit B nüksü gelişenlerinde nüks oranlarının anlamlı şekilde yüksek ve sağkalım oranlarının da düşük olduğu görüldü.

Literatürde immünsupresyon ilaçların nüks üzerinde etkisi olduğu belirtilmektedir (23). m-TOR inhibitörü ilaçların, kalsinörin inhibitörü ilaçlarına oranla KN sonrası HSK nüksünü azalttığını ve hastanın sağkalımını arttırdığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (24-26). Hastalarımızda kullanılan immünsupresyon ilaçların çoğu kalsinörin inhibitörü olduğundan, bu ilaçların nüks ve sağkalım üzerinde olan etkilerinin istatistiksel olarak incelenmesi mümkün değildi.

Hastalarda görülen nüks çoğunlukla karaciğer dışındaki organlarda görüldü. Nükslerin sadece %25'i karaciğerdeydi ve bu sonuç önceki çalışmalarla uyumluydu (27,28). Karaciğer dışı nükslerin daha fazla olmasının, tümörün farklı biyolojik davranış göstermesinden dolayı olduğu iddia edilse de, bu durum hala tam açıklanamamıştır (15). Nüks gelişen hastalarda ise, karaciğer veya karaciğer dışında tek lezyon varlığında cerrahi girişim önerilmektedir (7). Biz de karaciğerde nüks gelişen hastalarımıza karaciğer rezeksiyonu ve uzak organ tutulumu olanlarda ise çeşitli cerrahi girişimler yaptık. Cerrahi şansı olmayan hastalarda ise kemoterapi ve radyofrekans tedavileri uygulandı. Cerrahi tedavi şansı olmayan hastalar için yapılan çalışmalarda, sorafenibin tek başına veya m-TOR inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında tedavi için alternatif olabileceği iddia edilmektedir (29,30). Sorafenibin, sirolimusla birlikte kullanıldığında daha etkili ve güvenilir bir tedavi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (31-33). Hastalarımızdan yedisinde, nüks geliştikten sonra kalsinörin inhibitörü m-TOR inhibitörü ile değiştirildi. Bununla birlikte diğer immünsupresyon ilaçların dozları düşük tutuldu. Ayrıca bu 7 hastaya sorafenib verildi. Ancak bu çalışmada, hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmamasından dolayı her iki ilacın nüks tedavisi üzerindeki etkisi hakkında bir sonuca ulaşılmadı.

Çalışmamızda; kanser nüksünün hasta sağkalımını belirgin bir şekilde düşürdüğü görüldü. Univariyant analiz ile sağkalımı etkileyen faktörlerin; tümör çapı, vasküler invazyon, tümörün multifokal olması, hepatit B nüksü olduğu tespit edildi. Ayrıca nakil öncesi HSK nedeni ile tedavi olanlarda sağkalım daha düşük olarak görüldü. Bu faktörlerin multivariyant analizinde ise, sadece tümörün kötü diferansiyona sahip olması ve hepatit B'nin nüks etmesi bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

Sonuçta; HSK için yapılan karaciğer nakli sonrası gelişen nüks, sağkalım oranını anlamlı bir şekilde azaltmaktadır. Günümüzde en çok kullanılan Milan kriterlerinin tek başına nüks ve sağkalımı belirleyici özelliği bulunmamaktadır. Bu kriterlerle birlikte, tümörün diferasyonu, vasküler invazyonu, multifokal olması gibi faktörlerinde göz önünde tutulması gerekmektedir. Erken dönemde tanı konulan hastalarda en kısa sürede yapılacak karaciğer nakli sağkalım süresini anlamlı oranda arttırmaktadır. Bu nedenle, HSK tespit edilen sirotik hastalara kadavra organ sayısı düşük olan ülkemizde zaman kaybedilmeden canlı vericili karaciğer nakli yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340(10):745-50.
2. Cucchetti A, Cescon M, Trevisani F, Pinna AD. Current concepts in hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2012;18(44):6398-408.
3. Müller V, Förtsch T, Gündel M, Croner RS, Langheinrich M, Yedibela S, et al. Long-term outcome of liver transplantation as treatment modality in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a single-center experience. *Transplant Proc* 2013;45(5):1957-60.
4. Doyle MB, Vachharajani N, Maynard E, Shenoy S, Anderson C, Wellen JR, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results suggest excellent outcomes. *J Am Coll Surg* 2012;215(1):19-28.
5. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004;10(4):534-40.
6. Welker MW, Bechstein WO, Zeuzem S, Trojan J. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation; an emerging clinical challenge. *Transpl Int* 2013;26(2):109-18.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693-9.
8. Mazzaferro V, Llovet J, 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(1):35-43.
9. Farinati F, Giacomini A, Vanin V, Sergio A, Burra P, Cillo U, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in clinical practice: the lesson from a 20-year multicentre experience in Italy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(2):195-202.
10. Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. *Liver Transpl* 2005;11(10):1265-72.
11. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997;3(6):628-37.

12. Naugler WE, Sonnenberg A. Survival and cost-effectiveness analysis of competing strategies in the management of small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2010;16(10):1186-94.
13. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EE, Rattan S, Sun W, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl* 2004;10(7):911-8.
14. Ciccarelli O, Lai Q, Goffette P, Finet P, De Reyck C, Roggen F, Sempoux C, et al. Liver transplantation for hepatocellular cancer: UCL experience in 137 adult cirrhotic patients. Alpha-fetoprotein level and locoregional treatment as refined selection criteria. *Transpl Int* 2012;25(8):867-75.
15. Chok KS, Chan SC, Cheung TT, Chan AC, Fan ST, Lo CM. Late recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *World J Surg* 2011;35(9):2058-62.
16. Hanouneh IA, Macaron C, Lopez R, Aucejo F, Zein NN. Rate of tumor growth predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation in patients beyond Milan or UCSF criteria. *Transplant Proc* 2011;43(10):3813-8.
17. Macaron C, Hanouneh IA, Lopez R, Aucejo F, Zein NN. Total tumor volume predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation in patients beyond Milan or UCSF criteria. *Transplant Proc* 2010;42(10):4585-92.
18. Felga G, Evangelista AS, Salvalaggio PR, Curvelo LA, Della Guardia B, Almeida MD, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence among liver transplant recipients within the Milan criteria. *Transplant Proc* 2012;44(8):2459-61.
19. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2013;19(6):634-45.
20. Dumitra TC, Dumitra S, Metrakos PP, Barkun JS, Chaudhury P, Deschênes M, et al. Pretransplantation α -fetoprotein slope and milan criteria: strong predictors of hepatocellular carcinoma recurrence after transplantation. *Transplantation* 2013;95(1):228-33.
21. Lai Q, Avolio AW, Manzia TM, Agnes S, Tisone G, Berloco PB, et al. Role of alpha-fetoprotein in selection of patients with hepatocellular carcinoma waiting for liver transplantation: must we reconsider it? *Int J Biol Markers* 2011;26(3):153-9.
22. Berg CL, Merion RM, Shearon TH, Olthoff KM, Brown RS Jr, Baker TB, et al. Liver transplant recipient survival benefit with living donation in the model for endstage liver disease allocation era. *Hepatology* 2011;54(4):1313-21.
23. 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.
24. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(4):411-9.
25. Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18(1):62-9.
26. Castroagudín JF, Molina-Pérez E, Ferreiro-Iglesias R, Varo-Pérez E. Strategies of immunosuppression for liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2011;43(3):711-3.
27. Ng DS, Chok KS, Law WL, Collins RJ, Fan ST. Long-term survival after resection of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma at the right colon. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(11):1411-2.
28. Wong TC, To KF, Hou SS, Yip SK, Ng CF. Late retroperitoneal recurrence of hepatocellular carcinoma 12 years after initial diagnosis. *World J Gastroenterol* 2010;16(17):2187-9.
29. Kim R, Aucejo F. Radiologic complete response with sirolimus and sorafenib in a hepatocellular carcinoma patient who relapsed after orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Cancer* 2011;42(1):50-3.
30. Sotiropoulos GC, Nowak KW, Fouzas I, Vernadakis S, Kykalos S, Klein CG, et al. Sorafenib treatment for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44(9):2754-6.
31. Wang Z, Zhou J, Fan J, Qiu SJ, Yu Y, Huang XW, et al. Effect of rapamycin alone and in combination with sorafenib in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(16):5124-30.
32. Huynh H, Ngo VC, Koong HN, Poon D, Choo SP, Thng CH, et al. Sorafenib and rapamycin induce growth suppression in mouse models of hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med* 2009;13(8B):2673-83.
33. Newell P, Toffanin S, Villanueva A, Chiang DY, Minguez B, Cabellos L, et al. Ras pathway activation in hepatocellular carcinoma and anti-tumoral effect of combined sorafenib and rapamycin in vivo. *J Hepatol* 2009;51(4):725-33.