

Hepatik epiteloid hemanjiyoendoteliyoma: Nadir bir karaciğer nakli endikasyonu

Hepatic epitheloid hemangioendothelioma: A rare indication for liver transplantation

Süleyman Uraz*, Onur Yaprak*, Murat Dayangaç*, Yaman Tokat*

Hepatik hemanjiyoendoteliyoma, karaciğerin damarsal kökenli nadir görülen bir tümördür. Hastalık tanınan da bulgusuz olabileceği gibi bazı hastalar karaciğer yetmezliği tablosuyla da başvuruabilirler. Hastalığın tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi denenmişse de en başarılı sonuçlar karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer nakli ile elde edilmiştir. Hepatik hemanjiyoendoteliyoma karaciğerde çok sayıda ve yaygın kitleler oluşturma eğiliminde olduğu için karaciğer rezeksiyonuna elverişli olmayan hastalarda karaciğer nakli tek tedavi alternatifidir. Bu olgu sunumunda; karaciğerde hemanjiyoendoteliyomaya bağlı yaygın tümör ve akciğer-kemik metastazları bulunan ve kadavradan karaciğer nakli sonrası 4 yıl sağkalım gösteren bir hasta takdim edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hemanjiyoendoteliyoma, karaciğer nakli, karaciğer tümörü

*Florence Nightingale Hastanesi, Hepatobiliyer Cerrahi ve Organ Nakil Merkezi, İstanbul, Türkiye

Dr. Onur Yaprak
E-posta: onuryaprak@hotmail.com

Makale Geliş Tarihi: 14.01.2011
Makale Kabul Tarihi: 19.02.2011

Epiteloid hepatik hemanjiyoendoteliyoma (HEHE) karaciğerin damarsal kökenli nadir görülen bir tümördür. İlk kez Weiss ve Enzinger (1) tarafından, hemanjiom ve anjiyosarkom arasında klinik gidiş gösteren bir tümör olarak tarif edilmiştir. Dalak, kemik, beyin, meme, akciğer, kalp, baş-boyun, mide gibi organlarda geliştiği bildirilmiş olmakla beraber primer bir karaciğer tümörü olarak 1984 yılında 32 olguluk bir seride Ishak ve ark. (2) tarafından ilk kez tanımlanmıştır. HEHE milyonda bir insidansa sahip olup kadınlarda erkeklere oranla 3/2 oranında daha fazla görülmektedir (3,4). Hastalığa sıklıkla 30-40'lı yaşlarda rastlanmaktadır. Etiyolojisinde oral kontraseptif kullanımı, vinil kloride maruz kalma veya karaciğer travması suçlanmakla birlikte etyolojisi kesin olarak aydınlatılmamıştır. Hastalığın semptomları nonspesifik karın ağrısı ve kilo kaybından, sarılık, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir yelpazeyi içerir. Bazı hastalar ise tümü ile asemptomatik olup, tanı tesadüfen çekilen radyolojik görüntülemeler esnasında konulmaktadır.

Bu olgu sunumunda HEHE nedeniyle kadavradan karaciğer nakli yapılan bir hasta, hastalığın teşhis ve tedavi yöntemleriyle birlikte tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMU

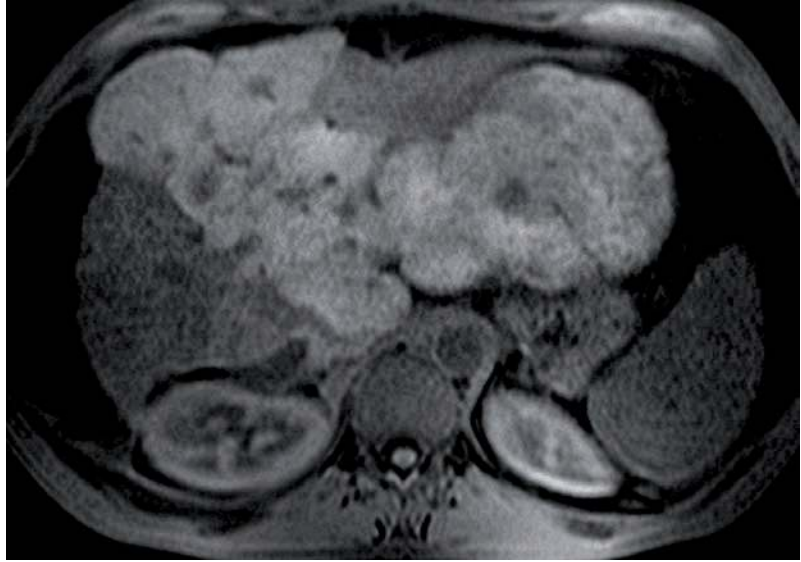
43 yaşında erkek hasta hepatik hemanjiyoendotelioma tanısı ile kliniğimize başvurdu. Hastaya 4 yıl önce karaciğerinde tespit edilen kitlelerden yapılan "tru-cut" biyopsi ile HEHE tanısı konulmuştu. Biyopsi sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmediği, hastanın o dönem karın ağrısı dışında bir yakınmasının olmadığı ve biyokimyasal testlerinin normal sınırlarda olduğu öğrenildi. Hastanın anamnezinde, interferon ve talidomid tedavisi aldığı ancak takiplerinde kitlelerin sayısı ve büyüklüğünde artış gözlemlendiği, sarılık ve asit geliştiği öğrenildi. Hastanın başvurusunda yapılan muayenesinde ikter, hepatosplenomegali ve yaygın asit tespit edildi. Hastanın biyokimyasında; aspartat aminotransferaz: 78 U/L (normal, 10-40); alanin aminotransferaz: 76 U/L (normal, 0-40), gamma glutamil transpeptidaz: 417 U/L (normal, 0-50), alkalen fosfat: 1761 U/L (normal, 35-129 U/L), albumin: 3.2 g/dl (normal 3.5-5), bilirubin: 3.5 mg/dl (normal <1.5 mg/dl), alfa-fetoprotein (AFP): 2.2 ng/ml (normal, 0.5-5.5), karsinoembriyjenik antijen (CEA): 1.2 ng/ml (normal 0-2.5 ng/ml) idi. HBsAg ve anti HCV negatif idi.

Magnetik rezonans görüntüleme (MR) karaciğerde arada sağlam parenkimal dokunun çok az

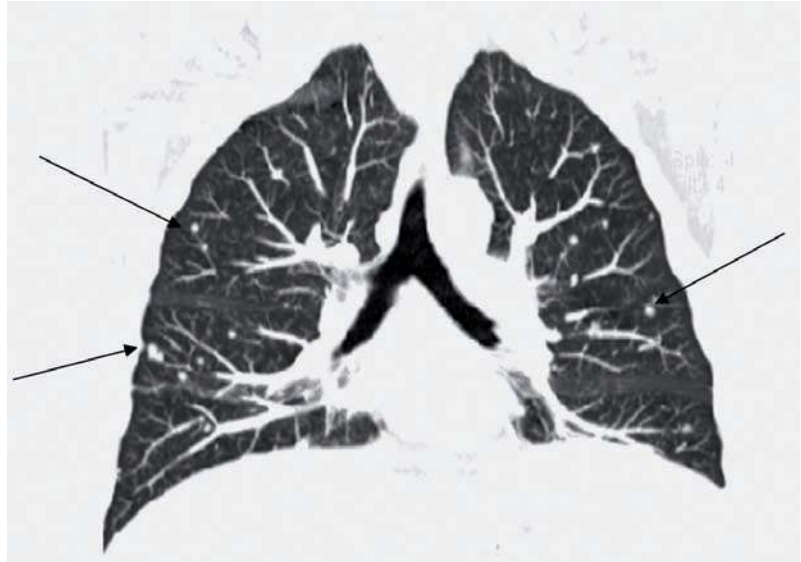
izlendiği, birleşme eğilimi gösteren, karaciğerin tümünü tutan, infiltratif tarzda yayılan heterojen kontrast tutulumu gösteren, Vena Kava Inferior (VKI) ve sol renal venin VKI'ya giriş yerini invaze eden nodüler kitle lezyonları saptandı (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) de her iki akciğerde multipl metastatik nitelikli, tümü 1 cm'den küçük subplevral ve parenkimal nodüler lezyonlar (Resim 2), 11 ve 12. vertebrada metastatik lezyonlar tespit edildi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde evre I özofagus varisleri ve şiddetli hipertansif gastropati mevcuttu. Hastaya Aralık 2004'de kadavradan karaciğer nakli yapıldı. Karaciğer makroskopik olarak çok büyüktü ve lastik kıvamında, gri-beyaz tümoral kitlelerden ibaret görünümündü (Resim 3). Ekspante edilen karaciğerin histolojik incelemesinde; tümör hücreleri CD34, CD31, Factor VIII ve vimentin antikorları ile pozitif boyandı. Hastaya karaciğer nakli sonrasında immünsupresif tedavi olarak steroid ve siklosporin başlandı. Yara iyileşmesini takiben steroid ve siklosporinin dozları hızla azaltılarak rapamycin tedavisine geçildi. Hastanın 24 aylık takibi sonunda karaciğerde tümör nüksü gözlenmedi, BT de akciğerdeki metastatik odakların sayısı ve boyutlarında progresyon tespit edilmedi. Ancak 36. ayda çekilen Doppler ultrasonografide karaciğerde en büyüğü 12 mm çapta olan çok sayıda nüks tümöral lezyon tespit edildi. Bu kitlelerden sol lobdaki 12 mm ve sağ lob posterior segmentteki 10 mm olan lezyonlara radio-frekans ablasyon (RFA) ile müdahalede bulunuldu. RFA işleminden 3 ay sonra çekilen kontrol Doppler ultrasonografide ise karaciğerde nüks lezyonların sayısı ve boyutlarının arttığı tespit edildi ancak çekilen toraks BT'de akciğer ve kemik metastazlarında artış yoktu. Hasta nakil sonrası 48. ayda karaciğerde yaygın nüks tümöral hastalık nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

HEHE nadir görülen, vasküler endotelial orijinli mezenşimal bir tümördür. Karaciğerde nodüler veya diffüz tutulum yapabilir. Nodüler tip genellikle hastalığın daha erken safhalarında görülmekte olup, daha ileri evrelerde nodüllerin birleşip diffüz tutulum yaptığı saptanmıştır (5). Karaciğerin diğer malignitelerinden ve anjiyosarkomlardan daha iyi bir prognoza sahiptirler. Metastaz olguların %27'sinde tespit edilmiş olup, sıklıkla sırasıyla akciğer, bölgesel lenf bezleri, dalak ve kemikte görülebilir (6). Hastalığın klinik bulguları non-spesifiktir. Tanı anında has-



Resim 1. Aksiyel T1 ağırlıklı MR görüntüde karaciğerde yaygın tümöral kitle.



Resim 2. Akciğerde multipl metastatik nitelikli, tümü subplevral ve parenkimal nodüler lezyonlar.



Resim 3. Ekspante edilen karaciğerin makroskopik görünümü.

talık asemptomatik olabileceği gibi sağ üst kadran ve epigastriumda ağrı, dolgunluk hissi, kilo kaybı en sık gözlenen yakınmalardır. Hastalığın tanısı, temelde radyolojik ve patolojik olarak konulur. Biyokimyasal testlerde; serum alkalin fosfataz hastaların %70'inde yüksek bulunurken, serum AFP düzeyleri hastaların az bir kısmında yükselir (7), CEA düzeyleri ise normal sınırlarda saptanmıştır. Radyolojik olarak; ultrasonografide, multipl hipoekoik kitleleri metastatik karaciğer tümörlerinden ayırmak güçtür. BT görüntülemesinde fibrotik yapısı ile özellikle karaciğer kapsülünde çekilmeye neden olan, merkezi alanlarda hipervasküler karakterli, etrafında kontrast yoğunluğu gösteren birbiriyle birleşme eğiliminde olan periferik yerleşimli tümöral kitleler mevcuttur. Literatürdeki bazı olgularda HEHE tanısı iğne aspirasyon biyopsi materyalinin immünohistokimyasal incelenmesi ile konurken olguların büyük çoğunluğunun tanısı hepatektomi sonrası veya wedge biyopsi ile konulmuştur. Histolojik olarak tümör, fibröz stroma içinde, dendritik veya epitelooid hücrelerden oluşur. Bu hücreler tipik olarak sinüzoidler ve küçük venler içinde yayılarak gruplar oluşturur. Bazen, HEHE'yi mikroskopik olarak, kolanjiyokarsinom, fibrolameller hepatosellüler karsinom, sarkom ve metastatik tümörlerden ayırmak güç olabilmektedir. Kesin ayırıcı tanı, immünohistokimyasal yöntemlerle (faktör VIII, CD34 ve CD31 işaretleyicileriyle) endotelial hücrelerin kanıtlanması sonucu konulabilmektedir (8-10).

Dendritik ve/veya epitelooid hücrelerin endotelial hücre belirteçleri açısından pozitif bulunmaları tanıyı doğrular. Hastamızda patolojik incelemede; tümör hücreleri, CD34, CD31, Faktör VIII ve vimentin antikorları pozitif boyandı.

HEHE'nin tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve interferon-2α, transarteriyel kemoembolizasyon denenmiş olmakla beraber bu yöntemlerin hiç birinde cerrahi rezeksiyon kadar başarı sağlanamamıştır (2,7,8,11-13). Rezeksiyon ise ancak bilateral ve multisentrik tutulum göstermeyen, tek solid tümörlerde endikedir. Yaygın tümöral tutulumda ise karaciğer nakli tek alternatif olarak görülmektedir (14). Bir çalışmada karaciğer nakli sonrası nüks oranı %36.4 olarak bildirilmiştir (15).

Yetmiş bir hastaya hiç bir tedavinin uygulanmadığı, 128 hastaya karaciğer nakli, 60 hastaya kemoterapi ve/veya radyoterapi, 27 hastaya ise karaciğer rezeksiyonunun uygulandığı bir çalışmada, karaciğer nakli sonrası 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları %96 ve %54.5 iken, hiç bir tedavi uygulanmayan hasta grubunda %39.3 ve %4.5, kemoterapi-radyoterapi grubunda %73.3 ve %30, ve karaciğer rezeksiyonu grubunda %100 ve %75 oranlarında sağ kalım elde edildiği bildirilmektedir (4).

Avrupa Transplant Kayıt Sistemi (ELTR – European Liver Transplant Registry) sonuçlarına göre; HEHE nedeniyle yapılan karaciğer nakli sonrasında, 1, 5 ve 10

yıllık sağ kalım oranları %93, %83 ve %72 iken, hastalısız sağ kalım oranları %90, %82 ve %63 olarak bildirilmektedir (16). Amerika Ulusal Organ Transplant Sistemi (UNOS – United Network For Organ Sharing) sonuçlarında ise karaciğer nakli sonrasında, 1 yıllık %80 ve 5 yıllık %63 oranlarında sağ kalım bildirilmektedir (17).

HEHE'li hastaların çoğunda tanı anında multifokal ve büyük tümöral kitleler tespit edilmektedir. Tanı konulmuş hastaların yaklaşık %20'si ilk 2 yılda kaybedilmekte ancak %20 hasta 5 yıldan fazla sağ kalıma sahip olabilmektedir (7). Yaygın ve rezektabl olmayan karaciğer tutulumuna sahip HEHE'de uzak metastaz mevcut olsa bile karaciğer nakli en makul tedavi seçeneğidir (18,19). Bizim hastamızın da nonrezektabl karaciğer tümörü ve akciğer-kemik metastazlarına sahip olmasına rağmen, karaciğer nakli ile 4 yıllık sağ kalım sağlanmış olup, takipler sırasında akciğer ve kemik metastazlarında artış gözlenmemiştir.

Sonuç olarak karaciğerde multipl periferik kitleler saptanması durumunda ayırıcı tanıda HEHE göz önüne alınmalıdır. HEHE tanısı alan hastada karaciğer rezeksiyonu birinci tedavi seçeneği olup, rezeksiyon yapılamayacak kadar yaygın hastalık veya dekompanse karaciğer yetmezliği olması durumunda uzak metastaz olsa dahi karaciğer nakli ile başarılı sonuçlar alınabileceği unutulmamalıdır.

SUMMARY

Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A rare indication for liver transplantation

Hepatic epithelioid hemangioendothelioma is a rare malignancy arising from the vascular endothelial cells within the liver. The clinical manifestations are nonspecific, ranging from complete absence of symptoms to hepatic failure and death. Because the disease is rare, there is no clearly established therapeutic algorithm. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma seems to be resistant to chemo-

therapy and radiotherapy. Either surgical resection or orthotopic liver transplantation is generally recommended as a curative treatment for this disease. However, in patients who have multifocal or diffuse enlargement, liver resection is frequently futile. We herein present a case with irresectable and metastatic hepatic hemangioendothelioma who underwent orthotopic liver transplantation and survived for 4 years.

Key Words: Hepatic hemangioendothelioma, liver transplantation, liver tumor

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:
Süleyman Uraz, Yaman Tokat

Verilerin elde edilmesi:
Murat Dayangaç

Verilerin analizi ve yorumlanması:
Onur Yaprak

Yazının kaleme alınması:
Onur Yaprak, Süleyman Uraz

İstatistiksel değerlendirme:
-

KAYNAKLAR

1. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for carcinoma. *Cancer* 1982; 50:970-981. doi:10.1002/1097-0142(19820901)50:5<970::AID-CNCR2820500527>3.0.CO;2-Z
2. Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol* 1984; 15:839-852. doi:10.1016/S0046-8177(84)80145-8
3. Hertl M, Cosimi AB. Liver transplantation for malignancy. *Oncologist* 2005; 10:269-281. doi:10.1634/theoncologist.10-4-269
4. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006; 107:2108-2121. doi:10.1002/cncr.22225
5. Akyol G, Akyürek N, Boyacıoğlu ZM, Günel N, Akçalı Z. Karaciğerde bir epithelioid hemanjoendoteloma olgusu. A case of epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *Patoloji Bülteni* 2000; 17:112-114.
6. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DE, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 1986; 3:259-287.
7. Lauffer JM, Zimmermann A, Krabenbuhl L, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *Cancer* 1996; 78:2318-2327.
8. Makhlof H, Ishak K, Goodman Z. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *Cancer* 1999; 85:562-582. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19990201)85:3<562::AID-CNCR7>3.0.CO;2-T
9. Ramani P, Bradley NJ, Fletcher CD. QBEND/10, a new monoclonal antibody to endothelium: assessment of its diagnostic utility in paraffin sections. *Histopathology* 1990; 17:237-242. doi:10.1111/j.1365-2559.1990.tb00713.x
10. Tsuneyoshi M, Dorfman HD, Bauer TW. Epithelioid hemangioendothelioma of bone: a clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:754-64. doi:10.1097/0000478-198611000-00002
11. Idilman R, Dokmeci A, Beyler AR, et al. Successful medical treatment of an epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *Oncology* 1997; 54:171-175.
12. Roudier-Pujol C, Enjolras O, Lacronique J, et al. Multifocal epithelioid hemangioendothelioma with partial remission after interferon alfa-2a treatment. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121:898-904.
13. Bancel B, Patricot LM, Coillon P, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. A case with liver transplantation. Review of the literature. *Ann Pathol* 1993; 13:23-28.
14. Akça S, Süleymanlar I, Diñer D, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma treated with orthotopic liver transplantation: a case report. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13:221-225.
15. Nudo CG, Yoshida EM, Bain VG, et al. Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: the Canadian multicentre experience. *Can J Gastroenterol* 2008; 22:821-824.
16. Lerut JP, Orlando G, Adam R, et al; European Liver Transplant Registry. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2007; 246:949-957. doi:10.1097/SLA.0b013e31815c2a70
17. Rodriguez JA, Becker NS, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Long-term outcomes following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: The UNOS experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:110-116. doi:10.1007/s11605-007-0247-3
18. Lerut JP, Orlando G, Sempoux C, et al. Hepatic haemangioendothelioma in adults: Excellent outcome following liver transplantation. *Transpl Int* 2004; 17:202-207. doi:10.1007/s00147-004-0697-4
19. Ben-Haim M, Roayaie S, Ye MQ, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: Resection or transplantation, which and when? *Liver Transpl Surg* 1999; 5:526-531. doi:10.1002/lt.500050612