

BİR VAN KEDİSİNDE HEPATOSELLÜLER KARSİNOM

Zabid Yener¹@ İhsan Keleş² Mehmet Karaca²

Hepatocellular Carcinoma in a Van Cat

Summary: In this report, hepatocellular carcinoma in a 5-years-old female Van cat was described. Grossly, grayish-white nodular masses of 0,1-6 cm in diameters were found in the liver, spleen, lung, kidneys, abdomen and under the skin. Microscopically, tumor cells were arranged as solid, cord-like and trabecular pattern. Neoplastic cells usually had polygonal and vesicular nuclei and had multiple mitotic figures. Immunohistochemically some tumor markers such as alpha-fetoprotein (AFP), cytokeratin, smooth muscle actin (SMA), and factor VIII-related antigen (FVIII-Rag) was also studied, and AFP and SMA were found to be positive.

Key words: Hepatocellular carcinoma, immunohistochemistry, liver, cat.

Özet: Bu raporda, 5 yaşlı dişi bir Van kedisinde belirlenen generalize metastazlı hepatosellüler karsinom olgusu tanımlandı. Makroskopik olarak, karaciğer, dalak, akciğer, böbrekler, karın boşluğu ve deri altında 1mm-6 cm çapına varan, grimsi-beyaz renkte tümöral nodüller belirlendi. Mikroskopik olarak, tümör hücreleri solid, kordon ve trabeküler yapılar oluşturmuştu. Neoplastik hücreler genellikle poligonal ve veziküler çekirdekli olup çok sayıda mitotik figürlere sahipti. Immunohistokimyasal olarak tümör markerlerinden alfa-fetoprotein (AFP), sitokeratin, düz kas aktin (SMA) ve faktör VIII'e ilişkin antijen (FVIII-Rag) araştırıldı. Bunlardan AFP ve SMA pozitif bulundu. Tümör, makroskopik, mikroskopik ve immunohistokimyasal özelliklerine göre hepatosellüler karsinom olarak teşhis edildi.

Anahtar kelimeler: Hepatosellüler karsinom, immunohistokimya, karaciğer, kedi.

Giriş

Primer hepatosellüler tümörlerin (hepatosellüler karsinom, hepatoma) evcil hayvanlarda seyrek görüldüğü bildirilmiştir (Popp, 1990). Hepatosellüler karsinom (HSK)'a en çok köpek (Patnaik ve ark., 1980) ve sığırlarda (Wettimuny, 1969), daha az olarak da koyun, domuz (Anderson ve Sandison, 1969) ve kedilerde (Schmidt ve Langham, 1967) rastlandığı kaydedilmiştir. Mezbahada kesilen sığırlarda %0.09 (Wettimuny, 1969), koyunlarda %0,0072 (Monlux ve ark., 1956), nekropsisi edilen kedilerde ise, HSK'un diğer tümörler içindeki oranı %1.7 (Patnaik ve ark., 1975), %2.4 (Bastianello, 1983), ve %0.7 (Schmidt ve Langham, 1967) olarak bildirilmiştir.

Daha çok karaciğerin sağ lobunda geliştiği bildirilen tümörün makroskopik olarak, soliter ya da multinodüler, bazen de yaygın olduğu kaydedilmiştir (Wettimuny, 1969; Ashley, 1990; Bettini ve Marcato, 1992; Maeda ve ark., 1996). Tümörün invaziv olarak geliştiği, metastaz oranının ise düşük olduğu, en sık kaydedilen metastazların portal lenf düğümü ve akciğer olduğu rapor edilmiştir

(Wettimuny, 1969; Ponomarkov ve Mackey, 1976). Tümörün yumuşak ve gevrek kıvamda olduğu, bu özelliği ile stroması fazla ve sert kıvamda olan kolangiosellüler karsinomdan ayırt edilebileceği bildirilmiştir (Popp, 1990).

HSK'un etiyolojisi multifaktöriyeldir (Wogan, 1989). Hamsterlerde subkutan dietilstilbestrol (Okuda, 1992), ratlarda aflatoxin B1 (Newberne ve Rogers, 1973), ördeklere hepatitis B virusu (Cullen, 1989), farelerde *Helicobacter* spp. (Ward, 1994) ile deneysel olarak HSK oluşturulmuş, ayrıca insan ve hayvanlarda HSK olgularından sıklıkla hepatitis B virusu ve/veya aflatoxin identifiye edilmektedir (Chauhan, 1984; Yeh, 1989; Zhang, 1991). Köpeklerde tedavi amacıyla kullanılan fenobarbitalin HSK'a sebep olduğu bildirilmiştir (Hart, 1991).

İnsanlarda az diferensiyeye ya da orijini bilinmeyen tümörlerin tanısında tümör markerlerini tanıyan antikolar kullanarak immunohistokimyasal incelemelerin yaygın şekilde yapıldığı (Leong, 1992), ve bunun, tümörlerin doğru klasifikasyonuna katkıda bulunduğu kaydedilmiştir (Mulas ve ark., 1995b). Bu tümör markerlerinden keratin epiteliyal

hücre ve karsinomlarında, vimentin mezankimal hücre ve tümörlerinde belirlenebilen intermedial filament proteinlerdir (Mulas ve ark., 1995a). Alpha-fetoprotein (AFP) ise, normal olarak sadece fetal karaciğerde bulunan, olgunlaşmış ve normal dokularda bulunmayan bir onkofetal proteindir. Bu maddenin HSK, germ hücre tümörü, nadiren de metastatik karaciğer tümörleri ve hepatitlerde görüldüğü (Mulas ve ark., 1995b) ve ancak kan serumunda yüksek seviyeye (5000ng/ml) ulaştığında immunohistokimyasal olarak belirlenebildiği kaydedilmiştir (Brumm, 1989).

Ülkemizde Çiftçi ve ark. (1998) tarafından bir kedide kolangiosellüler karsinom rapor edilmiştir. Ancak HSK ile ilgili bir kayda rastlanamamıştır. Kedilerde lenfomalar dışında primer karaciğer tümörlerinin nadir olması ve Türkiye'de, kedilerde saptanan ilk HSK olması nedeniyle bu tümörün tanımlanması uygun bulunmuştur.

Olgunun Tanımı

Materyal 5 yaşlı, Van kedisi olup, Van'ın Erciş ilçesinden İç Hastalıkları Kliniğine hayvan sahibi tarafından getirildi. Alınan anemnezde kedinin bir yıldır hasta olduğu, 2 seneden beri doğum yapmadığı, gebe kalmadığı için 6 ay önce tedavi uygulandığı ve bir haftadır gıda-su almadığı belirtilmiştir. Klinik muayenede hayvanın agoni halinde olduğu, oldukça zayıf ve şiddetli dehidrasyon bulunduğu, göğüs ve karın bölgesi deri altında değişik büyüklüklerde şişkinlikler olduğu dikkati çekmiştir. Yapılan radyografik ve ultrasonografik incelemelerde karın bölgesinde anormal bir kitlenin varlığı belirlendi. Toraksın latero lateral radyografisinde akciğerlerde küçülme ve nodüller intersitisyel yapı, abdomenin latero lateral radyografisinde ise bağırsaklarda gaz kitlesi, regio hipogastrikayı da etkisine alan 5x9 cm'lik yoğun, sınırları belli belirsiz bir kitle görüldü (Şekil 1).

Hayvana subkutan sıvı tedavisi uygulanırken öldü. Yapılan nekropside, karaciğer, dalak, böbrekler, akciğer, trachea, bağırsaklar, periton, omentum, uterus ve ovaryumlar çevresinde, karın ve göğüs bölgesi deri altında değişik büyüklüklerde tümör odaklar görüldü.

Karaciğer, akciğer, böbrek, dalak, deri altında ve karın boşluğunda bulunan tümör kitlelerden alınan doku örnekleri % 10'luk formalin solusyonunda tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen-eozin ve PAS yöntemleriyle boyandı. Yağı ortaya koymak için kriyostatta 12 mikron kalınlığında kesitler alınarak oil red O ile boyandı (Luna, 1968). Ayrıca im-



Şekil 1. Tümörün radyolojik görünümü.



Şekil 2. Hepatosellüler karsinom. İç organlardaki tümör odakların makroskopik görünümü.

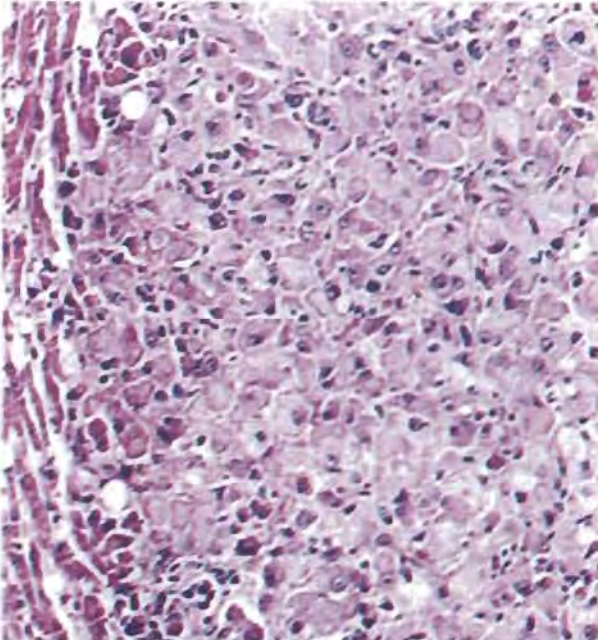
munoperoksidaz boyama metodu (Hsu ve ark., 1981) ile tümör hücrelerinde alpha-fetoprotein (AFP), sitokeratin, düz kas aktin (SMA), faktör VIII'e ilişkin antijen (FVIII-Rag) markerleri araştırıldı.

Makroskopik olarak, karaciğerin sağ ve kuadrat lobunda ve dalakta seyrek olarak dağılmış, mercimek büyüklüğünden 1cm çapına varan, bir kısmı yüzeyde çok belirgin kabartı oluşturan gri-kırmızımsı renkte nodüller vardı. Akciğerin bütün loblarında 1-3 mm çapında, her iki böbrekte ise 1-5 mm büyüklüğünde çok sayıda kabank, grimsi beyaz renkte tümör kitleler gözlemlendi. Yapılan seri kesitlerde bu organların kesit yüzlerinde de doku içinde gömülü olarak aynı renk ve boyutlarda tümör kitleleri belirlendi. Karın boşluğunda omentum üzerinde 6 cm çapında, ve sol böbrek bölgesinden pelvise kadar uzanan 2.5 cm çapında yer yer konjesyone damarlar ve hiperemik alanlar içeren nodüler yapıda, grimsi beyaz renkte, büyük tümör kitleleri, ayrıca uterus ve kalın bağırsaklar üzerinde de aynı renkte küçük nodüller saptandı (Şekil 2).

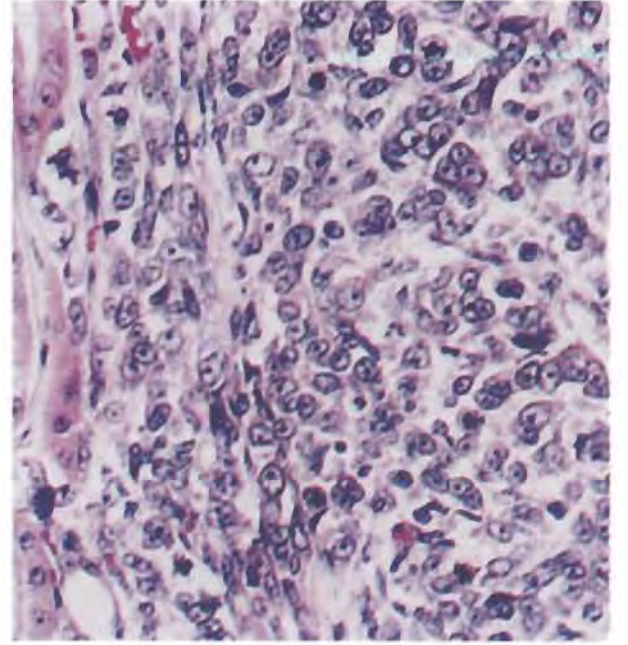
Bu tümör kitleleri her iki ovaryumu da kaplamıştı. Tümörün kesit yüzünün yer yer kistik ve kanamalı olduğu dikkati çekti. Kornu uteriler ve sekum irinli

bir kitle ile dilate olmuştu. Deri altında belirlenen tümöral kitlelerin 2 cm çapına kadar ulaştığı ve büyük olanların lenf düğümü görünümünde, kesit yüzlerinin ise kanamalı ve nekrotik olduğu tespit edildi. Ayrıca portal ve mediastinal lenf düğümlerinde de tümöral odaklara rastlandı.

Mikroskopik incelemelerde, aynı tümöral odakta dahi tümörün farklı diferensiyasyon ve değişik histolojik yapılar gösterdiği dikkati çekti. İyi diferensiyasyon bölgelere karaciğer ve dalaktaki tümör odaklarında rastlandı. Buradaki tümör hücreleri ince granüllü, soluk ve bazen vakuollü olan bol bir sitoplazmaya sahipti. Poligonallık ve hücre sınırları belirgin olan bu hücrelerin, ortada yerleşmiş ve yuvarlak şekilli veziküler çekirdeği ve belirgin tek nükleolusu vardı. Bu hücrelerde mitotik figürlere rastlanmadı (Şekil 3). Bu neoplastik hücreler arasında çok belirgin olmayan ince sinüzoidal boşluklar ve bazı tümör hücrelerinin sitoplazmasında safra pigmenti dikkati çekti. Ayrıca, yapılan PAS ve oil red O boyalarında glikojen ve yağ globulleri saptandı. Az diferensiyasyon alanlardaki tümör hücreleri histolojik olarak genellikle solid ve kordon, daha az olarak da trabeküler yapılar oluşturmuştu. Neoplastik hücreler kübik, poligonallık, yassı veya fusiform şekilli olup bazofilik ve az sitoplazmalı, oval-yuvarlak ya da yassı şekilli çekirdeklere sahipti. Tümör hücrelerinde hiperkromazi, anizositozis ve anizonükleozis ile çok sayıda mitotik figürler saptandı. Bu hücrelerin çekirdekleri bazen dev hücre görünümünde kümeler

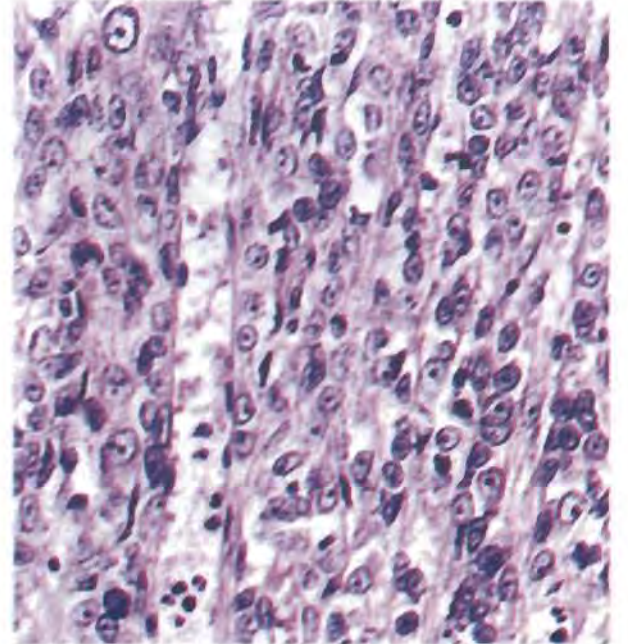


Şekil 3. Hücre sınırları belirgin, bol sitoplazmalı ve veziküler çekirdekli, solid yapıda neoplastik hücreler. H.Ex200.



Şekil 4. Böbrekte solid kitleler oluşturmuş tümör hücreleri. H.Ex400.

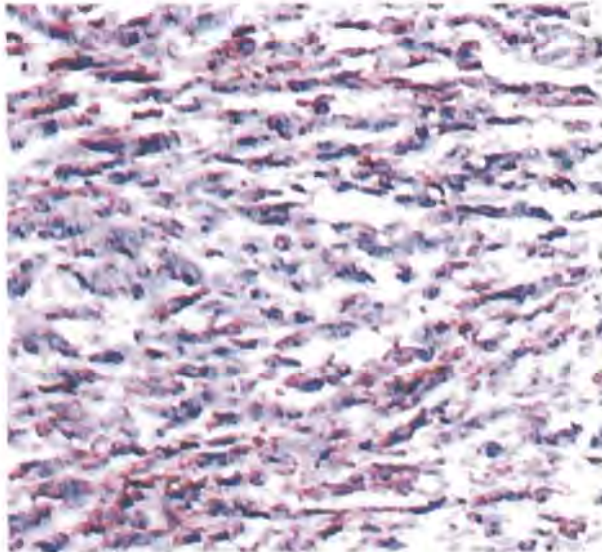
oluşturmuştu. Solid yapı özellikle karaciğer, böbrek ve akciğerdeki tümör odaklarında belirgindi. Tümör hücreleri arasında yer yer kısa sinüzoidal-vasküler boşluklar vardı (Şekil 4). Tümör hücreleri kimi bölgelerde de dar veya geniş sinüzoidal boşluklar çevresinde tek ya da düzensiz sıralı kordonlar oluşturmuştu (Şekil 5).



Şekil 5. Sinüzoidler çevresinde dizili neoplastik hücreler. H.Ex400.

Bu hücrelerin bir kısmı fusiform şekilli idi. Ayrıca kimi bölgelerde tümör hücrelerinin oluşturduğu, sinüzoidal vasküler boşluklar ile çevrili, değişik kalınlıkta trabeküler yapılar da gözlemlendi. Az diferansiye bölgelerde sinüzoidal hücrelerde de yer yer belirgin proliferasyon dikkati çekti. Özellikle karın boşluğunda ve deri altındaki tümöral kitlelerde neoplastik hücre odakları arasında yer yer kollajence zengin bir stromanın bulunduğu saptandı. Ayrıca hiperemik ve dilate büyük kan damarları, kistik boşluklar, nekrotik ve kanamalı alanlar da görüldü.

İmmunohistokimyasal olarak, AFP, sitokeratin, SMA ve FVIII-Rag araştırıldı. AFP için, sadece iyi diferansiye tümör hücrelerinde fokal veya diffuz olarak hafif düzeyde pozitif reaksiyon belirlendi. Sitokeratin'in tümör hücrelerinde negatif, ancak karaciğerdeki tümöral odakların periferinde bulunan safra kapilleri için pozitif olduğu gözlemlendi. SMA için perisinüzoidal boşluklarda ve tümör hücreleri çevresinde, özellikle de kollajence zengin bölgelerde belirgin pozitif reaksiyon saptandı (Şekil 6). FVIII-Rag'nın ise negatif olduğu görüldü.



Şekil 6. Perisinüzoidal hücrelerde SMA pozitif reaksiyon. İmmunoperoksidaz-HematoksilenX400.

Tartışma ve Sonuç

Evcil hayvanlarda primer karaciğer tümörlerine seyrek rastlandığı bildirilmiştir (Ponomarkov ve Mackey, 1976; Trigo ve ark., 1982). Patnaik ve ark. (1975), nekropsisini yaptıkları 3145 kediden 8'inde HSK saptamıştır. Bastianello (1983) 243 tümörden 6'sının, Schmidt ve Langham (1967) 258 tümörden 2'sinin, Patnaik (1992) ise incelediği 47 karaciğer tümöründen 8'inin HSK olduğunu be-

lirtmişlerdir. Ayrıca Patnaik ve ark. (1975) ile Bastianello (1983), intrahepatik tümörler arasında hepatosellüler tümörlerin kolangiosellüler tümörlerden daha sıklıkla saptandığını belirtirken, Lawrence ve ark. (1994) ile Patnaik (1992) ise daha çok kolangiosellüler karsinom'a rastladıklarını bildirmişlerdir. Ülkemizde, Çiftçi ve ark. (1998)'inin bir kedide kaydettiği kolangiosellüler karsinomdan başka, kedilerde primer karaciğer tümörleri hakkında rapora rastlanamamıştır.

Kedilerde nonhematopoietik tümörlerin görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı, en yüksek oranına 14 yaşlılarda rastlandığı, 4 yaşın altında ise çok nadir olduğu belirtilmiştir (Patnaik ve ark., 1975). Patnaik ve ark. (1975), malign tümörlere dişilerde daha fazla rastlandığını, benign olanların ise her iki cinsiyette de hemen hemen aynı oranda görüldüğünü, ırklar arasında ise anlamlı bir farkın bulunmadığını bildirmişlerdir. Ülkemizde, 16 yıllık sürede, toplam 377 kedi nekropsisi ve biyopsi materyalinin incelendiği bir çalışmada %3.98 oranında tümöre rastlanmış ve tümörlerin daha çok dişilerde kaydedildiği ve çoğunlukla da malign ve epiteliyal kökenli (karsinom) olduğu belirtilmiştir (Pamukçu, 1954). Sunulan olguda, HSK tanısı konulan kedinin de 5 yaşında ve dişisi olması bu kaydedilen veriler ile uyum içinde olduğu düşünülebilir.

Bu tümörün klinik belirtileri konusunda bilgiler köpeklerle sınırlı olup, diğer hayvanlar hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (Popp, 1990). Köpeklerde spesifik olmayan klinik bulguların; anoreksi, kusma, asites, uyuşukluk, zayıflama ve abdominal büyüme olduğu, ayrıca palpe edilebilir abdominal kitlenin HSK'da kolaylıkla saptanabileceği belirtilmiştir (Trigo ve ark., 1982). Olgumuzdaki kedide, yapılan radyografik ve ultrasonografik incelemelerde karın bölgesinde anormal bir kitle saptanmış, ayrıca asites ve kusma dışındaki diğer klinik bulgular da belirlenmiştir. İnsanlarda HSK'un klinik olarak teşhis edilmesinde AFP'nin saptanmasının spesifik olduğu, ancak vakaların sadece % 25'inde belirlenebildiği kaydedilmiştir (Barwick, 1996). Karaciğerinde tümör bulunan köpeklerde (Lowseth ve ark., 1991) ve HSK'lu siğirlerde (Kithier ve ark., 1974) kan serumunda AFP belirlenmiştir. Sunulan bu olguda AFP araştırılmamıştır.

HSK'lu hayvanlarda genel durumun bozulmasında metastazların değil, primer tümörün etkili olduğu (Popp, 1990), ayrıca primer tümörün metastaz yapmadan önce büyük bir hacme ulaşarak normal karaciğer dokusunda yaygın yıkıma neden olabileceği bildirilmiştir (Ponomarkov ve

Mackey, 1976). Sunulan olguda karaciğerdeki tümörün yaygınlığı dikkate alındığında, akciğer ve böbreklerdeki metastaz odaklarının çok daha fazla olduğu ve ulaştığı hacim itibarıyla de karın boşluğundaki tümör kitlesinden çok küçük boyutlarda olduğu dikkati çekmiştir. Bu da, tümörün oldukça değişken olabileceğini göstermektedir. Tümör bu görünümü ile; karaciğer yetmezliğinden çok, solunum, böbrek ve dolaşım yetmezliği ile, oluşan diğer komplikasyonlar sonucu hayvanın ölümüne yol açmış olabilir.

HSK'da metastaz oranının düşük olduğu kaydedilmiştir (Anderson ve Sandison, 1969; Wettimuny, 1969; Gupta, 1982; Bundza ve ark., 1984). Tümörün hematojen yolla genellikle akciğere ve portal lenf düğümlerine, seyrek olarak da kalp, dalak, böbrek, bağırsak, beyin ve ovariuma (Ponomarkov ve Mackey, 1976), direkt invazyon ile de omentum ve peritona metastaz yaptığı belirtilmiştir (Trigo ve ark., 1982). Sunulan olgudaki tümörün dalak, akciğer, böbrek, trachea, bağırsak, uterus, ovarium, omentum, periton, portal ve mediastinal lenf düğümleri ile bir çok bölgede deri altında metastazları saptanmıştır. Ayrıca incelenebilen kaynaklarda HSK'da deri altında metastatik tümöral odaklar saptandığına ilişkin bir kayda rastlanamamıştır.

Tümörün soliter, multiple veya diffuz ya da multinodüler şekilde geliştiği (Monlux ve ark., 1956; Patnaik ve ark., 1980) ve insanlarda multinodüler tipin sirozlu karaciğerlerde görüldüğü bildirilmiştir (Ashley, 1990). Bu olgudaki tümörün de multiple olduğu saptanmıştır. Karaciğer parankiminde yağ dejenerasyonu belirlenmiş, ancak siroz gözlenmemiştir. Karaciğerde multiple lezyonların bulunması, Wettimuny (1969)'nin belirttiği gibi tümörün multisentrik orijinli olduğu ya da intrahepatik vasküler metastaz yaptığı şeklinde yorumlanabilir.

Sığırlarda (Wettimuny, 1969; Bettini ve Marcato, 1992) ve insanlarda (Ashley, 1990; Maeda ve ark., 1996) HSK'un çoğunlukla karaciğerin sağ lobunda geliştiği kaydedilmiştir. Köpeklerde ise daha çok sol lateral lobda rastlandığı bildirilmiştir (Patnaik ve ark., 1980). Sunulan olguda tümöral odakların daha çok sağ lobda, dahaz olarak da kuadrat lobda bulunduğu dikkati çekti. Ancak kedilerde 34 karaciğer tümörünün incelendiği bir çalışmada tümörlerin lob predileksiyonu göstermediği belirtilmiştir (Patnaik, 1992).

HSK'da tümör hücrelerinde yağ, glikojen ve safra pigmentinin tespit edilmesinin, hepatositlerin spesifik fizyolojik fonksiyonlarını, düşük oranlarda

da olsa sürdürdüğü şeklinde yorumlanmıştır (Wettimuny, 1969). Sunulan olguda da özellikle karaciğer ve dalaktaki iyi diferensiyasyonlu tümör hücrelerinde yağ, glikojen ve safra pigmentine rastlanmıştır.

HSK'un histolojik görünümünün, tümör hücrelerinin diferensiyasyon derecesi ve histolojik yapısına göre değiştiği belirtilmiştir (Ponomarkov ve Mackey, 1976; Trigo ve ark., 1982). Tümör hücrelerinin ince kordon, trabekül, psödoglanduler veya solid yapılar oluşturabileceği, ayrıca tek bir tümörde farklı yapıların bulunabileceği kaydedilmiştir (Popp, 1990). Sunulan olguda da, iyi ve az diferensiyasyon alanların beraber bulunduğu, tümör hücrelerinin çoğunlukla solid ve kordon, daha az olarak da trabeküler yapılar oluşturduğu belirlenmiştir.

Hepatokarsinogenez sürecinde, hematopoietik aktivite ve AFP sentezi gibi fetal karaciğerin bazı tipik özelliklerinin saptanabileceği rapor edilmiştir (Bettini ve Marcato, 1992). Bunlardan AFP'nin, insanlarda HSK olgularının %30 ve 70'inde immunohistokimyasal olarak belirlenebildiği bildirilmiştir (Ashley, 1990). Sunulan olguda hematopoietik odaklar belirlenmemiş, yapılan immunohistokimyasal boyamada da AFP sadece iyi diferensiyasyonlu tümör hücrelerinde ve düşük yoğunlukta saptanabilmiştir. Bu olguda immunohistokimyasal olarak araştırılan sitokeratin'in de kimi bölgelerde safra kapilları için pozitif, ancak tümör hücrelerinde negatif olduğu gözlenmiştir. Mezenkimal tümörlerde belirlenen vimentin'in, sarkomatöz diferensiyasyon gösteren spindle cell HSK olgularında da tespit edilebileceği bildirilmiştir (Maeda ve ark., 1996). Sunulan olguda özellikle tümörün karın boşluğundaki metastatik odaklarından alınan kesitlerin kimi bölgelerinde tümör hücrelerinin yer yer fusiform şekilli olduğu dikkati çekmiş, ancak immunohistokimyasal olarak vimentin negatif bulunmuştur. Vimentinin negatif olması, tümör hücrelerinin vimentin pozitif reaksiyon verecek düzeyde sarkomatöz bir diferensiyasyon göstermediği şeklinde düşünülebilir. Ayrıca immunoperoksidaz boyamalarda en iyi sonuçların Bouin solusyonu tespitlerinde alındığı, formalin tespitinin antijenik yapıların maskelenmesine neden olabileceği vurgulanmıştır (Mulas ve ark., 1995b). Bu olguda araştırılan bazı tümör markerlerinin negatif olmasında formalin tespitinin de olumsuz etkisinin olabileceği kanısındayız.

Tümör hücreleri arasında küçük safra kapillalarının saptanması HSK'un tanısında önemli olduğu, bu safra kapillalarının alkalik fosfat boyaları, immunohistokimyasal olarak da karsinoembriyonik antijen (CEA) veya sitokeratin'in araştırılması ile be-

lirlenebileceği kaydedilmiştir (Barwick, 1996). Sunulan olguda immunohistokimyasal olarak sitokeratin araştırılmış, ancak sadece karaciğerdeki tümöral odakların perifer kısımlarında pozitif reaksiyon gösteren safra kapilları saptanmış, metastatik tümöral kitleden alınan kesitlerde ise safra kapillarına rastlanamamıştır. Sadece karaciğerdeki tümöral odakta ve periferinde saptanan bu safra kapillarları, tümörün invaziv gelişmesi sırasında tümör dokusu içinde kalmış normal safra kapillarları olabilir.

Metastatik karsinomlarda, çekirdeği ortada yerleşmiş poligonal şekilli tümör hücrelerinin sinüzoidal stroma ile ayrılması, çekirdekte psödoinklüzyonlar, sitoplazmada ise eozinofilik globüllerin ve safra pigmentinin saptanmasının HSK'ü aklı getiren özellikler olduğu (Barwick, 1996), ancak az diferensiyel HSK'larda safra pigmentinin ve kapillarının çok nadir bulunduğu belirtilmiştir (Chan ve ark., 1993). Sunulan olguda metastatik odaklarda nükleer psödoinklüzyonlar dışındaki diğer bulgular belirlenmiştir.

Normal karaciğerde sinüzoidlerin; endotelial, Kupffer, Ito ve pit hücreleri ile ekstrasellüler matris komponentlerinden oluştuğu kaydedilmiştir (Shiga ve ark., 1996). Bu araştırmacılar, köpek HSK olgularında sinüzoidal endotel hücrelerin FVIII-Rag ve peanut aglutinin (PNA), Ito hücrelerinin SMA ve desmin, Kupffer hücrelerinin ise desmin ve lizozim antikorları ile pozitif reaksiyon verdiğini bildirmişlerdir. Enzan ve ark. (1994a), kronik konjesyon sonucu oluşan dejenerasyon ve hepatosellüler atrofi ile tümör kompresyonunun Ito hücrelerinin miyofibroblastik transformasyonunu sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar ayrıca immuno-elektron mikroskopik incelemelerde perisinüzoidal SMA pozitif hücrelerin Ito hücreleri olduğunu bildirmişlerdir. Shiga ve ark. (1996) HSK'da, SMA pozitif hücrelerin sayısının da stromal kollagen miktarıyla orantılı olarak arttığını belirterek, bu mezenkimal hücrelerin tümör dokusunda kollagen sentezleyebileceğini kaydetmişlerdir. Yine Enzan ve ark. (1994b), nekrotik olmayan kanserli dokudaki SMA pozitif perisinüzoidal stromal hücrelerin ekstrasellüler matris ürettiğini, kanserli dokunun nekrozundan sonra bu hücrelerin aktive olarak fibrozis oluşturabileceğini belirtmişlerdir. Sunulan olguda da perisinüzoidal hücreler için immunohistokimyasal olarak araştırılan FVIII-Rag ve SMA'dan FVIII-Rag negatif bulunmuş, SMA'nın ise perisinüzoidal boşluklarda ve tümör hücrelerinin çevresinde, özellikle de kollajence zengin alanlarda belirgin pozitif re-

aksiyon gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, makroskopik, mikroskopik ve immunohistokimyasal özelliklerine göre hepatosellüler karsinom tanısı konulan bu olgu, ülkemizdeki kedilerde hepatosellüler tümörlerin ilki olması bakımından önemli bulunmuştur.

Kaynaklar

- Anderson, L. J., Sandison, A. T., Jarrett, W. F. H. (1969). A British abattoir survey of tumours in cattle, sheep and pigs. *Vet. Rec.*, 84, 547-551.
- Ashley, J. B. (1990). *Evan's histological appearances of tumours*. 4nd. Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Barwick, K. W. (1996). Liver. In: "Surgical Pathology", Ed. J. Rosai, Vol. 1, 8nd. Ed., pp. 899-930, Mosby-year Book, Inc., Missouri.
- Bastianello, S. S. (1983). A survey of neoplasia in domestic species over a 40-year period from 1935 to 1974 in the Republic of South Africa. V. Tumours occurring in the cat. *Onderst. J. Vet. Res.*, 50, 2, 105-110.
- Bettini, G., Marcato, P. S. (1992). Primary hepatic tumours in cattle. A classification of 66 cases. *J. Comp. Pathol.*, 107, 19-34.
- Brumm, C., Schulze, C., Charels, K., Morohoshi, T., Klöpel, G. (1989). The significance of alpha-fetoprotein and other tumour markers in differential immunocytochemistry of primary liver tumours. *Histopathology*, 14, 503-513.
- Bundza, A., Greig, A. S., Dukes, T. W. (1984). Primary hepatocellular carcinoma tumors in animals killed at meat packing plants: Report of 11 cases. *Can. Vet. J.*, 25, 82-85.
- Chan, K., Richard, J., Henry, F., Min, W. (1993). Comparative immunohistochemical study of primary and metastatic carcinomas of the liver. *Am. J. Clin. Pathol.*, 99, 551-557.
- Chauhan, H. V. S., Jha, G. J., Singh, P. N., Singh, K. K. (1984). Hepatocellular carcinoma associated with aflatoxicosis in pigs. *Ind. Vet. J.*, 61, 1009-1014.
- Cullen, J. M., Marion, P. L., Newbold, J. E. (1989). A sequential histologic and immunohistochemical study of duck hepatitis B virus infection in pekin ducks. *Vet. Pathol.*, 26, 164-172.
- Çiftçi, M. K., Ortatatlı, M., Avki, S. (1998). Bir kedide kolangiosellüler karsinom olgusu. *Vet. Bil. Derg.*, 14, 1, 91-96.
- Enzan, H., Himeno, H., Iwamura, S., Saibara, T., Onishi, S., Yamamoto, Y., Hara, H. (1994a). Immunohistochemical identification of Ito cells and their myofibroblastic transformation in adult human liver. *Virchows Arch.*, 424, 3, 249-56.
- Enzan, H., Himeno, H., Iwamura, S., Onishi, S., Saibara, T., Yamamoto, Y., Hara, H. (1994b). Alpha-smooth muscle actin-positive perisinusoidal stromal cells in human he-