

Karaciğer Tümörlerinin Patolojisi (33 olgu)

The Pathology of the Liver Tumours (33 cases)

Yard. Doç. Dr. Esin Yıldız Dr. Rahiye Cevit Prof. Dr. Handan Aker
Prof. Dr. Fahrettin Göze

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Sivas

Özet: Bu çalışmada, C.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Nisan 1977 - Temmuz 1980 ve Ekim 1982 - Mayıs 1996 arasında tanı alan 33 karaciğer tümörü olgusu yeniden gözden geçirildi. Bu 33 tümörde yaş, cins tümör tipi yanısıra, hepatoselüler karsinom (HCC)'lerin histopatolojik sınıflandırılması yapılarak, bunlara eşlik eden lezyonlar araştırıldı.

Anahtar Sözcükler: Karaciğer, tümör

* Bu çalışma XII. Ulusal Patoloji Simpozyumu (19-22 Ekim 1995, Bursa)'da sunulmuştur.

Summary: In this study, 33 cases with liver tumours were reviewed in time period from April 1977 to July 1980 and from October 1982 to May 1996 in the Department of Pathology from the Medical School of Cumhuriyet University. In this 33 tumours, properties of age, sex, tumour type was investigated. In addition, HCC's were classified and the lesions around theirs were searched.

Key Words: Liver, tumour

* Presented in the XII National Pathology Symposium (19-22 October 1995, Bursa).

Karaciğer, malign tümörlerin metastatik yayılımı ile en sık tutulan iki organdan birisidir (1). En sık karaciğer metastazı yapan maligniteler meme, akciğer ve kolon karsinomlarıdır. Vücudun herhangi bir bölgesindeki kanser yanısıra lösemi ve lenfomalar da karaciğere yayılabilir (1-3).

Karaciğerin birincil tümörleri oldukça azdır. En sık görülen benign lezyonları kavernoöz hemanjiomlarıdır (1, 3). Karaciğer hücrelerinin benign proliferasyonları olan fokal ve difüz nodül hiperplazisi, hepatoselüler adenom ve makrorejeneratif nodül ise, özellikle biyopsi materyellerinde ayırıcı tanı güçlüklerine neden olur (3).

Karaciğerin en sık birincil malign tümörü olan HCC, endemik viral hepatit bölgelerindeki malignitelerin % 20-40'ından sorumludur (1). Kuzey Amerika ve Batı

Avrupa'da, 1000000 de 44ün altında olmasına karşın, Güneydoğu Asya ve Sahra Afrika'sında insidans 50 kat daha çoktur (3). Ülkemizde ise, insidansı düşük maligniteler arasında yer almakta olup, tüm kanser olguları içerisinde karaciğer kanseri oranı erkeklerde % 1.92, kadınlarda % 1.65'dir. En sık görüldüğü bölge olan Güneydoğu Anadolu Bölgesinde bile, en sık görülen karsinomlar arasında kadınlarda 10., erkeklerde 8. sırada yer almaktadır(4). Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda kanser sıklığı üzerine yapılan bir çalışmada da birincil ve metastatik tüm karaciğer malignitelerinin 21 tümör kümesi arasında alt sıralarda (15. sırada) dır (5).

Benign bilier epitelyal tümörler, bilier kistadenokarsinomlar, benign ve malign mezankimal tümörler yanısıra karsinoid ve kombine tümörler ile, hematopoetik

neoplaziler karaciğerin oldukça seyrek görülen diğer tümörleridir (2, 3).

Bu çalışmada, kuruluşundan bu yana, Anabilim dalımıza gelen karaciğer tümörü olguları, ilginç bulunarak yeniden gözden geçirildi. Yaş, cins, tümör türü gibi özellikler yanısıra, bunlardan HCC'ların makroskopik, mikroskopik sınıflamaları yapıldı ve eşlik eden lezyonlar araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Nisan 1977 - Temmuz 1980 ve Ekim 1982 - Mayıs 1996 arasında C.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen karaciğere ait, iğne biopsisi, açık biopsi ve parsiyel rezeksiyon materyalleri içerisinde birincil ve metastatik karaciğer tümörü tanısı alan 33 olgu yeniden incelendi. Bu olguların 1'i postmortem iğne biopsisi, 2'si parsiyel rezeksiyon, 30'u açık biyopsi materyali idi. Bu 33 tümörde, tümör türü bunların oranları, yaş ve cins özellikleri belirlendi. Hepatoselüler karsinomlardan, 2 parsiyel rezeksiyon materyali, makroskopik özellikleri yönünden kapsüllü, ekspansif ve infiltratif oluşuna göre değerlendirilirken (3, 6), tümü mikroskopik özellikleri yönünden DSÖ ve Frias-Hidvegi sınıflamaları kullanılarak değerlendirildi (7, 8).

Mikroskopik yönden DSÖ sınıflamasına göre olgular baskın olan türe göre, atipik hepatositlerin kümeleri ve 2'li, 4'lü kordonları arasında sinüzoidlerin belirgin olarak seçildiği trabeküler biçim, sinüzoidlerin belirgin olmadığı kompakt biçim, hepatositlerin yuvarlak boşluklar çevresinde dizelendiği psödoglandüler biçim ve tümör hücre kordonlarının arasında yoğun fibröz stroma alanlarının egemen olduğu skiröz biçim olmak üzere 4 türe, Frias-Hidvegi sınıflamasına göre ise trabeküler ve fibrolameller olanlar iyi diferansiye, asiner ve saydam hücreli olanlar orta diferansiye, dev hücreli, solid, sklerotik olanlar az diferansiye olmak üzere 3 kümeye ayrıldı. Ayrıca hepatositlerde safra pigment birikiminin, zeminde sirozun, fibröz stromada lenfositik infiltrasyonun ve safra kanal proliferasyonunun varlığı da araştırıldı (7, 8).

Bulgular

Tümör türü yönünden değerlendirildiğinde, 33 karaciğer olgusunun 12 (% 37)'si metastatik tümör, 21 (% 63)'i birincil tümördü. Birincil tümörlerden 4 (% 19)'ü primer benign tümör, 17 (% 81)'si birincil malign tümördü. Dört birincil benign tümörün tümü de kavernoöz hemaniyom olup, primer malign tümörlerden ise 13 (% 76)'ü HCC, 3

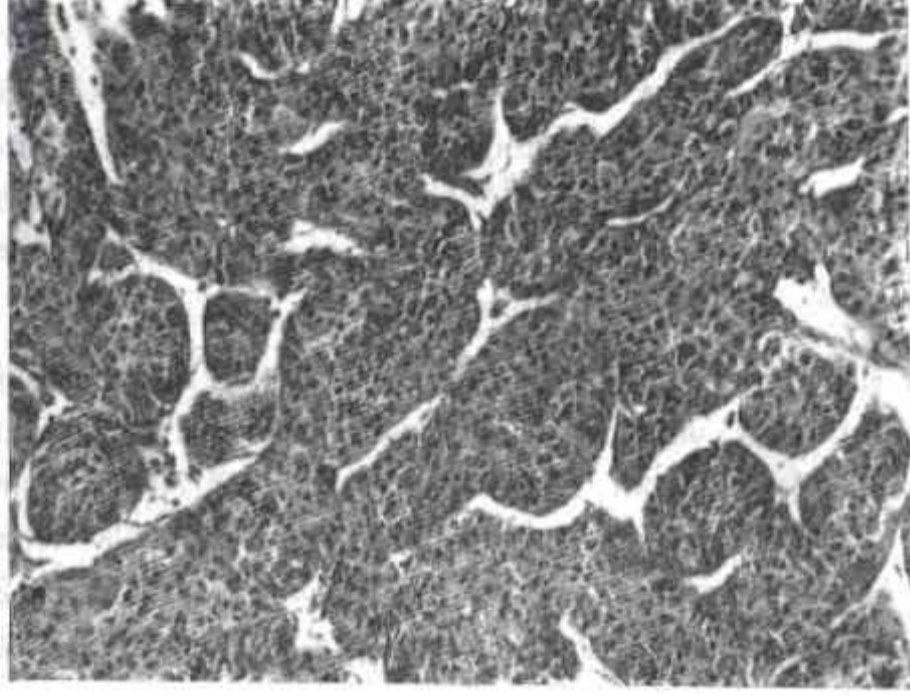
(% 18)'ü kolanjiokarsinom, 1 (% 6)'i ise 8 yaşındaki erkek çocukta saptanan hepatoblastomdu. Oniki metastatik karaciğer tümörünün ise 6 (% 50)'sı adenokarsinom, 3 (% 25) karsinoid tümör, 1 (% 8)'i malign mezankimal tümör metastazı, 2 (% 17)'si lösemik infiltrasyonlardır. Adenokarsinom metastazlarından birisi, mikroskopik incelemede ayırıcı tanı güçlüklerine neden olan saydam hücreli karsinom niteliğindedir.

HCC olgularının yaşları 40-78 yaş arasındadır, (ortalama yaş 54) 6'sı erkek, 7'si kadın olgudur. Kolanjiokarsinom olgularının yaşları 56-70 (ortalama yaş 63) arasında değişmekteydi. Metastatik tümör olgularından ise 2 lösemik infiltrasyon olgusu 18 ve 21 yaşlarında olup, diğerlerinin yaşları 40-74 (ortalama yaş 56) arasında değişmekteydi.

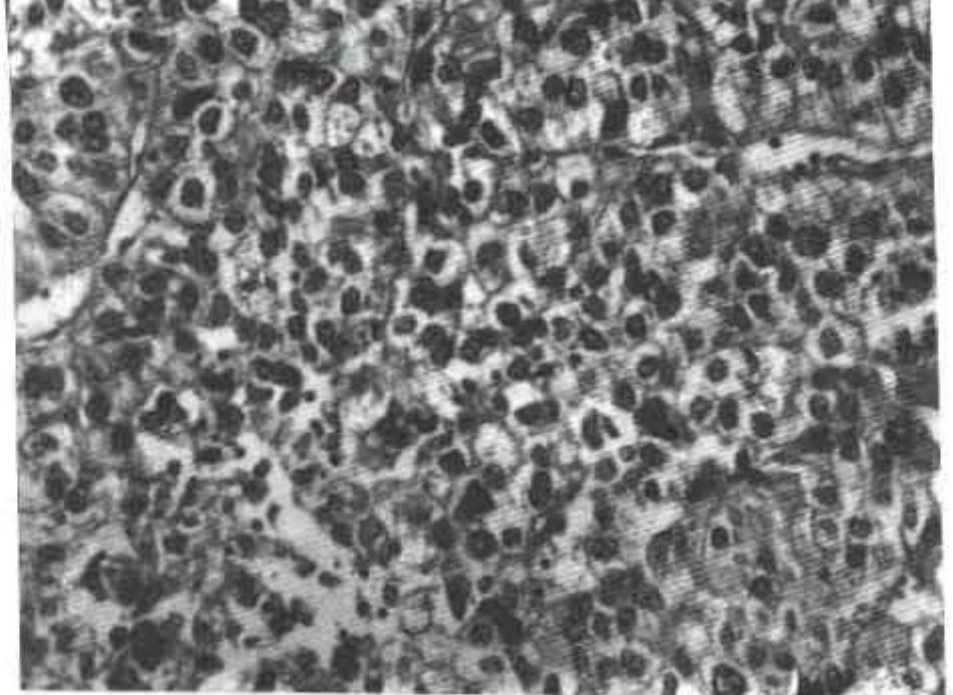
HCC tanısı alan olgulardan 2 parsiyel rezeksiyon materyalinden birisi (No: 3091/88) makroskopik olarak 1.5 kg ağırlığında, 23x17x10 cm boyutlarında olup, kesitlerinde bir kenardaki sarı pembe renkli nodüler görünümdeki karaciğer dokusundan kapsül ile ayrılan 11 cm çapında sarı renkli yer yer yumuşak kıvamlı tümöral kitle içermekteydi. Diğerisi ise (No: 1982/90) 90 gr ağırlığında kirli sarı kahverenkli kolayca parçalanabilen doku parçası ve ayrı olarak gönderilen 1x0.6x4 cm boyutlarındaki gri renkli doku parçasıdır. Bu küçük parçanın ve bir önceki olgunun kapsül dışındaki bölümlerine ait kesitlerin mikroskopik incelemesinde geniş fibröz bantlar ve rejenerasyon nodüllerinin yer aldığı sirotik karaciğer dokusu görüldü.

Mikroskopik incelemede DSÖ sınıflamasına göre, 13 HCC'dan 11'i trabeküler (Resim 1), 2'si kompakt türdedir. Kompakt olanlardan birisi saydam sitoplazmalı atipik hepatositlerden oluşmaktaydı (Resim 2). Trabeküler olanlardan 3'ünde kompakt alanlar, bunlardan ikisinde saydam hücreli alanlar da az oranda vardı. Frias-Hidvegi sınıflamasına göre ise HCC'lardan 11'i iyi diferansiye, 2'si az diferansiye dir.

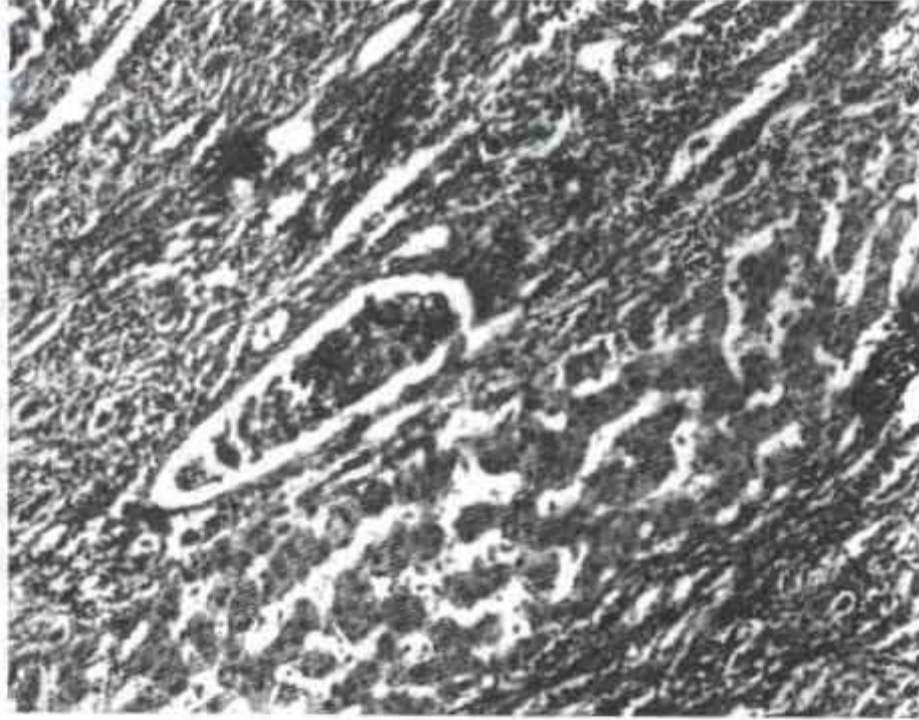
Onüç HCC'dan 4 olguda karaciğer dokusunda lenfositik yangısal infiltrasyonun yer aldığı yoğun bağ dokusu gelişimi ile, rejenerasyon nodüllerinin yer aldığı sirotik yapı saptandı (Resim 3). Ayrıca, 2 olguda tümör stromasında lenfositik infiltrasyonun ve fibrozisin, dört olguda HE kesitlerde bile belirgin intraselüler sarı-yeşil renkli safra pigmentinin, 3 olguda belirgin safra kanal proliferasyonunun (Resim 4), 2 olguda lenfatik invazyonun (Resim 5), 2 olguda ise portal tutulumun (Resim 6) olduğu saptandı.



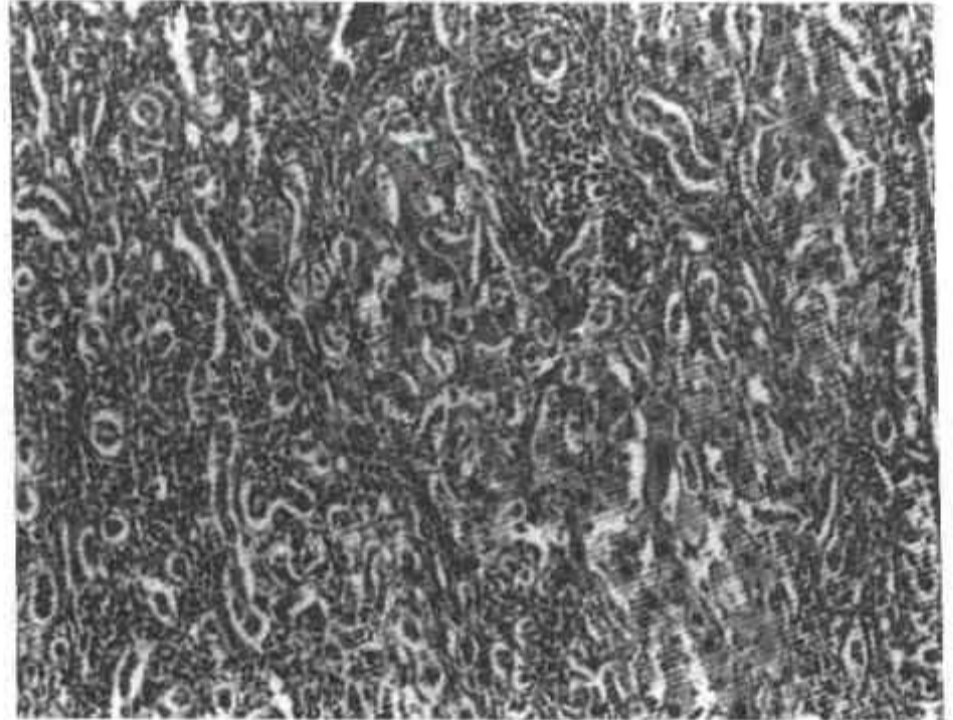
Resim 1. Kiri, atipik hepatosit kordlarından oluşan klasik trabeküler varyant HCC. (HE, x 75).



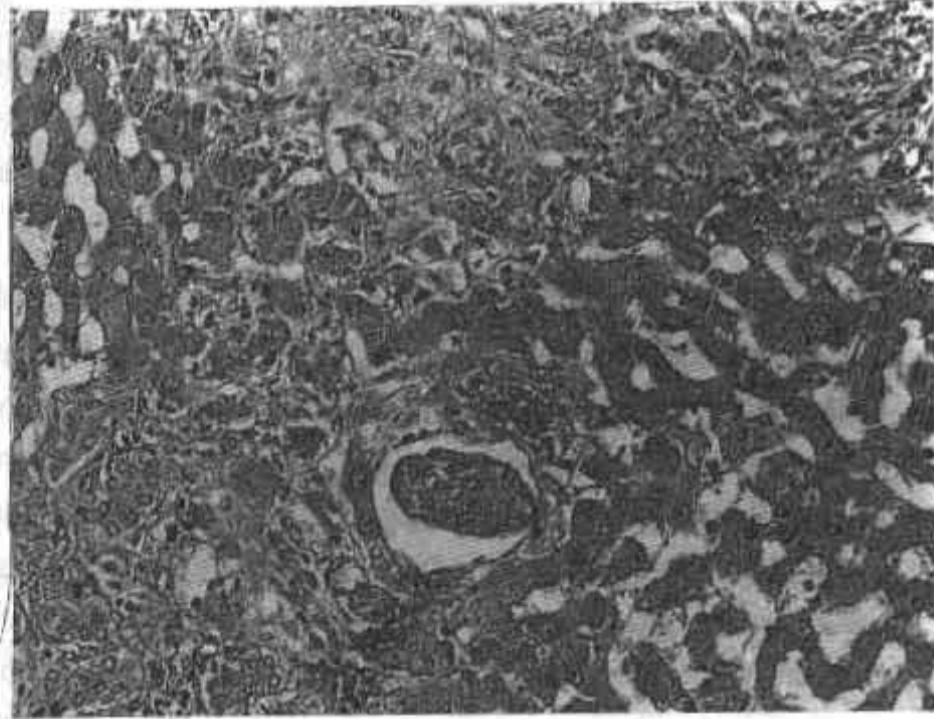
Resim 2. HCC'un kompakt varyantında saydam sitoplazmalı atipik hepatositler (HE, x300).



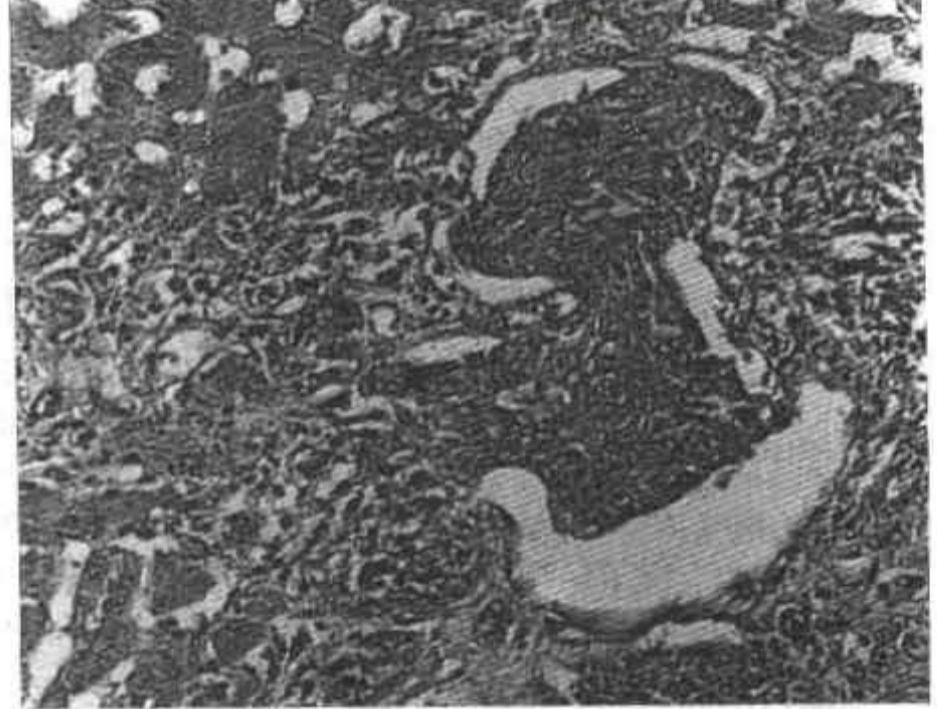
Resim 3. HCC çevresinde rejenerasyon nodülleri, mononükleer infiltrasyon ve fibrozis (HE, x75).



Resim 4. Hepatosit kordları arasında mononükleer infiltrasyon ve safra kanal proliferasyonu (HE, x75)



Resim 5. HCC'da lenfatik invazyon (HE, x150).



Resim 6. HCC'da portal alan tutulumu (HE, x150).

Tartışma

Karaciğerin metastatik tümörleri, tüm hepatik malignitelerin % 98'ini oluşturur (9). Karaciğere en sık metastaz yapabilen primer tümörler erişkinlerde meme, akciğer, kolon, pankreas karsinomları, pediatrik olgularda nöroblastom, Wilms tümörü ve rabdomyosarkomdur (3, 10). En sık birincil tümörleri ise kavernoöz hemanjiomlarıdır (1-3, 9, 11). Birincil hepatik malignitelerin ise % 98'i malign epitelyal tümörler olup, bunların da % 85-90'ı HCC'lardır (9, 11). HCC, HBV'nün yüksek insidans bölgelerinde, pediatrik hepatik malignitelerin de en sık nedenidir (9, 10). Genelde ise çocuklardaki en sık birincil tümör hepatoblastom olup, özellikle 3 yaş altında ve erkeklerde görülür (2, 3, 9, 10, 11).

Olgularımızdan, birincil benign tümörlerin tümü kavernoöz hemanjiomlar iken, en sık primer malign tümör HCC(% 76)'lardı. Tek çocuk olgumuzdaki birincil malign karaciğer tümörü ise hepatoblastomdu. Tüm karaciğer tümör olgularımızın % 37'sini oluşturan metastatik tümörlerden büyük bölümü (% 50'si) adenokarsinomlardan oluşmaktadır. Metastatik tümör olgularının azlığının nedeninin, bu dönemdeki hastaların klinisyenlerce inoperabl sayılıp operasyon ya da biopsi yapılmaması olabileceği düşünüldü.

HCC birincil olarak 50-75 yaş arası erkeklerin hastalığı olup E/K oranı 3/1 - 6/1 arasındadır (3, 9). Kolanjiokarsinom olgularının çoğu da 50-75 yaşlarındadır (3). HCC'lu olgularımız 40-78 yaş, kolanjiokarsinomlu olgularımız 56-70 yaşlarında idi. HCC olgularımızda E/K oranı 6/7 olup, her iki cinsde birbirine yakın sıklıktadır.

HCC'lar, makroskopik olarak, çeşitli türlerde sınıflandırılmıştır. Bunlar etyoloji ile belirgin bir korelasyon göstermediği gibi, prognoz açısından da çok az bilgi sağlar (3, 6). Klasik sınıflandırmada HCC'ları nodüler, masif ve difüz olarak 3 türe ayrılır. En sık tür olan nodüler tür özellikle siroz ile birlikte görülür ve karaciğerde multipl nodüller ile belirlidir. Masif türde, geniş tek bir tümöral kitle, hepatik lobun önemli bir bölümünü tutar, non-sirotik karaciğerlerde daha sıktır. Çok seyrek olan difüz tür, çok sayıdaki küçük nodüllerin yaygın infiltrasyonundan oluşur (3). Son sınıflandırmalar, tümör gelişim biçimini ve komşu non-kanseröz parankim ile ilişkisini temel alır. Buna göre, iyi sınırlı tümörler ekspansif, invaziv sınırlı olanlar infiltratif olarak ayrılıp, çeşitli türleri tanımlanmaktadır (3, 9).

HCC olgularımızdan yalnızca 2'si parsiyel rezeksiyon materyali olup, bunlardan birisi kapsüllü ekspansif, diğeri infiltratif olup, her ikisinde de sirotik karaciğer vardır.

Mikroskopik değerlendirmede, DSÖ sınıflandırmasında baskın türe göre temel olarak 4 türe, ayrıca pleomorfik, saydam hücreli ve diğerleri biçiminde özel sitolojik varyantlara ayrılmaktadır (3, 8, 12). Frias-Hidvegi sınıflamasına göre ise iyi, orta ve az diferansiye olarak tanımlanmıştır (11).

HCC olgularımızdan 11'i trabeküler, 2'si kompakt türde olup, kompakt olanlardan biri tümüyle, trabeküler olanlardan ikisi ise az oranda saydam sitoplazmalı hücreler içermekteydi.

Saydam hücreli varyant doku işlemi sırasında sitoplazmik glikojen ya da yağın gitmesine bağlı saydam sitoplazmalı tümör hücreleri ile belirlidir. Olguların % 15 - 16'sında baskın olmasına karşın, HCC'ların % 20-40'ı bu tür alanlar içerebilir. Bu tür bir olgunun metastatik renal ve adrenal karsinomdan ayrımı, yalnız HE kesitler ile olanaklı olmayabilir (9). Olgularımızdan bir metastatik adenokarsinom olgusunda bu tür ayırıcı tanı güçlüğü ile karşılaştık.

HCC'un iki baskın etyolojik etkeni siroz ve kronik hepatit virüs enfeksiyonları, özellikle de HBV enfeksiyonudur. Bunlardan biri ya da ikisi, olguların çoğunda vardır. Yüksek insidans bölgelerindeki major neden HBV enfeksiyonu iken, düşük insidans bölgelerindeki major neden karaciğer sirozudur (3). Sirozsuz olgularda da genellikle rejeneratif nodüller olmamasına karşın en azından bir ölçüde fibrozis ve yangı vardır. Sirozun, HCC oluşumuna zemin mi hazırladığı, yoksa aynı etyolojik faktörlerin hem siroz hem de kimi olguda HCC ya da fibrozisli HCC'ı oluşturduğu açık değildir (2).

Benzer biçimde olgularımızdan 13 HCC'un 6'sında sirotik zemin, 2'sinde ise rejenerasyon nodülü olmaksızın fibrozis ve yangının varlığı saptanmıştır.

HCC'ların küçük bir bölümünde, bu tümör için özgün olan safra üretimi görülebilir (2, 3, 8). HCC olgularımızdan 4'ünde intrasitoplazmik safra pigmenti izlendi.

HCC'lar için önemli progostik belirleyiciler tümör büyüklüğü, sirozun varlığı, yaş, cerrahi sağaltım edilebilirliği, portal tutulum ve alfa fetoprotein (AFP) düzeyidir. Bunlar içinde en değerlisi portal tutulumdur (13). Kendi olgularımızdan yalnız ikisinde portal tutulum izleyebildik. Prognoz konusunda, hasta izleminde yetersiz kaldığından, birşey söyleyebilecek durumda değiliz.

Bu ön çalışmada, 1977'de kuruluşundan bu yana Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen karaciğer tümörü olguları, yeniden gözden geçirilerek, yaş, cins, tümör türü gibi bölgesel özellikleri yanısıra, bunlardan HCC'ların makroskopik ve mikros-

kopik sınıflamaları yapıldı ve eşlik eden lezyonlar araştırıldı. İleriki yıllarda daha kapsamlı çalışmaların yapılarak konunun bölgesel özelliklerinin daha iyi vurgulanacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Crawford JM. The Liver and Biliary Tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Eds. Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994, 831-96.
2. Ruebner BH, Montgomery CK, French SW. diagnostic Pathology of the Liver and Biliary Tract. Second Ed. New York: Hemisphere Publishing Corporation. 1991, 319-77.
3. Lee RG. Diagnostic Liver Pathology. First Ed. St. Louis: Mosby. 1994, 421-500.
4. Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N, Coşar EF. Türkiye'de Kanser Sıklığı. Adana: Çukurova Üniv. Tıp Fak. ve Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu, 1994.
5. Eğilmez R, Düzcan E. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Kanser Sıklığı üzerine Bir Çalışma. T Neopl Derg 1992; 1 (2): 37-42.
6. Brisigotti M, Torchio B, Bouzari H, Capussotti L, Callea F. Surgical Pathology of Hepatobiliary Malignancies. J Surg Oncol Suppl 1993; 3: 179-80.
7. Deprez C, Vangansbeke D, Fastrez R, Pasteels JL, Verhest A, Kiss R. Nuclear DNA Content, Proliferation Index, and Nuclear Size Determination in Normal and Cirrhotic Liver, and in Benign and Malignant Primary and Metastatic Hepatic Tumors. Am J Clin Pathol 1993; 99: 558-65.
8. Gibson JB, Sobin LH. Histological typing of tumours of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. In: International Histological Classification of tumours. No: 20. Geneva: World Health Organization, 1978.
9. Saul SH. Masses of the Liver. In: Sternberg SS, Ed. Diagnostic surgical Pathology. New York: Raven Press. 1994, 1517-80.
10. Callea F, Bonetti M, Medicina D, Alberti D, Fabbretti G, Brisigotti M. Hepatic Tumor and Tumor-Like Lesions in Childhood. J Surg Oncol, Suppl 1993; 3: 170-2.
11. Blaustein PA. Surgical Diseases of the Liver. In: Silverberg SG. Ed. Principles and Practice of Surgical Pathology. Second Ed. New York: Churchill Livingstone, 1990, 1317-45.
12. Kung ITM, Chan SK, Fung KH. Fine-Needle Aspiration in Hepatocellular Carcinoma Combined Cytologic and Histologic Approach. Cancer 1991, 67: 673-80.
13. The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive Factors for Long Term Prognosis after Partial Hepatectomy for Patients with Hepatocellular Carcinoma in Japan. Cancer 1994; 74: 2772-80.