

Fibrolameller hepatosellüler kanser ve gebelik ilişkisi: Olgu sunumu

Relationship of fibrolamellar hepatocellular carcinoma and pregnancy: A case report

Kendal YALÇIN¹, Remzi BEŞTAŞ¹, Feyzullah UÇMAK¹, Mustafa YAKUT²

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Fibrolameller hepatosellüler kanser, hepatosellüler kanserin nadir görülen bir varyantıdır. Altta yatan sirotik zeminin bulunmaması, farklı klinik tablo ve nispeten daha iyi seyir ile hepatosellüler kanserden ayrılmaktadır. Fibrolameller hepatosellüler kanserin gebelikte birlikteliği ve ya ilişkisi ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Bu olgu sunumunda, kliniğimize karın ağrısı ve kilo kaybı şikayetleri ile başvuran ve yakın zamanda gebelik öyküsü olan 30 yaşında bir kadın hasta tartışılmıştır. Hastamızda gebeliğinin altıncı haftasında vajinal kanaması başlamış ve yapılan medikal tedaviye rağmen kanaması kontrol altına alınamayan hastanın gebeliği sonlandırılmış. Yaklaşık bir ay sonra kliniğimize başvuran hastanın, yapılan fizik muayenesinde hepatomegali dışında pozitif bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde, hepatit B ve C virüs enfeksiyonuna ait viral markırlar negatif idi. Belirgin serum LDH yüksekliği ve hafif düzeyde aminotransferaz yüksekliği dışında diğer biyokimyasal bulgular ve alfa fetoprotein düzeyleri normal sınırlarda idi. Hastanın batin tomografisinde karaciğerde büyüme ve sağ lob posteriyorda 8x9 cm boyutlarında kitle mevcuttu. Yapılan karaciğer biyopsi bulguları fibrolameller hepatosellüler kanser ile uyumlu idi. Tekrarlanan tomografik incelemede kitlede hızlı büyüme, sol lobda da kitle saptanması ve bölgesel lenf nodu metastazi olması nedeni ile hasta inoperabl kabul edilerek kemoterapi başlanması düşünüldü. Ancak hasta kemoterapiyi kabul etmeyince palyatif tedavi uygulandı ve takibe alındı. Sonuç olarak, bu vaka ile gebe bir kadında karaciğerde kitle ve/veya vajinal kanama saptandığında fibrolameller hepatosellüler kanser tanısının da göz önünde bulundurulması gerektiği, fibrolameller hepatosellüler kanserinin gebelik seyri üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği ve gebelikte fibrolameller hepatosellüler kanserin hızlı bir seyir izleyebileceği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer tümörleri, fibrolameller hepatosellüler karsinom, gebelik

GİRİŞ

Fibrolameller hepatosellüler kanser (FLHSK) ilk olarak Edmondson tarafından, 1956 yılında tanımlanmıştır (1). FLHSK klasik hepatosellüler kanserin (HSK) nadir bir histolojik varyantıdır. Bütün HSK vakalarının %10'undan azını oluşturmakta ve tipik olarak genç yetişkinlerde altta karaciğer inflamasyonu ve fibrozis olmadan gelişmektedir (2). FLHSK genellikle normal karaciğer parankimi zemininde

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma is a rare and distinct histological variant of hepatocellular cancer. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma differs from hepatocellular cancer with a non-cirrhotic background, a favorable clinical presentation and a better prognosis. As a rare tumor of the liver, there is scarce data on the relationship between pregnancy and fibrolamellar carcinoma. In this case report, we present a 30-year-old woman who admitted to our department with complaints of abdominal pain, weight loss and a previous history of pregnancy. The patient had a history of medical abortus due to uncontrollable vaginal bleeding in the 6th week of pregnancy. A month later, physical examination showed liver enlargement without any abnormalities in the initial investigation. Virological markers of hepatitis B and C infections were found to be negative. Biochemical parameters and alpha fetoprotein were all in normal range except for substantial elevation of serum lactate dehydrogenase and mildly elevated levels of aminotransferases. Abdominal tomography revealed liver enlargement with a mass measuring approximately 8x9 cm in the right lobe. Histopathological findings of the liver specimen were compatible with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. The patient was accepted to be in advanced stage according to the rapid progression of the tumor and lymph node metastasis. She was considered as inoperable and only palliative treatment could be instituted due to the patient's unwillingness. In conclusion, fibrolamellar hepatocellular carcinoma should be considered when a liver mass with or without vaginal bleeding is detected in a pregnant patient. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma may have adverse effects on the pregnancy outcome and may have a rapid course in pregnancy.

Key words: Liver neoplasms, fibrolamellar hepatocellular carcinoma, pregnancy

gelişirken, klasik HSK %80 vakada siroz zemininde gelişmektedir. FLHSK insidansı ABD'de yılda 0.02/100000 iken bu oran klasik HSK'de 1.99/100000 kadardır. Yine FLHSK'de 1 yıllık yaşam süresi %73 ve 5 yıllık yaşam süresi %32 iken klasik HSK'de 1 yıllık yaşam süresi %26, 5 yıllık yaşam süresi %7 kadardır. FLHSK farklı bir klinik, histolojik ve prognostik özelliklere sahiptir (3).

İletişim: Kendal YALÇIN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Gastroenteroloji Bilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye

Faks: + 90 412 248 85 23 • E-mail: kendalyalcin@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.03.2010 • **Kabul Tarihi:** 05.10.2010

Histopatolojik olarak bu tümörler genellikle iyi sınırlı iyi differansiye, eozinofilik ve granüler sitoplazmalı poligonal hepatik hücreler ve bunları saran kalın fibröz stroma ile bandlar halinde düzenlenmiştir. FLHSK'in moleküler patogenezi hakkındaki bilgiler ise oldukça sınırlıdır (4-6). AFP seviyelerindeki yükseklik FLHSK'de nadir görülmektedir. Buna karşın nörotensin, vitamin B12 bağlama kapasitesi, des-gamma-karboksi protrombin yükselmeleri bildirilmiştir. FLHSK batı ülkelerinde Asya ülkelerine göre daha sık görülmektedir (7-8).

Tümör genellikle büyük çaplardadır. Tümör merkezindeki skar ve kalsifikasyon tanı için önemlidir. Lenf nodu metastazi de oldukça sık görülmektedir. Tedavide en önemli strateji geniş hepatik ve lenf nodu rezeksiyonu ile tümör hücrelerinin implantasyonunun önüne geçmektir. Rezeksiyon sonrası 5 yıllık yaşam süresi çeşitli serilerde %62.5 ile %76 arasında bulunmuştur. Bazı serilerde de %40 bulunmuştur (4, 6, 7, 9).

Bu olgu sunumunda gebelikle birlikte vajinal kanaması ve medikal abortusu olan, ve takiben karaciğerde kitle saptanıp FLHSK tanısı konan bir hasta tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

30 yaşında bayan bir hasta karın ağrısı, bulantı, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın son üç aydır epigastriyumda başlayan ve sırtına yayılan künt vasıflı, ara ara bulantının da eşlik ettiği, yemeklerle ilişkisiz karın ağrısı şikayeti varmış. Hastanın bu ağrısı son bir haftadır daha da şiddetlenmiş. Bu süre içinde hasta 5-6 kilo kadar zayıfladığını ve çabuk yorulmaya başladığını belirtiyordu.

Hastada daha önceden gebeliğinin altıncı haftasında günde 3-4 ped değiştirecek miktarda vajinal kanaması başlamış. Uygulanan medikal tedavi ile kanaması durmayan hastanın gebeliği 8. haftada sonlandırılmış. Bu dönemde yapılan ultrasonografik incelemede karaciğerde kitle olduğu tespit edilmiş. Yaklaşık bir ay sonra kliniğimize karaciğerde kitle nedeniyle başvuran hastanın yapılan ilk fizik muayenesinde hepatomegali dışında (karaciğer midklaviküler hatta, kot yayından itibaren 4 cm sert ve ağrılı olarak palpabl idi) anlamlı bir bulgu saptanmadı. Hastanın özgeçmişinde önemli bir özellik yoktu. Sürekli kullandığı bir ilaç bulunmuyordu. Hasta daha önce normal sınırlarda seyreden ve vajinal yolla gerçekleşmiş 2 canlı doğumu olduğunu belirtiyordu.

Yapılan laboratuvar incelemelerinde hepatit B ve C virüs infeksiyonuna ait tüm viral markırlar negatif bulundu. Alfa fetoprotein (AFP) ve diğer tümör markırları normal

sınırlarda idi. Hastada demir eksikliği anemisi ile uyumlu hematolojik bulgular ve hafif düzeyde sedimantasyon artışı (44 mm/saat) mevcuttu. LDH (1955 U/L), ALT (56 U/L), AST (54 U/L) ve albumin (3.3 g/dl) dışında biyokimyasal parametreler normal idi. Hastanın yapılan inisiyal laboratuvar incelemeleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Bu arada yapılan üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik incelemeleri normal bulundu. Gebelik sonlandırıldıktan sonra çekilen ilk batın tomografisinde karaciğer normalden büyük, sağ lob posteriyorda düzgün kontürlü, santrali periferine göre belirgin hipodens olan, belirgin kontrast tutmayan, çevresinde hipodens rimi olan 8x9 cm boyutlarında kitle izlenmiş. Ayrıca peripankreatik, paraaortik ve periportal alanlarda en büyüğü 3 cm boyuta ulaşan çok sayıda lenf nodları saptanmış. Kliniğimize geldikten sonra çekilen batın tomografisinde ise karaciğerdeki kitlede büyüme, sol lobta tutulum ve perihepatik sıvı izlendi. Radyolojik bulgularda bir ay öncesine göre belirgin ilerleme vardı.

Tablo 1. Hastanın başlangıç biyokimyasal ve hematolojik incelemeleri

Değişkenler	Değerler
Hemoglobin: g/dl (12.2-18.1)	8
Hematokrit: % (37.7-53.7)	25
Platelet: K/UL (142000-424000)	411000
Protrombin zamanı: saniye (9.5-13)	12.3
Aktive parsiyel protrombin zamanı: saniye (25-35)	26.4
Total protein: g/dl (6.4-8.3)	6.1
Albumin: g/dl (3.5-5)	3.3
ALT: U/L (10-35)	56
AST: U/L (10-40)	54
LDH: U/L (125-243)	1955
ALP: U/L (40-150)	213
GGT: U/L (9-64)	28
Total bilirubin: mg/dl (0.2-1.2)	0.6
Üre: mg/dl (10-45)	20
Glukoz: mg/dl (70-110)	88
Kreatinin: mg/dl (0.6-1.3)	0.4
Kalsiyum: mg/dl (8.4-10.2)	8.1
Fosfor: mg/dl (2.7-4.5)	3.1
Sodyum: mmol/L (136-145)	134
Potasyum: mmol/L (3.5-5.1)	4.4
Demir: ug/dl (50-150)	9
Demir bağlama kapasitesi: ug/dl (154-420)	340
Ferritin: ng/dl (13-150)	22
ESR: mm/saat (8-15)	44

Tablo 2. Hastanın başlangıç serolojik ve tümör markırları

Değişkenler	Değerler
HBsAg: COI	Negatif
Anti HCV: COI	Negatif
CRP: mg/dl (<5)	10
AFP: ng/ml (<14)	2.6
CA 19-9: U/ml (<40)	2
CA 125: U/ml (<35)	36
CEA: ng/dl (<4.3)	19

Hastanın ayırıcı tanısında öncelikli olarak fokal nodüler hiperplazi, adenom, fibrolameller karsinom ve atipik he-manjiyom düşünüldü. Özellikle radyolojik olarak gösterilen santral skar daha çok fokal nodüler hiperplazi ve fibrolameller karsinom ön tanılarını düşündürmüştür. Tedavi şekilleri, takipleri ve seyirleri farklı olan bu iki hastalığın ayırıcı tanısının yapılabilmesi için yapılan karaciğer biyopsisinde kesitlerde normal karaciğer dokusunun yanı sıra, fibrokollajen stromada tümöral infiltrasyon izlendi. Tümörün bir kısmı belirgin nükleuslu, bir kısmı veziküler nükleuslu geniş sitoplazmaya sahip belirgin eozinofilik poligonal hücrelerden oluştuğu değişik büyüklükte kordonlar ve odacıklar teşkil ettiği ve arada değişik kalınlıkta hiyalinize fibrokollajen stroma ile birbirinden ayrıldığı izlendi. Hastada FLHSK ile uyumlu histolojik bulgular mevcuttu (Resim 1, 2).

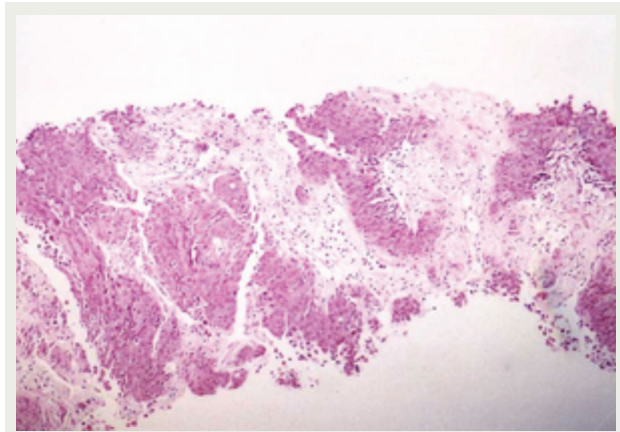
Karaciğerdeki kitleden yapılan biyopsi sonucunda FLHSK tanısı konulması üzerine hastada tedavi seçenekleri tartışıldı. Hastanın bir ay arayla yapılan görüntülemelerinde tümörde çok hızlı bir ilerleme olduğu görüldü. Kitlenin her iki lobu tutması ve bölgesel lenf nodu metastazı olması nedeni ile hasta inoperabl olarak kabul edildi. Hızlı progresif seyir nedeniyle hastaya kemoterapi uygulanması düşünüldü. Önerilen tedaviyi kabul etmeyen hasta destek tedavisi ile birlikte taburcu edildi ve takibe alındı.

TARTIŞMA

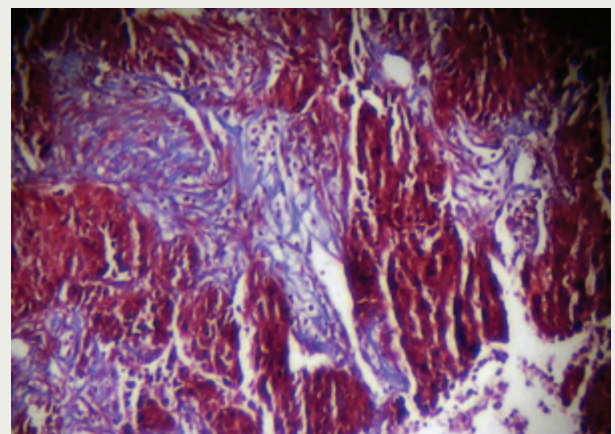
HSK dünya genelinde yaygın görülen bir kanserdir ancak HSK'nın bir varyantı olarak kabul edilen FLHSK nadir görülmektedir (5). Bu tümörler tipik olarak nonspesifik semptomlarla başlar ve görülen semptomlar daha çok karın ağrısı, kilo kaybı ve halsizlik olmaktadır. Fizik muayene bulguları hepatomegaliye bağlı dolgunluk hissi ve karında kitledir. FLHSK genellikle genç hastalarda görülür ve klasik HSK'in aksine kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon bulgularına bu hastalarda rastlanmaktadır. FLHSK'nın ortalama görülme yaşı 33 olup, cin-

siyet farklılığı görülmemektedir. Oysa HSK'de 4-8 kat fazla erkek hakimiyeti mevcuttur. Ayrıca FLHSK'li vakaların %63'ünde tanı konulduğunda hastalar 40 yaşın altındadırlar. HSK'de ise ortalama görülme yaşı 66 olup vakaların sadece % 4'ü tanı anında 40 yaşın altındadır (3, 7, 9-12).

FLHSK'da spesifik risk faktörleri hala net olarak gösterilememiştir. Klasik HSK'in aksine FLHSK'nın hepatotoksinler, siroz, alfa-1 antitripsin eksikliği ve hemokromatoz ile ilişkili olmadığı bilinmektedir (13). Normal AFP değerleri ile seyreden bu vakalarda tümör yavaş büyüme göstermektedir. Buna bağlı olarak FLHSK klasik HSK'den daha az agresif özellik göstermektedir. FLHSK tanısı sıklıkla karakteristik tomografi ve MRI bulguları ile konulabilmektedir. Tümör tomografik incelemede santral skar, heterojen ve hipervasküler alanlar içerir. Tanı konamayan vakalarda inceleme biyopsisi yapılabilir (5-7).



Resim 1. Lamellar fibröz bantlarla ayrılmış malign hepatositlerden oluşan kordon ve hücre kümeleri izlenmektedir (HEX100).



Resim 2. İri hiperkromatik nüveli eozinofilik sitoplazmalı fibröz bantlar ayrılmış tümör hücreleri (Masson's TrichromeX100).

(İri hiperkromatik veziküler nükleuslu ve belirgin nükleollü granüler sitoplazmalı hücrelerin kalın kollajen bantlarla ayrılmış solid kitle ve kordonlar oluşturduğu görülmektedir)

Bu makalede, bir ay öncesinde durdurulamayan vajinal kanamaya bağlı medikal abortus öyküsü olan, kliniğimize karın ağrısı, kilo kaybı ve halsizlik yakınmalarıyla başvuran, hepatomegali ve karaciğerde radyolojik olarak gösterilmiş kitlesi bulunan, geçmişinde kronik karaciğer hastalığı öyküsü bulunmayan bir hasta irdelenmiştir. Hastanın vajinal kanamasına medikal tedavi ile müdahale edilmiş ancak kanama kontrol altına alınamadığı için gebelik sonlandırılmış. Bu arada yapılan radyolojik incelemelerle karaciğerde kitle olduğu saptanmış. Daha sonra kliniğimizde yapılan radyolojik, laboratuvar ve histopatolojik incelemeler sonucu hastaya agresif seyirli FLHSK tanısı konulmuştur.

HSK'in gebelikte anne ve fetus için daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Ortalama yaşam süreleri bu hastalarda gebe olmayan inoperabl HSK'li hastalara göre daha kısa bulunmuştur. Oysa, HSK'de gebelik prognozu kötüleştirirken, gebelik ve FLHSK arasında ise benzer bir ilişki gösterilememiştir (14-18). Ancak bizim vakada FLHSK'in agresif olmadığını gösteren yayınların aksine tümör oldukça hızlı bir progresyon göstermiştir. Bu vakada bir ay gibi kısa bir sürede tümör hızla ilerleyerek inoperabl bir duruma gelmiştir. Vakamızdaki gebelik öyküsü, bu progresif hastalık seyirinden sorumlu olabilir. Ayrıca hastadaki mevcut FLHSK gebeliğin komplikasyonlu seyirinden sorumlu olabilir.

Daha önce gebelikte saptanan FLHSK ile ilgili çok az sayıda olgu sunumu rapor edilmiştir (17, 19, 20). FLHSK daha çok genç hastalarda, altta yatan bir karaciğer has-

talığı bulunmadan meydana gelmektedir. Östrojen seviyelerindeki yükseklik ve karaciğer vaskülaritesindeki artış HSK'in gebelikte hızlı ilerlemesinde suçlanmıştır. Gebeliğin klasik HSK üzerine olan bu olumsuz etkisinin FLHSK'de olup olmadığı konusu açık değildir.

Gebelikte genellikle FLHSK tanısının konulması kolay olmayabilir. Bunun önemli bir nedeni FLHSK'in gebelikte nadir olmayan karaciğerin diğer iyi huylu lezyonlarını taklit etmesidir. FLHSK'da erken ve doğru tanı erken rezeksiyon fırsatı verir ve daha iyi prognoz sunar. Uygun vakalarda FLHSK gebelerde de başarılı bir şekilde rezeksiyon yapılabilir. Öte yandan daha önce sunulan bazı vakalarda gebeliğin FLHSK üzerine kötü bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (14, 15, 17-21).

Sunulan bu olguda, mevcut hastalığın gebelikten önce başlamış olma olasılığı vardır. Buna bağlı olarak FLHSK, olguda kontrol edilemeyen vajinal kanama ve fetal kayıptan sorumlu olabilir. Gebelikte koincidental olarak gelişmiş olabilen bu tümörün gebelikle ilişkisi son derece nadir karşılaşılan bir durumdur. Daha önce yayınlanan olgularda gebeliğin FLHSK seyri üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı belirtilmişse de (14,15, 20) sunulan bu olgu oldukça hızlı bir klinik progresyona sahip olmasıyla farklı bir özellik taşımaktadır. Sonuç olarak, bu vaka ile gebe bir kadında karaciğerde kitle ve/veya vajinal kanama saptandığında FLHSK tanısının da göz önünde bulundurulması gerektiği, FLHSK'nın gebelik seyri üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği ve gebelikte FLHSK'in hızlı bir seyir izleyebileceği vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Edmondson HA. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *Am J Dis Child* 1956; 91: 168-86.
2. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 401-5.
3. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004; 39: 798-803.
4. Berman MM, Libbey NP, Foster JH. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma—an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer* 1980; 46: 1448-55.
5. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 1980; 46: 372-9.
6. Ickawa T, Federle MP, Grazioli L, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213: 352-61.
7. Stipa F, Yoon SS, Liao KH et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1331-8.
8. Kanai T, Takabayashi T, Kawano Y et al. A case of postoperative recurrence of fibrolamellar hepatocellular carcinoma with increased vitamin B12 binding capacity in a young Japanese female. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 346-51.
9. Ringe B, Wittekind C, Weimann A, et al. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 299-305.
10. Saab S, Yao F. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Case reports and a review of the literature. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1981-5.
11. Hemming AW, Langer B, Sheiner P, et al. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 342-6.
12. El-Gazzaz G, Wong W, El-Hadary MK, et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2000; 13(Suppl 1): S406-9.

13. Klein WM, Molmenti EP, Colombani PM, et al. Primary liver carcinoma arising in people younger than 30 years. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 512-8.
14. Louie-Johnsun M, Hewitt PM, Perera DS, Moris DL. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in pregnancy. *HPB (Oxford)* 2003; 5: 191-3.
15. Kroll D, Mazor M, Zirkin H, et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver in pregnancy. *J Reprod Med* 1991; 36: 823-7.
16. Lau WY, Leung WT, Ho S, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. *Cancer* 1995; 75): 2669-76.
17. Jeng LB, Lee WC, Wang CC, et al. Hepatocellular carcinoma in a pregnant woman detected by routine screening of maternal alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 219-20.
18. Hsieh TT, Hou HC, Hsu JJ, et al. Term delivery after hepatocellular carcinoma resection in previous pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 77-8.
19. Dahan MH, Kastell P. Fibrolamellar hepatic carcinoma with a presentation similar to that of septic pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2002; 47: 47-9.
20. Gemer O, Segal S, Zohav E. Pregnancy in a patient with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 211-2.
21. Farhi DC, Shikes RH, Silverberg SG. Ultrastructure of fibrolamellar oncocytic hepatoma. *Cancer* 1982; 50: 702-9.