

Karaciğere hepatoid adenokarsinoma metastazı: Olgu sunumu

Hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis: A case report

Ilker TURAN¹, Fulya GÜNŞAR¹, Gül YÜCE²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Patoloji Anabilim Dalı², İzmir

Hepatoid adenokarsinoma morfolojik olarak hepatosellüler karsinoma-ya çok benzeyen özel bir tip ekstra-hepatik adenokarsinomadır. Hepatoid adenokarsinomaların en sık tespit edildiği yerlerden biri midedir. Karaciğerde büyük kitlesel lezyonlar tespit edilmesi nedeniyle 47 yaşında erkek hasta kliniğimize refere edilmişti. Serum alfa fetoprotein düzeyleri çok yüksek saptanan olguda batın ultrasonografisinde karaciğer parankimi sirotik değildi ve viral serolojik göstergeler negatifti. Perkütan karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin patolojik incelemesinde metastatik hepatoid tip adenokarsinoma metastazı saptandı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde antrumda ülserler izlendi. Antral biyopsi örneklerinin histolojik incelemesinde epitelial malign tümör tespit edildi.

Anahtar sözcükler: Hepatoid adenokarsinoma, karaciğer metastazı, mide

Hepatoid adenocarcinoma is a special type of extra-hepatic adenocarcinoma, and has a special morphologic similarity to hepatocellular carcinoma. The stomach is one of the most common localizations of hepatoid adenocarcinomas. A 47-year-old man was referred to our clinic due to detection of the large solid masses in the liver. A very high level of serum alpha-fetoprotein was determined, but the ultrasonographic examination of the abdomen showed noncirrhotic liver parenchyma and the viral serologic markers were negative. Percutaneous liver biopsy was performed. The pathological examination of the biopsy material revealed metastatic hepatoid type adenocarcinoma. Upper gastrointestinal endoscopy showed gastric ulcers in the antrum. Histological examination of the antral biopsy specimens revealed malignant epithelial tumor.

Key words: Hepatoid adenocarcinoma, liver metastasis, stomach

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoid adenokarsinoma (HAC) morfolojik olarak hepatosellüler karsinomaya (HCC) çok benzeyen özel bir tip ekstra-hepatik adenokarsinomadır. Mide, özofagus, papilla vater, kolon, safra kesesi, mesane, böbrek, akciğer, pankreas ve over gibi birçok organda bu karsinomalar tanımlanmış olsa da, en sık görülme yeri midedir (1-3). Klinik olarak bu neoplazmlar ileri yaşta görülme, oldukça agresif klinik seyir ve kötü prognoz ile karakterizedir. Biyolojik davranışı esas olarak hematogen olarak karaciğere metastaz yapmasına, erken ve sık lenf nodu tutulumuna bağlıdır (1). Birçok hastada serum alfa-fetoprotein (AFP) seviyeleri yüksek olarak saptanmakla birlikte, normal düzeylerde olabileceği de bildirilmiştir (4). Hepatoid adenokarsinomalar ve HCC artmış serum AFP düzeyi, hepatoid morfoloji ve AFP, poliklonal karsinoembriyonik antijen (PCEA) (kanaliküler paternde) ve alfa-1 antitripsin (AAT) ile immünreaktivite gibi birçok ortak klinikopatolojik özelliği paylaşırlar. Ayrıca in situ hibridizasyon ile HAC'larda albümin mRNA tespit edilebilmektedir (5, 6). Bu nedenlerden dolayı primer tümö-

rün bilinmediği vakalarda metastatik HAC'ları HCC'den ayırt etmek bazen mümkün olamayabilmektedir. Bu yazıda başka bir merkezde yapılan tetkiklerinde karaciğerde kitlesel lezyonlar saptanması üzerine kliniğimize refere edilen ve yapılan karaciğer biyopsisinde hepatoid tipte adenokarsinoma metastazı saptanan bir olgu sunulmuştur.

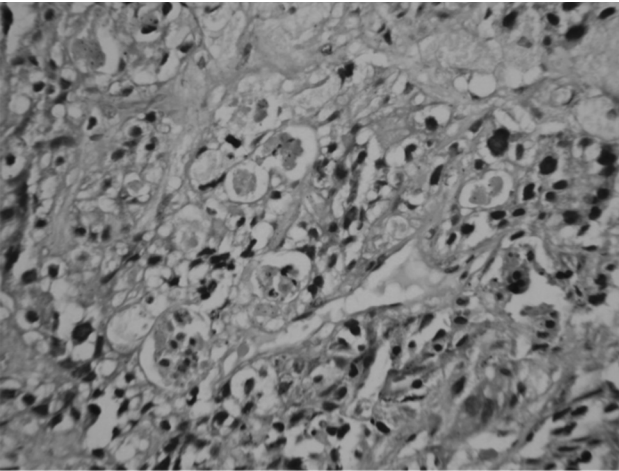
OLGU

47 yaşında erkek hasta, yaklaşık 15 gün önce başlayan bel ağrısı şikayeti ile yapılan tetkiklerinde transaminaz düzeyleri yüksek saptanınca ileri incelemesinde karaciğerde tespit edilen kitlesel lezyonlar nedeniyle hastanemize refere edilmişti. Daha önce bilinen bir hastalık öyküsü olmayan olgunun yapılan biyokimyasal tetkiklerinde; transaminazlar ılımlı yüksek (SGOT:57 U/l, SGPT:31 U/l), ALP:379 U/l, GGT:255 U/l, sedimentasyon 60 mm/saat idi. Bilirubin, albümin, globülin, INR düzeyleri ve hemogram normaldi. İki kez bakılan AFP düzeyi 24581 ve 26991 ng/ml



Resim 1. Karaciğerdeki metastatik kitlelerin batın tomografisinde görünümü

(normal: <7 ng/ml) olarak saptandı. Torakoabdominal BT'de; karaciğerde sol lobu tümüyle kaplayan, sağ lobda 5. segmente de yer alan heterojen solid kitleler, mediastinal ve retroperitoneal lenfadenopatiler tespit edildi (Resim 1). Batın ultrasonografisinde karaciğer parankimi sirotik görünümde değildi. Viral serolojisi negatif saptandı. Bu nedenle karaciğerdeki kitlesel lezyonlardan ultrason eşliğinde perkütan karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin patolojik incelemesinde; nekroz dokusu arasında tümör hücrelerinin yer yer adenoid yapılar oluşturmuş olduğu ve birçoğunun lümeninde mukus içerdiği tespit edildi. Tümör hücreleri immünohistokimyasal boyamada alfa-1 antitripsin ve PCEA ile pozitif



Resim 2. Karaciğer biyopsisinde tümörün histolojik görünümü

boyanma göstermekteydi. Bu özelliği ile HCC'ye benzeyen tümörün mukus içermesi nedeniyle hepatoid tipte adenokarsinoma metastazı olduğu düşünüldü (Resim 2). Yapılan üst GIS endoskopisinde; antrumda büyük kurvatur boyunca lineer şekilde uzanan, kenarları düzensiz, üzerleri eksudalı, frajil 3 adet ülser izlendi ve ülserlerden alınan biyopsi patolojisi malign epitelyal mide tümörü olarak rapor edildi. Primer olarak bu tümör düşünülen olgu cerrahi rezeksiyon için uygun bulunmadı ve kemoterapi açısından değerlendirilmek üzere Medikal Onkoloji Kliniği'ne nakledildi.

TARTIŞMA

Alfa-fetoprotein onkofetal bir glikoproteindir ve esas olarak fetal karaciğer, yolk sac ve fetal gastrointestinal kanal tarafından üretilir (7). Doğumdan sonra bu proteinin düzeyi hızla azalır. Ancak HCC, yolk sac tümörleri veya karaciğer rejenerasyonu ile ilişkili siroz ve hepatit gibi patolojik durumlarda AFP düzeyi yükselir. AFP üreten malign tümörler akciğer, pankreas, kolon ve overler gibi değişik organlarda tanımlanmıştır (1-3). Mide bu tümörlerin görüldüğü en sık alan olup AFP-üreten gastrik karsinomalar tüm gastrik karsinomaların %1.3-15'ini oluşturur (8). En sık midede görülmesi karaciğer ve midenin benzer embriyolojik orijini paylaşması (primitive foregut) ile açıklanmaktadır (2). Histolojik olarak hepatoid farklılaşma gösteren ve yüksek düzeyde AFP üreten primer gastrik karsinomalar için ilk kez Ishikura ve ark. tarafından "hepatoid adenokarsinoma" terimi kullanılmıştır (9).

Klinik olarak bu tümörler erişkin yaşta saptanma, yüksek serum AFP düzeyi, HCC için bilinen risk faktörleri olmadan hepatik tutulum ve oldukça agresif seyir gibi bazı ortak özellikleri paylaşırlar (2, 4, 10). Erkeklerde daha sık (2:1) görüldüğü bildirilmiştir (1).

Histolojik olarak bu tümörler hepatoid (HCC-benzeri) ve tubulopapiller alanlar içerirler (9, 11). Ancak hepatoid tipte bile tümör hücrelerinde safra üretimi bulgusu ile tam hepatik farklılaşma nadirdir (11). Histolojik bulgular temelinde AFP-üreten gastrik karsinomalar hepatoid, yolk sac, ve enteroblastik tip olarak üçe ayrılmıştır (12). Daha sonra kötü diferansiye medüller tip de tanımlanmıştır (13). Hepatoid adenokarsinoma tanısında en önemli zorluklardan biri hepatoid alanların genelde tümörün derin kısımlarında bulunması ve bu nedenle gözden kaçmasıdır.

Bazı vakalarda hepatoid odaklar sadece metastatik alanlarda (örneğin karaciğer veya lenf nodu) görülebilir (14).

Midenin hepatoid adenokarsinomu ile nonhepatoid adenokarsinomunun ayırımında AFP izoformlarının (liver-type binding pattern with the lectin concanavalin A) ölçümünün yararlı olduğunu bildirenler olsa da (11), Ooi ve ark. bu patternlerin AFP-üreten tümörlerin sadece %20'sinde olduğunu rapor etmişlerdir (15). Nagai ve ark. hepatoid adenokarsinoma tanısında AFP düzeylerinden çok, karakteristik histolojik özelliklerinin tanıda daha yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. PAS-pozitif, diastaz-rezistant intrasitoplazmik globüllerin varlığı, immüno histokimyasal olarak AAT, alfa-1 antikomtripsin (ACT), PCEA ve safranin pozitif oluşu non-spesifik olsa da tanıyı destekleyici olarak rapor edilmiştir (2, 16). Olgumuzda da immün boyamada AAT ve PCEA pozitif olarak saptandı. Ayrıca bu tümörlerde in situ hibridizasyon ile albümin mRNA tespit edilebilir (5, 6). Terracciano ve ark. karaciğer metastazı olan hepatoid adenokarsinomalarda immünohistokimyasal boyamada primer tümörde ve metastazlarında sitokeratin(CK) 19, CK20 pozitifliğinin ve HepPar 1 için ise genelde negatifliğin HAC'lar-

da ayırıcı özellikler olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı zamanda CK7 negatif olduklarını ve bununla kombine hepatosellüler kolanjiokarsinomadan ayırt edici özelliği olabileceğini bildirmişlerdir (2).

Hepatoid adenokarsinomalar kötü prognoza sahiptir. Yüksek insidansta eş zamanlı lenf nodu metastazı, lenfatik ve venöz invazyon gösterirler. Karaciğer metastazını %70-80 gibi yüksek oranlarda bildiren yayınlar mevcuttur (17). Kötü prognozda AAT ve ACT'nin immünsüpresif etkisinin ve proteaz inhibitör özelliklerinin (invazivlik artar) olmasının rol oynayabileceği öne sürülmüştür (8). Ayrıca AFP lenfosit transformasyonu üzerine baskılayıcı özelliğe sahiptir (18). Tümör genellikle kemoterapiye dirençlidir. Küratif rezeksiyon metastatik olmayan hastalarda ideal tedavidir. Fakat birçok hastada tanı anında başta karaciğer olmak üzere metastatik hastalık mevcuttur. Bu hastalarda yine de kemoterapi tek tedavi seçeneğidir.

Nadir görülen bu tümör yüksek AFP düzeyleri olan, karaciğerde sirotik paterni olmayan hastalarda akılda tutulmalı, kötü prognoza sahip olması ve hızla metastaz yapması nedeniyle hastalar yakından takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Roberts CC, Colby TV, Batts KP. Carcinoma of the stomach with hepatocyte differentiation (hepatoid adenocarcinoma). *Mayo Clin Proc.* 1997; 72: 1154-60.
2. Terracciano LM, Glatz K, Mhawech P. et al. Hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis mimicking hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 1302-12.
3. Gao YB, Zhang DF, Jin XL. et al. Preliminary study on the clinical and pathological relevance of gastric hepatoid adenocarcinoma. *J Dig Dis.* 2007; 8: 23-8.
4. Ishikura H, Kishimoto T, Andachi H. et al. Gastrointestinal hepatoid adenocarcinoma: venous permeation and mimicry of hepatocellular carcinoma, a report of four cases. *Histopathology.* 1997; 31: 47-54.
5. Carlinfante G, Foschini MP, Pasquinelli G. et al. Hepatoid carcinoma of the lung: a case report with immunohistochemical, ultrastructural and in-situ hybridization findings. *Histopathology.* 2000; 37: 88-9.
6. Foschini MP, Baccarini P, Dal Monte PR. et al. Albumin gene expression in adenocarcinomas with hepatoid differentiation. *Virchows Arch.* 1998; 433: 537-41.
7. Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of -fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res.* 1972; 32: 979-82.
8. Inagawa S, Shimazaki J, Hori M. et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer.* 2001; 4: 43-52.
9. Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K. et al. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer.* 1985; 56: 840-8.
10. Chang YC, Nagasue N, Abe S. et al. alpha Fetoprotein producing early gastric cancer with liver metastasis: report of three cases. *Gut.* 1991; 32: 542-5.
11. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M. et al. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer.* 1986; 58: 119-26.
12. Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H. et al. alpha-Fetoprotein producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes. *Acta Pathol Jpn.* 1993; 43: 654-61.
13. Aizawa K, Motoyama T, Suzuki S. et al. Different characteristics of hepatoid and non-hepatoid alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas: an experimental study using xenografted tumors. *Int J Cancer.* 1994; 58: 430-5.
14. Kang GH, Kim YI. Alpha-fetoprotein-producing gastric carcinoma presenting focal hepatoid differentiation in metastatic lymph nodes. *Virchows Arch.* 1998; 432: 85-7.
15. Ooi A, Nakanishi I, Sakamoto N. et al. Alpha-fetoprotein (AFP)-producing gastric carcinoma. Is it hepatoid differentiation? *Cancer.* 1990; 65: 1741-7.
16. Nagai E, Ueyama T, Yao T. et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Cancer.* 1993; 72: 1827-35.
17. Kanda T, Yoshida H, Mamada Y. et al. Resection of liver metastases from an alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *J Nippon Med Sch.* 2005; 72: 66-70.
18. Yachnin S. The immunosuppressive properties of alpha-fetoprotein: a brief overview. *Ann N Y Acad Sci.* 1983; 417: 105-7.