

# Nadir Görülen Bir Tümör: Primer Berrak Hücreli Hepatosellüler Karsinom

Nurten Türkel Küçükmetin<sup>1</sup>, Ercüment Gürlül<sup>2</sup>, Hale Kırmınoğlu<sup>3</sup>, Haluk Akman<sup>4</sup>, Güngör Boztaş<sup>5</sup>, Nurdan Tözün<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Acıbadem International Hospital, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Acıbadem International Hospital, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

## ÖZET

Karaciğerin berrak hücreli karsinomu, hepatosellüler karsinomun (HSK) bir varyantıdır ve tüm karaciğer kanserlerinin %10'dan azını oluşturur. Sirotik karaciğer zemininde gelişir yada hepatit C ile ilişkilidir, cerrahi rezeksiyon en iyi tedavi yaklaşımıdır. Biz nonsirotik karaciğerde primer berrak hücreli hepatosellüler karsinom gelişimini ve ileri yaşa rağmen cerrahi rezeksiyon yapılan olgumuzu sunduk.

**Anahtar sözcükler:** berrak hücreli hepatosellüler karsinom, karaciğer

## A RARE TUMOR: PRIMARY CLEAR CELL HEPATOCELLULAR CARCINOMA

### ABSTRACT

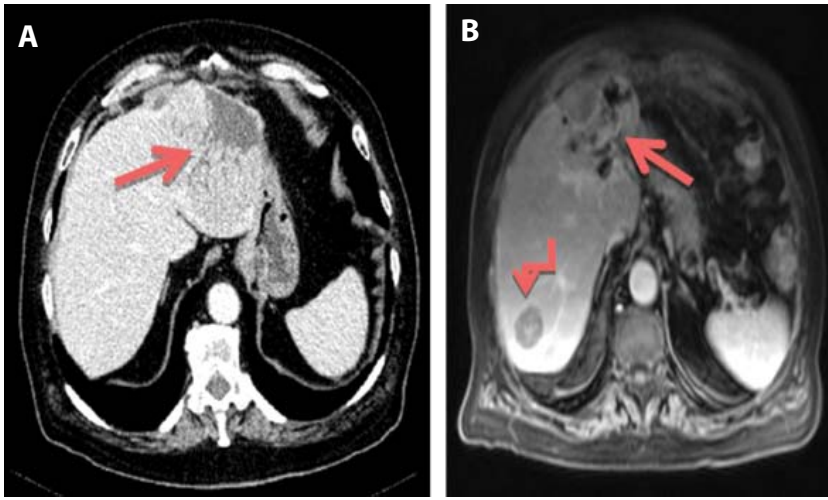
The clear cell carcinoma of liver is a variant of hepatocellular carcinoma and occurs at a frequency of less than 10% of hepatocellular carcinoma. It develops on a cirrhotic background or is usually associated with hepatitis C. Surgical resection is the best treatment approach. We presented a case of primary clear cell hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver, and our patient had surgical resection despite his advanced age.

**Keywords:** clear cell hepatocellular carcinoma, liver

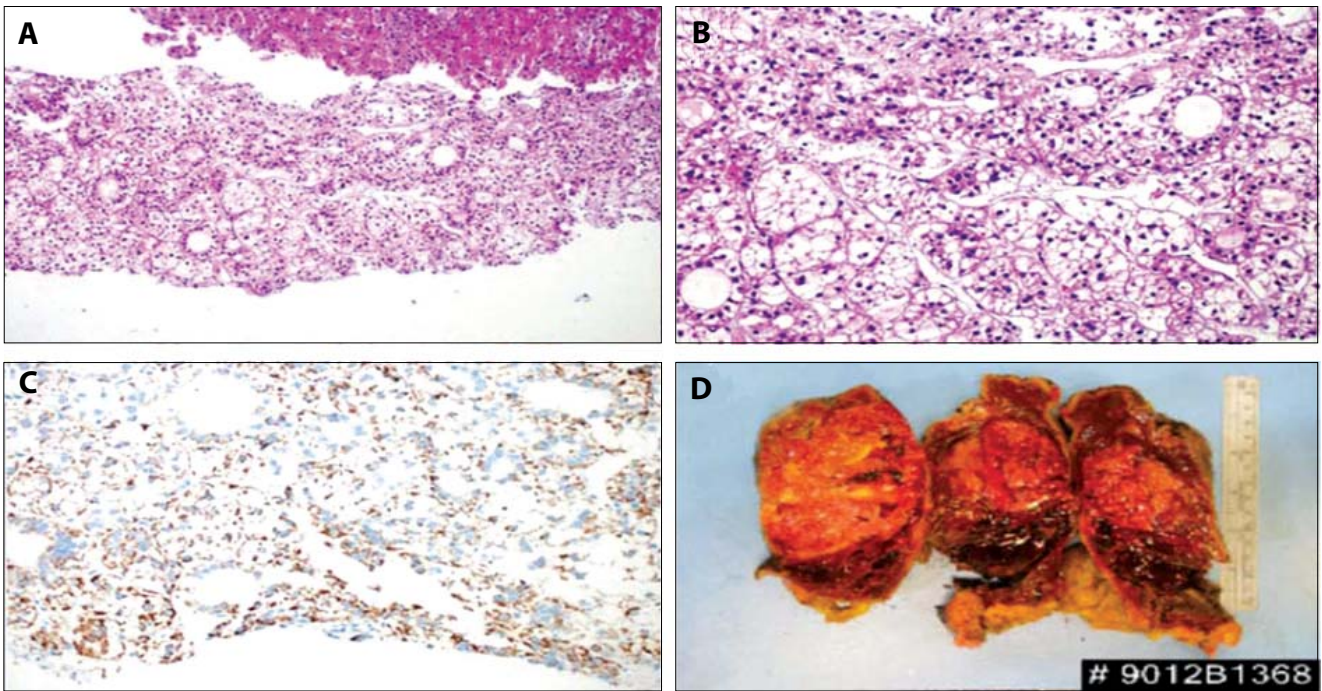
**H**epatosellüler karsinom (HSK) karaciğerin en yaygın görülen tümörüdür. Histolojik yapısına yada sitolojik özelliklerine göre sınıflandırılır. Primer berrak hücreli hepatosellüler karsinom (PBHHSK) ise HSK'nin nadir görülen bir subtipidir(1). Görülme sıklığı çeşitli serilere göre değişmekle birlikte, tüm karaciğer kanserlerinin %7,5-12,5'ni oluşturur(1,2,3). PBHHSK genellikle kronik hepatit yada karaciğer sirozu zemininde gelişir ve berrak hücreli karsinomda HCV infeksiyon sıklığı yüksek oranda saptanmıştır(4,5). Nonsirotik karaciğerde PBHHSK gelişimi oldukça nadirdir(4,6). Biz burada zeminde karaciğer hastalığı olmayan, berrak hücreli karsinom tanısı alan ve cerrahi rezeksiyon yapılan 88 yaşındaki olgumuzu sunduk. Oysa literatüre bakıldığında PBHHSK tanısı alan en yaşlı hastanın 83 yaşında olduğu görülmektedir (5).

## Olgu

Seksensekiz yaşında diabetik erkek hasta şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusma yakınması ile acil servise başvurmuş, tetkiklerinde hemoglobin 7 gr/dl, hematokrit 20%, üst batın ultrasonunda karaciğerde sol lobda yaklaşık 7 cm çapında lezyon görülmüş ve metastaz ile uyumlu olduğu rapor edilmiş. İleri tetkik ve tedavi amacıyla hastanemize başvuran hastanın hemogram değerlerini yükseltmek amacıyla 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi, kontrolünde Hg:9,4 g/dl, Hct:29,8%'a yükseldi, diğer parametrelerde WBC:7260 /µL, PLT:177000 K/mm<sup>3</sup>, AST:22U/L ALT:28U/L, GGT:43U/L, HBSAg(-), AntiHBS(-), AntiHCV(-), CEA ve Ca19-9 normal sınırlarda AFP:122 IU/mL (0-5.8) bulundu. Yapılan gastroskopide antrumda büyük kurvatur yönünde üzeri ülsere 20-25 mm çapında dıştan bası izlendi, kolonoskopi de bir patoloji görülmedi. Hastanın ultrasonu tekrarlandı ve KC de sol lobda heterojen görümdede 107x72 mm çapında solid kütleli lezyon görülerek, ultrason eşliğinde



**Şekil 1.** Karaciğer sol lob lateral segmentin tamamını kaplayan, ön kısmında kanamaya ait alan içeren hafif derecede kontrast fikse eden 10,5x9 cm çapında solid tümöral kitle (**A**), Karaciğer sol lobektomi uygulanan hastada nüks kitle ve sağ lobda intrahepatik metastaz (**B**).



**Şekil 2.** **A-** Tümör çok sayıda berrak hücreden oluşmaktadır, üst kısımda ikinci fragmente, non tümöral karaciğer dokusu (HE,X100), **B-** Asiner ve trabeküler patern gösteren tümör, **C-**İmmunohistokimyasal boyama ile tümör hücrelerinde Hepatosit antigen pozitifliği, **D-** Tümörün makroskopik görünümü.

karaciğer biyopsisi yapıldı, biyopside immunohistokimyasal inceleme ile berrak hücreli karsinom tanısı konuldu. Toraks ve batin tomografisi (Şekil 1a) ile birlikte batin MR'ında metastaz olmadığı saptandı. Hastanın alta yatan karaciğer hastalığının olmaması, görüntüleme tek bir odak olması ve hastanın genel durumunun iyi olması nedeniyle hasta operasyona alındı. Cerrahide karaciğer sol lobektomi ve parsiyel mide rezeksiyonu yapıldı. Patolojik incelemede 11x11x6.6 cm ölçülerinde, kesit yüzü kirli, sarı renkli, heterojen görünümde, yer yer kanama alanları içeren tümörün fibröz bir kapsül ile çevrili ve vasküler invazyonu olduğu görüldü. Berrak hücre değişikliği yaygın

olarak (>%90) izlendi (Şekil 2). Tümör dışı karaciğer örneğinde reaktif hepatit ile uyumlu bulgular gözlemlendi, siroz bulgusu saptanmadı. Cerrahi sonrasında komplikasyon gelişmeyen hasta postop 8. günde taburcu edildi. Ancak operasyondan 4,5 ay sonra halsizlik yakınması ile başvuran hastanın yapılan ultrasonunda umbilikal bölgede umbilikus arkasında 6 cm çapında hipoekoik kütleli lezyon görülmesi üzerine üst batin MR çekildi ve karaciğer sol lob loju ile mide arasında karın ön duvarına fikse solid yapı (nüks tümör), karaciğer sağ lobda 4 adet, kaudat lobda 1 adet metastatik lezyon, umbilikus düzeyinde, batin ön duvarında omentum majus yerleşimli metastatik nodüller

lezyonlar izlendi (Şekil 1b). Hastaya destek tedavisi verilmesine rağmen operasyondan yaklaşık 6 ay sonra vefat etti.

## Tartışma

PBHHSK, hepatosellüler karsinomun yaygın olmayan subtipidir ve tüm hepatosellüler karsinomların %10'dan azını oluşturur, genellikle siroz yada hepatit C zemininde gelişir, çoğunlukla kapsüllü ve lokalizedir (3,5,7).

Mikroskopik olarak bütün berrak hücreli hepatokarsinomlar orta ve yoğun miktarda sitoplazmik glikojen veya makro ve mikro yağ damlacıkları içerir ve buda rutin patolojik incelemelerde sitoplazmanın beyaz görülmesine (HE ile boyanmamış) neden olur (2,3,7,8). PBHHSK tanısı %50'den fazla berrak hücre varlığında konulmaktadır (1,2).

PBHHSK çoğunlukla kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişir. Lao ve ark. 1999-2003 yılları arasında tanı konulan 18 hastayı incelediklerinde hepsinde siroz yada kronik hepatit bulmuşlardır (9). Literatür taramasında histopatolojik tanılarda %7,4 oranında normal karaciğerde oluştuğuda gösterilmiştir (6).

Biz burada karaciğer fonksiyon testleri normal, viral markerları negatif ve zeminde karaciğer hastalığı olmayan, morfolojik olarak %90'dan fazla berrak hücreden oluşan PBHHSK'ü tanısı alan hastamızı ve tedavisini tartıştık.

PBHHSK'nin mikroskopisi böbrek, over ve adrenal gland berrak hücreli karsinomlarına benzer ve karaciğerde metastaz yapan berrak hücreli tümörlerden ayırt etmek zordur (6). Ayırıcı tanıda immunohistokimyasal boyama önemli rol oynar, hepatosit antikor pozitifliğinin PBHHSK için sensitivitesi %90, spesifite %100'dür (2,7,10). Bizim olgumuzda öncelikle ultrason altında yapılan tru-cut biyopside fibrotik zeminde adalar halinde, %90'dan fazlası berrak hücrelerden oluşan tümör hücreleri ve yer yer tümör nekrozu izlenmiş olup, tümör hücrelerinin berrak hücreli olması nedeniyle, berrak hücreli hepatosellüler karsinom ve berrak hücreli karsinom metastazları ayırıcı tanıya alınmış ve bu amaçla immunohistokimyasal inceleme uygulanmıştır. Aynı bulgular cerrahi sonrasında gönderilen sol karaciğer lobektomi spesmeninde de görülmüştür. Yer yer kanama alanları içeren tümörün fibröz bir kapsül ile çevrili

olduğu ve vasküler invazyonu olduğu görülmüştür. Tümör dışı karaciğer örneğinde reaktif hepatit ile uyumlu bulgular gözlenmiş ve siroz saptanmamıştır.

PBHHSK'de cerrahi rezeksiyon en iyi tedavi yaklaşımıdır, prognoz konusunda fikir birliği yoktur, bazı yayınlarda prognoz HSK ile aynı olduğu, bazı yayınlarda ise rekürrens oranının HSK'ya göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (2,3,9). Prognoz kapsül formasyonu, tümör içindeki berrak hücre oranının yüksekliği, vasküler ve lenf invazyonunun olmaması veya az olması ile doğru orantılıdır. Altta yatan karaciğer sirozu ve HCV enfeksiyonunda prognozu kötü etkilemektedir (3,5). Cerrahi sonrasında rekürrens görülsün bile re-rezeksiyon şansı vardır, cerrahi sonrasında hastalar yakın takip edilmelidir.

PuJi ve ark cerrahi tedavi uygulanan 64 hastanın takiplerinde berrak hücre oranı >%70'den fazla olan olgularda survinin daha yüksek olduğunu, HSK ile karşılaştırıldığında PBHHSK'nın daha yavaş büyüdüğünü, kapsül formasyonunun daha fazla olduğunu ve malinite potansiyelinin ise daha düşük olduğunu göstermişler ve bu nedenle cerrahinin uygun tedavi olduğunu söylemişlerdir.

Li ve ark ise PBHHSK tanısı konulan 213 olgunun retrospektif incelemesinde rekürrens oranını %46,3 olarak göstermişler, bu oranın HSK rekürrensi ile benzer, ancak rekürrens zamanının HSK'dan daha geç olduğunu saptamışlardır (5).

Hastanın klinik durumuna göre rekürrens saptandığında radyofrekans ablasyon (RFA), perkutan etanol enjeksiyonu (PEI) yada transkatater arteriyel kemoembolizasyon (TACE) yapılabilir (5).

Bizim olgumuzda berrak hücre oranı yüksek (>%90), kapsül formasyonu mevcut, venöz invazyon var ancak lenfatik invazyon yoktu. Hastanın ileri yaşına rağmen genel durumunun iyi olması nedeniyle cerrahi tedavi uygulandı, ancak takip ultrasonunda rekürrens ve intrahepatik metastaz görüldü. Hastamız operasyondan 6 ay sonra vefat etti.

Klinik pratikte PBHHSK olgusu az sayıda olduğu için literatürde tedavi, prognoz ve rekürrensi gösteren geniş seriler yoktur.

**Kaynaklar**

1. Liu QY, Li HG, Gao M, Lin XF, Chen JY. Primary clear cell carcinoma in the liver: CT and MRI findings. *World J Gastroenterol* 2011;17(7):946-52.
2. Liu Z, Ma W, Li H, Li Q. Clinicopathological and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver. *Hepatol Res* 2008;38(3):291-9.
3. Pu Ji S, Li Q, Dong H. Therapy and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver. *World J Gastroenterol* 2010;16(6):764-9.
4. Clayton EF, Furth EE, Ziober A, Xu T, Yao Y, Hwang PG, et al. A case of primary clear cell hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic liver: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Rare Tumors* 2012;4:e29.
5. Li T, Fan J, Qin LX, Zhou J, Sun HC, Qiu SJ, et al. Risk factors, prognosis, and management of early and late intrahepatic recurrence after resection of primary clear cell carcinoma of the liver. *Ann Surg Oncol* 2011;18(7):1955-63.
6. Takahashi A, Saito H, Kanno Y, Abe K, Yokokawa J, Irisawa A, et al. Case of clear cell hepatocellular carcinoma that developed in the normal liver of a middle-aged woman. *World J Gastroenterol* 2008;14(1):129-31.
7. Kırımlıoğlu H, Demetris AJ, Nalesnik MA. Pathologic Aspects of Hepatocellular Tumors. In *Hepatocellular Cancer: Diagnosis and treatment*. Brian I. Carr Ed. 1st ed, New Jersey, Humana Press, 2005, pp.77-115.
8. Kılınç N, Yalçın K, Değertekin H, Özaydın M. Clear cell carcinoma of the liver: A case report. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2003;14(3):211-4.
9. Lao XM, Zhang YQ, Jin X, Lin XJ, Guo RP, Li GH, et al. Primary clear cell carcinoma of liver-clinicopathologic features and surgical results of 18 cases. *Hepatogastroenterology* 2006;53(67):128-32.
10. Murakata LA, Ishak KG, Nzeako UC. Clear cell carcinoma of the liver: a comparative immunohistochemical study with renal clear cell carcinoma. *Mod Pathol* 2000;13(8):874-81.

