

Karaciğerin fibrolameller karsinoması: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Fibrolamellar carcinoma of the liver: Case report and a review of the literature

Dr. Ahmet TÜZÜN¹, Dr. Celalettin ÇETİN¹, Dr. Müjdat BALKAN², Dr. Recai KILINÇ³,
Dr. Murat DEMİRİZ⁴, Dr. Ahmet ERDİL¹, Dr. Ahmet ALPER¹

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Genel Cerrahi Anabilim Dalı²,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı³ ve Patoloji Anabilim Dalı⁴

ÖZET: Fibrolameller karsinoma (FLK) hepatosellüler karsinomanın (HSK) bir varyantıdır. Genç yaşlarda (20-30 yaş) ve cinsiyet farkı olmaksızın görülür. FLK, genellikle nonsirotik karaciğerde ortaya çıkar ve nadiren hepatit B virusu ile birliktedir. HSK'ya göre spontan sürvi daha iyi, rezektabilite oranları daha yüksektir ve rezeksiyon tedavisinden sonra daha iyi bir prognoz gözlenir. Bu nedenle, tedavide reküren FLK'nın erken tanısı önemlidir. Bu çalışmada ultrasonografi ve ultrasonografi eşliğinde biyopsi ile karaciğer lezyonu tespit edilen 19 yaşında bir erkek olguyu sunuyoruz.

Anahtar sözcükler: Fibrolameller karsinoma, karaciğer

SUMMARY: Fibrolamellar carcinoma (FLC) is a variant of hepatocellular carcinoma (HCC). It occurs in younger patients (20-30 years) with an equal sex incidence. FLC is generally found in noncirrhotic livers and rarely associated with hepatitis B virus. Moreover, better spontaneous survival, higher resectability rates and more favorable prognosis after resectional therapy in FLC comparing to HCC have been observed. Therefore, early diagnosis of recurrent FLC is important in patient management. We report a case of 19-ys-old male with a liver lesion detected by ultrasound (US) and US-guided biopsy.

Key words: Fibrolamellar carcinoma, liver

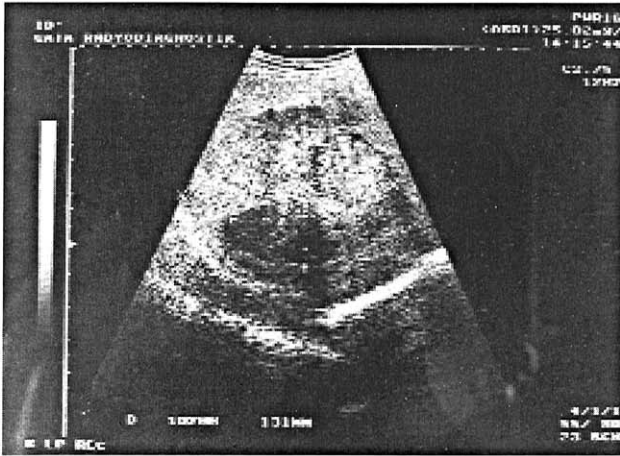
Fibrolameller karsinoma (FLK), hepatosellüler karsinomanın klinik, histolojik ve radyolojik olarak farklı görünümlemler ile ortaya çıkan ve nadir görülen bir varyantıdır (1, 2). FLK, sıklıkla genç erişkinlerde (20-30 yaş) görülür ve genellikle birlikte ya da öncesinde karaciğer kanserine neden olabilecek başka bir karaciğer hastalığı yoktur (1, 3, 4). Bu tümörlerin tedavisinde mevcut tümörün ve oluşan metastatik lezyonların agresif cerrahi rezeksiyonu önerilir (5, 6). Bu nedenle erken tanı bu hastaların takibinde önemlidir. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda FLK'nın tanısında klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine ait, yeterli spesifik veriler ortaya konamamıştır (1, 3-6). Diğer karaciğer tümörleri ile karşılaştırıldığında, FLK daha az agresiftir ve daha iyi bir prognoza sahiptir. Rezeksiyonla iyi bir kür sağlanmasına rağmen, rezeksiyon sonrası nüks sıktır. Beş yıllık sürvi % 25-30 olarak bildirilmekle birlikte 14 yıl yaşayan vakalar da vardır (6). Bu vaka raporunda GATA

Gastroenteroloji Kliniğinde FLK tanısı alan ve cerrahi rezeksiyon ve kemoembolizasyon tedavisi uygulanan bir hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On dokuz yaşında genç erkek hasta 1997 Mart ayında karın ağrısı ve halsizlik yakınmaları ile GATA Gastroenteroloji polikliniğine başvurarak tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Hasta, karın ağrısının bir yıl önce bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıktığını, sağ üst kadranda lokalize olduğunu, zamanla şiddetinin arttığını, bazen de göğüs ağrısı ile birlikte olduğunu belirtmekte idi. Bulantı, kusma, hematemez ve melenası yoktu; zaman zaman ortaya çıkan diare ve konstipasyon tanımlamaktaydı.

Yapılan fizik muayenede; ateş 36.5°C, arteriyel kan basıncı 110/70 mm Hg, nabız 74/dk ve solunum sayısı 14/dk olarak saptandı. Hastanın genel durumu iyi, baş-boyun muayenesi, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayeneleri normaldi. Batın muayenesinde, inspeksiyonda



Resim 1. Karaciğer sağ lobundaki düzensiz sınırlı, heterojen ekolu solid kitle lezyonunun ultrasonografik görünümü

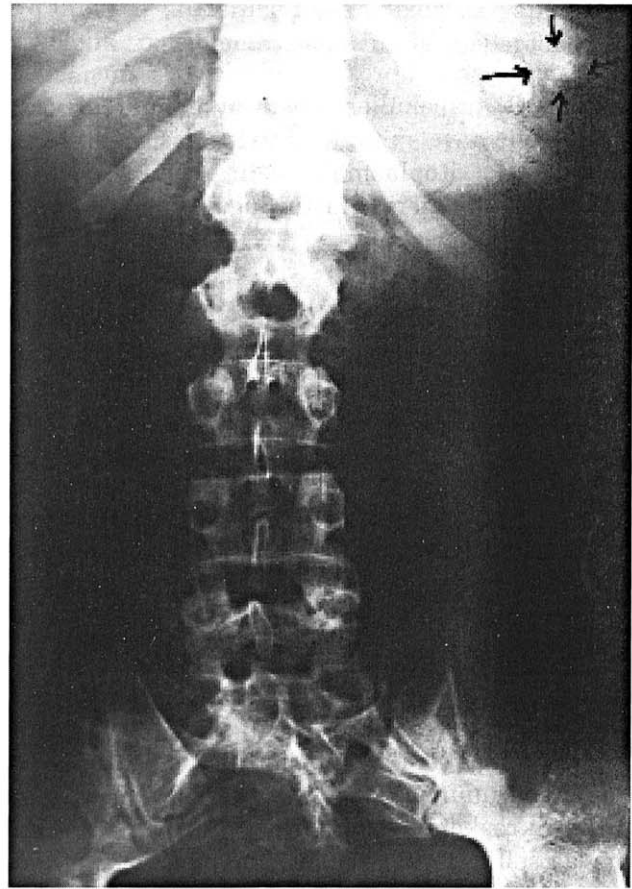
Opaklı üst abdominal tomografide, karaciğer sağ lobunun oldukça büyük bir bölümünü tutan, içinde kalsifikasyon ve hipodens nekroz alanları içeren, heterojen ekolu ve karaciğer parankimine göre daha düşük yoğunlukta olan kitle saptandı (Resim 3). Hastaya sağ femoral arterden seldinger tekniği ile girilerek yapılan abdominal aorta, hepatik arter ve splenik arter IA DSA incelemesinde karaciğer sağ lob lojunda vasküler yapılar ile çepeçevre sarılı, vasküler yapıları yaylandıran ve yoğun boyanma gösteren kitle lezyonu izlendi. Splenik arter dolum, dağılım ve kalibrasyonu normaldi (Resim 4). AFP 2.1 IU/mL, CEA 2.5 ng/mL ve Ca-125 29.3 U/mL idi.

Bu bulgularla hastaya US eşliğinde karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin histolojik incelemesinde; normal karaciğer dokusunun

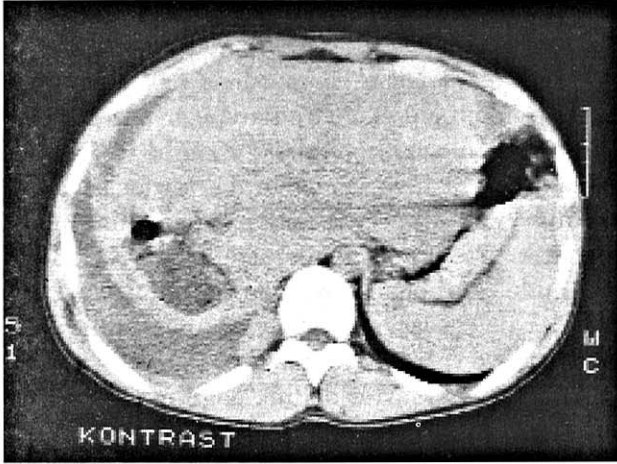
batın normal görünümdeydi ve solunuma katılıyordu. Yüzeysel ve derin palpasyonda hassasiyet ve kitle saptanmadı. Karaciğer derin inspiryumda midklavikuler hatta 4-5 cm palpabl, dalak nonpalpabl, Traube açık idi. Oskültasyonda barsak sesleri normoaktif olup, karaciğer üzerinde üfürüm ve frotman saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri ise normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre sayısı $7.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 12.5 g/dL, hematokrit % 42, sedimentasyon 96 mm/saat, trombosit $31.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, tam idrar tetkiki normal, kan şekeri 71 mg/dL, üre 23 mg/dL, kreatinin 0.7 mg/dL, SGOT 19 U/L, SGPT 20 U/L, alkalen fosfataz 130 mU/mL, kan amilazı % 120 SU, direkt bilirubin 0.1 mg/dL, indirekt bilirubin 0.4 mg/dL, Na 134 mEq/L, K 4.1 mEq/L, albumin 3.8 g/dL, total protein 7.2 g/dL olarak saptandı. HBsAg negatif, anti HCV negatif, PTZ 15.4 saniye idi. GGK negatif, fibrinojen % 423 mg idi.

Yapılan üst abdominal ultrasonografi (US) incelemesinde; karaciğer sağ lobunda 133×125 mm ebatlarında, düzensiz sınırlı, heterojen ekojeniteli, solid kitle lezyonu saptandı. Hepatoduodenal ligamentte ve paraaortik bölgede en büyüğü 39.2×30 mm ve 50.8×32.9 mm ebatlarında olmak üzere çok sayıda lenfadenopati tespit edildi (Resim 1). Ayakta direkt batın grafisinde sağ üst kadranda, karaciğerin sağ lobuna lokalize, kalsifiye lezyonlar dikkati çekmekte idi (Resim 2).



Resim 2. Ayakta direkt batın grafisinde sağ üst kadranda karaciğer sağ lobuna lokalize kalsifiye alanlar



Resim 3. Opaklı üst abdominal tomografide karaciğer sağ lobunun oldukça büyük bir bölümünü tutan kalsifikasyon ve hipodens nekroz alanları

yanısıra, geniş fibröz bandlarla ayrılmış, solid adalar ve trabeküller oluşturan, hafif derecede pleomorfizm ve mitotik aktivite gösteren, geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleoluslu, atipik hepatositlerin oluşturduğu infiltratif tümör saptandı (Resim 5).

Tüm bu sonuçlar ve histolojik bulgular eşliğinde hasta fibrolameller tip hepatosellüler karsinoma olarak kabul edildi ve Genel Cerrahi Kliniği tarafından operasyona alındı. Eksplorasyonda karaciğer sağ lobunu tamamen kaplayan, sert kıvamlı kitle palpe edildi. Hepatoduodenal ligamentte, pankreas başı ve vena kava inferior komşuluğunda yaklaşık 5x5 cm boyutlarında lenf nodu saptandı. Porta hepatis bölgesinde de lenf nodları mevcuttu. Sağ hepatektomi ve kolesistektomi yapıp porta hepatisdeki ve hepatoduodenal ligamentteki lenf nodları çıkarıldı.

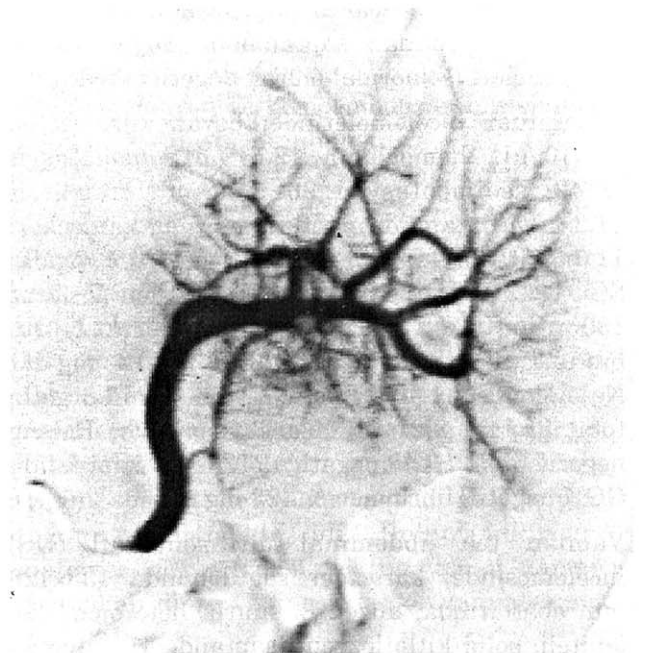
Karaciğer lobektomi materyelinin patolojik incelemesinde makroskopik olarak, gri-beyaz renkli, parankimden düzgün bir sınırla ayrılan, lobüle görünümde tümöral doku gözlemlendi (Resim 6). Mikroskopik olarak ise fibrolameller tip hepatosellüler karsinoma, 3 adet metastatik lenf nodu ve 6 adet reaktif lenf nodu saptandı. Postoperatif dönemde Onkoloji Kliniği tarafından yapılan konsültasyon sonucunda, hasta, adriamisin ve lipiodol içeren transarteriyel kemoterapi tedavisine alındı.

Takibi devam etmekte olan hastanın klinik, biokimyasal ve radyolojik bulguları normal olup halen yakınması bulunmamaktadır.

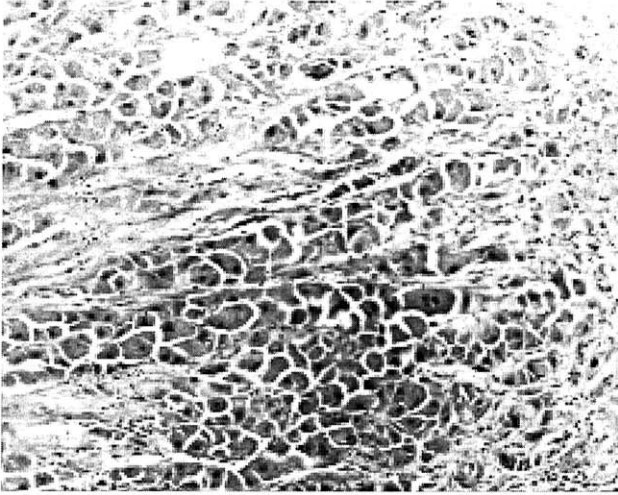
TARTIŞMA

FLK, primer bir karaciğer tümörüdür ve etyolojisi belli değildir. Primer karaciğer kanseri olarak rapor edilen 590 vakayı içeren bir çalışmada iki adet fibrolameller karsinoma bildirilmiştir (8). Kliniğimizde 1991-95 yılları arasında yapılan hepatosellüler karsinomalı olguların araştırıldığı retrospektif bir çalışmada fibrolameller karsinoma, sunulan vaka hariç, iki adet saptanmıştır (17).

FLK sıklıkla genç erişkinlerde görülür, altta yatan bir sirotik süreç yoktur ve tümör markerleri normaldir. Hastada saptanan fizik muayene ve laboratuvar bulguları genellikle tanıya yardımcı değildir. Tanı; klinik öykü, radyolojik çalışmalar ve kesin olarak histolojik bulgularla konur. Nitekim bizim hastamız da genç bir erişkindi ve klinik yakınma olarak sadece karın ağrısı ve hal-



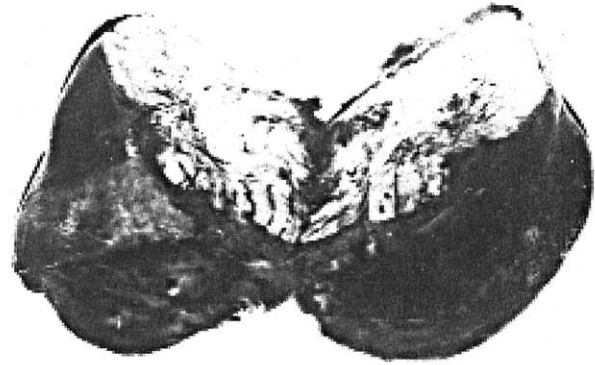
Resim 4. Abdominal aorta, hepatik arter ve splenik arter IA DSA incelemesinde karaciğer sağ lob lojunda vasküler yapılar ile çevre sarılı, vasküler yapıları yaylandıran ve yoğun boyanma gösteren kitle lezyonu



Resim 5. Karaciğer iğne biyopsisinde geniş fibröz bandlarla ayrılmış, solid adalar ve trabeküller oluşturan, hafif derecede pleomorfizm ve mitotik aktivite gösteren, geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleoluslu, atipik hepatositlerin oluşturduğu infiltratif tümör

sizlik bulunmakta idi. Altta yatan sirotik bir süreç yoktu, viral markerleri negatifti, tüm biokimyasal parametreleri ve tümör markerleri normaldi. Ehrenfried ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada neurotensin geninin (NT/N) FLK'nın diğer tümörlerden ayırıcı tanısında faydalı bir moleküler marker olduğu öne sürülmüştür (12). Görüntüleme yöntemlerinde, FLK geniş lobüle merkezi skar ve kalsifikasyonla karakterize karaciğer kitlesi şeklinde görülür. US ve anjiyografide sıklıkla karakteristik olmayan bulgular saptanır. Kalsifikasyonların mevcut olması durumunda bilgisayarlı tomografi (BT) değerli bir tanı yöntemi olarak karşımıza çıkar. Resim 2 ve 3'de görüldüğü üzere hastamızın hem ayakta direkt batın grafisinde, hem de BT'sinde kalsifikasyona ait görünümlem mevcuttur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), merkezi skarların farklı yoğunlukta olması nedeni ile karaciğerin nodüler hiperplazileri ile ayırıcı tanıda önemli bilgiler verebilir (11). Anjiyografi vasküler infiltrasyonu gösterir ve tümörün çıkarılabilirliği hakkında bilgi verir.

Tipik hepatosellüler karsinoma ile karşılaştırıldığında, prognoz daha iyi olmakla birlikte, ekstrahepatik yayılım tanı anında yüksektir. Stevens ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tanı



Resim 6. Karaciğer lobektomi materyalinin makroskopik görünümü

anında lenf nodu metastazı % 70 olarak saptanmıştır (10). Bizim vakamızda da yapılan radyolojik incelemeler sonucunda hepatoduodenal ligamentte ve paraaortik bölgede çok sayıda lenfadenopati saptandı ve rezeksiyon sonrası bunların primer tümörün metastazları olduğu histolojik olarak da ortaya kondu.

FLK'nın kesin tanısı histolojik inceleme ile konur (13). Hastamızdan alınan biyopsi materyalinin histolojik incelemesinde; eozinofilik sitoplazmalı ve belirgin nükleuslu atipik hepatositlerin geniş fibröz bantlarla belirgin olarak ayrıldığı görülmekteydi. Nitekim FLK, histolojik olarak granüler eozinofilik sitoplazmalı malign hepatositleri çeviren fibröz konnektif dokunun lameller bandları ile karakterizedir (1, 2, 6). Ding ve arkadaşları tarafından yapılan bir kromozom inceleme çalışmasında allel gen kayıplarının sıklığı, hepatosellüler karsinoma ile karşılaştırıldığında daha az oranda saptanmıştır (14).

Fibrolameller karsinomanın tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Hepatosellüler karsinoma ile karşılaştırıldığında rezeksiyon sonrası 5 yıllık sürvi daha iyidir (16). Tümör rezektabl olarak saptandığında, tüm tümör dokusu sağlam çevre dokü dahil, vasküler yapıları, safra ve venöz drenajı tahrip etmeden çıkarılmalıdır (10). Ringe ve arkadaşları tarafından yapılan rezeksiyon ve transplantasyon sonuçlarını değerlendiren 20 hastalık bir çalışmada 5 yıllık sürvi % 36.6 olarak bulunmuştur (15). Parsiyel hepatektomi uygulanan hastalardaki sürvi (% 44.5), total hepatek-

tomi uygulanan hastalara göre (% 27.0) daha iyidir. Soliter tümör ve lenf nodu metastazlarının olmaması olumlu sürvi kriteri olarak tanımlanmıştır. Her ne kadar kesin tedavi cerrahi olmakla birlikte, vakaların üçte ikisi inoperabl olarak rapor edilmişlerdir (7). Portal veni, hepatik arteri ve santral intrahepatik safra kanallarını tutan tümör genellikle inoperabl olarak kabul edilir. Bununla birlikte rezeksiyon sonrası sürvinin uzun olması ve diğer tedavi seçeneklerinin yokluğu nedeni ile agresif cerrahi tedavi salık verilebilir (5, 6). Yamamoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada primer cerrahi rezeksiyon sonrası, metastazlar nedeni ile ikinci ve üçüncü operasyon sıklığı yüksek bulunmuştur (9).

Rezeksiyon sonrası nüks sıktır. 5 yıllık sürvi yaklaşık % 25-30 oranında bildirilmişse de 14 yıl yaşayan vakalar vardır (6). FLK olguları hepatosellüler karsinoma ile kıyaslandığında daha uzun süreye sahiptirler. Cerrahi sonrası nüks oranının yüksek olması nedeni ile erken ve sık aralıklarla yapılacak takip önemlidir. Stevens ve arkadaşları yaptıkları postoperatif takip

çalışması sonucunda, hastaların en az 12-18 ay boyunca, her 2-4 ayda bir BT, US ve MRI görüntüleme yöntemleri ile takibini önermişlerdir

Tüm bu terapötik ve prognostik yaklaşımların ışığı altında, fibrolameller karsinoma saptanan hastamıza cerrahi rezeksiyon yapılmasına karar verilmiş ve sonuçta sağ hepatektomi ve kolesistektomi ile birlikte metastatik lenf nodlarının eksizyonu yapılarak, transarteriyel kemoterapi programına alınmıştır. Operasyon sonrası takipte genel durumu iyi olan hastada herhangi bir komplikasyon ve metastaz saptanmamıştır. Hasta halen 2 aylık periyodlar halinde BT ve US ile takip edilmektedir.

Özetle, fibrolameller karsinoma nadir olarak, özellikle de genç erişkinlerde görülen, etyolojisi aydınlatılamamış ve rezeksiyon ile kısmen olumlu sonuçların alınabildiği primer bir karaciğer tümörüdür. Postoperatif dönemde görüntüleme yöntemleri ile yakın takibi hem cerrahinin başarısını artıracak, hem de oluşacak rekürrens tümörlerin ve metastazların saptanmasına yardım edecek ve süreyi uzatacaktır.

KAYNAKLAR

1. Craign 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.
2. Wetzel WJ, Costin JL, Petrino RL. Fibrolamellar carcinoma: distinctive clinical and morphologic variant of hepatoma. *South Med J* 1983; 76: 796-8 (Abstract).
3. Lack EE, Neave C, Vawter G. Hepatocellular carcinoma: review of 32 cases in childhood and adolescence. *Cancer* 1983; 52: 1510-5.
4. Farhi DC, Shikes RH, Murari PJ, Silverberg SG. Hepatocellular carcinoma in young people. *Cancer* 1983; 52: 1516-25.
5. Soreide O, Czerniak A, Bradpiece H, et al. Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a study of nine cases and a review of the literature. *Am J Surg* 1986; 151: 518-23.
6. Berman MM, Libbey NP, Foster JH. Hepatocellular carcinoma: Polygonal cell type with fibrous stroma. *Cancer* 1980; 46: 1448-55.
7. Saab S, Yao F. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Case reports and a review of the literature. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (10); 1981-5.
8. Kaczynski J, Hansson G, Wallerstedt S. Incidence of primary liver cancer and aetiological aspects: a study of a defined population from a low endemicity area. *Br J Cancer* 1996; 73 (1): 128-32.
9. Yamamoto H, Watanabe K, Takayama W, Yamada S. Surgical management for lymph node recurrence of resected fibrolamellar carcinoma of the liver. *Jpn J Clin Oncol* 1995; 25 (6): 282-5 (Abstract).
10. Stevens WR, Johnson CD, Stephens DH, Nogarney DM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: stage at presentation and results of aggressive surgical management. *Am J Roentgenol* 1995; 164 (5): 1153-8.
11. Rieber A. Fibrolamellar carcinoma. *Z Gastroenterol* 1994; 32 (11): 651-3.
12. Ehrenfried JA, Zhou Z, Thompson JC, Evers BM. Expression of the neurotensin gene in fetal human liver and fibrolamellar carcinoma. *Ann Surg* 1994; 220 (4): 484-91.
13. Rieber A, Brambs HJ, Lauchart W. Diagnosis of fibrolamellar cancer. *Radiology* 1994; 34 (4): 196-201 (Abstract).
14. Ding SF, Delhanty JD, Bowles L. Infrequent chromosome allele loss in fibrolamellar carcinoma. *Br J Cancer* 1993; 67 (2): 244-6.
15. Ringe B, Wittekind C, Weimann A, Tusch G. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175 (4): 299-305.
16. Nogarney DM, Adson MA, Weiland LH, Knight CD. Fibrolamellar hepatoma. *Am J Surg* 1985; 149: 113-9.
17. Bağcı S, Çetin U, Gülşen M, ve ark. Hepatosellüler karsinomah olguların analizi. 1. Ulusal Hepatoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 1995 Haziran; 52.