

# Malign Karaciğer Kitleleri, 127 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi

## Malignant Liver Mass, Retrospective Evaluation of 127 Patients

Serkan Yalaki<sup>1\*</sup>, Mehmet Suat Yalçın<sup>1</sup>, Avşar Zerman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Adana

<sup>2</sup>Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dabiliye Kliniği, Adana

### ÖZET

**Amaç:** Karaciğerde tespit edilen malign tümörler, karaciğer dokusundan köken alan (primer) ve diğer organ ve dokulardan kaynaklanıp karaciğere metastaz yapanlar (sekonder) olmak üzere iki alt başlıkta incelenir. Karaciğerin sekonder yani metastatik tümörleri, primer karaciğer kanserlerinden yaklaşık 20 kat kadar daha fazla görülmektedirler Bizde çalışmamızda kliniğimizce tanı konulmuş malign karaciğer kitlelerinin histopatolojik tanılarının ve metastazların köken aldığı organların dağılımını ortaya çıkarmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Gastroenteroloji polikliniğimize Ocak 2015-Mart 2017 tarihleri arasında karaciğerde kitle ile başvuran, biyopsi yapılarak patoloji raporlarında malign tümör tanısı alan 127 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Olguların %32,3'ünde tek kitle, %67,7'sinde multiple kitle tespit edilmiştir. 51 (%40,2) olguda primer karaciğer malignitesi, 76 (%59,8) olguda ise metastaz tespit edildi. Histopatolojik olarak en sık 51 (%40,2) olguyla adenokarsinom, ikinci sıklıkta 41 (%32,3) olguyla hepatosellüler karsinom (HCC) tespit edildi. Metastatik olguların %71,8'inde primer odak saptanmıştır. Primer kanser olarak en sık HCC, sekonder kanser olarak en sık primeri bilinmeyen tümör saptanmıştır.

**Sonuç:** Karaciğerin metastatik tümörleri daha fazla tespit edilmektedir. En sık primer tümör olarak HCC görülmektedir. Metastatik olguların büyük çoğunluğunda primer odak tespit edilebilmekle beraber primeri bilinmeyen tümörler karaciğerin en sık görülen metastatik lezyonlarıdır. Sonuç olarak erken teşhis için taramaların daha bilinçli yapılması ve kanser nedenleri ile mücadele edilmesine rağmen karaciğerin primer ve metastatik kanserleri halen bir problem olarak devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer, metastaz, hepatosellüler kanser, primeri bilinmeyen kanser

### ABSTRACT

**Objective:** Malignant tumors of liver are examined in two groups as primary (originating from liver tissue) and secondary (metastatic). Metastatic tumors of the liver are 20 times more common than primary liver cancers. We aimed to reveal the histopathologic diagnosis of malignant liver masses and the distribution of the organs from which metastases originated in our clinic.

**Materials and Methods:** We retrospectively evaluated 127 cases who were admitted to our clinic with liver mass between January 2015 and March 2017 and biopsied and diagnosed as malign tumor in pathology reports.

**Results:** A single mass was detected in 32,3% of the cases and multiple mass was detected in 67,7% of the cases. Primary liver malignancy was detected in 51 (40,2%) cases and metastasis was detected in 76 (59,8%) cases. Adenocarcinoma was the most common (51,2%) and hepatocellular carcinoma (HCC) was the second most common. Primary focus was detected in 71,8% of metastatic cases. The most common primary cancers as HCC, the most common secondary cancer has been identified as unknown primary tumor.

**Conclusion:** Metastatic tumors of the liver are detected more often than primary tumors. The most common primary tumor is HCC. The primary unknown cancers are the most common metastatic lesions of the liver. Despite efforts to prevent etiologic causes of cancer and to make the scans more conscious for early detection, liver primary and metastatic cancers continue to be a problem.

**Key Words:** Liver, metastasis, hepatocellular carcinoma, unknown primary cancer

### Giriş

Karaciğerde tespit edilen malign tümörler, karaciğer dokusundan köken alan (primer) ve diğer organ ve dokulardan kaynaklanıp karaciğere metastaz yapanlar

(sekonder) olmak üzere iki alt başlıkta incelenir. Primer malign tümörleri karaciğerin kendi hepatosit ve intrahepatik safra yolları epiteli ile mezenkimal hücrelerinden köken alabilir. Karaciğerin en sık gözlenen primer tümörleri hepatosellüler karsinoma

(HCC) ve kolanjiyosellüler karsinomadır (1). Karaciğerin sekonder yani metastatik tümörleri, primer karaciğer kanserlerinden yaklaşık 20 kat kadar daha fazla görülmektedirler (2). Otopsi çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, tümörlü hastaların hemen hemen %50'sinde karaciğer tutulumu saptanmaktadır. Vücutta akciğerlerden sonra en sık metastatik tümörü alan organ karaciğerdir. Karaciğerdeki malign kitlelerin en sık görülen sebebi olan metastazlar başta gastrointestinal sistem olmak üzere, meme ve akciğerden köken almaktadırlar. Vücudun herhangi bir bölgesindeki doku veya organdan kaynaklanan kanserlerin yanı sıra lösemi ve lenfomalar gibi hematolojik maligniteler de karaciğere yayılabilir (3).

Metastatik olarak saptanmış karaciğer kitleleri primer odak ile birlikte eş zamanlı olabileceği gibi, tanıdan çok çok uzun zaman sonrada ortaya çıkabilirler. Sindirim sistemi kanserlerinin yaklaşık %20'sinde primer kanser ile birlikte karaciğer metastazı da vardır (senkronize veya simultan metastaz); yine bu kanserlerin diğer %20'sinde nüks olarak, karaciğer metastazı çok uzun zaman sonra gelişir (metakron metastaz). Sirotik karaciğer her ne kadar primer karaciğer kanseri için uygun bir ortam oluştursa da, metastaz gelişimi içinse çok daha az uygundur.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizce tanı konulmuş, malign karaciğer kitlelerinin histopatolojik tanılarının ve metastazların köken aldığı organların dağılımını ortaya çıkarmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Gastroenteroloji polikliniğimize Ocak 2015-Mart 2017 tarihleri arasında karaciğerde kitle ile başvuran, biyopsi yapılarak patoloji raporlarında malign tümör tanısı alan 127 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgular yaş, cinsiyet gibi demografik verileriyle; histopatolojik ve sitolojik tanılarıyla ve eğer saptanmışsa primer odakları açısından değerlendirilmiştir. Primer odak araştırılması için kadınlarda meme muayenesi, erkeklerde prostat muayenesi; tetkik olarak üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi, tüm batın ultrasonografisi, tüm batın ve toraks tomografisi; tümör markörları çalışılmış olgular, erkek hastalarda prostat tümörüne yönelik tetkikler ve radyolojik tetkikleri yapılmış olan olgular çalışmamıza dahil edilmiştir. Olguların tümünden biyopsi öncesi aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Koagülasyon testleri uygun olan hastalarda karaciğer ince iğne biyopsisi, ultrasonografi eşliğinde uygun interkostal aralıktan yarı otomatik karaciğer biyopsi iğneleri kullanılarak yapılmıştır.

## Bulgular

Toplam 127 olgu çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 78'i (%61,4) erkek, 49'u (%38,6) kadındı. Erkek olguların ortalama yaşı  $64.86 \pm 10.47$  kadın olguların ortama yaşı  $65.14 \pm 13.94$  dur. Olguların %32,3'ünde tek kitle, %67,7'sinde çoklu kitle tespit edilmiştir. Olguların 51'inde (%40,2) primer karaciğer malignitesi, 76'sında (%59,8) metastaz tespit edilmiştir. 127 olgunun köken aldığı organlarına göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Malign lezyonların kökenlerine göre dağılımı

Köken aldığı organ	n	(%)
Karaciğer	51	(%40,2)
Primeri bilinmeyen	22	(%17,3)
Pankreas	17	(%13,4)
Kolorektal	9	(%7,1)
Meme	6	(%4,7)
Safra kesesi-yolları	5	(%3,9)
Mide	5	(%3,9)
Akciğer	5	(%3,9)
Cilt	2	(%1,6)
Baş-boyun tümörü	2	(%1,6)
Hematolojik malignite	2	(%1,6)
Özofagus	1	(%0,8)

Histopatolojik tanıları tablo 2'de gösterilmiştir. Histopatolojik olarak en sık tanı 51 (%40,2) olguyla adenokarsinom olarak tespit edilmiştir. İkinci sıklıkta 41 (%32,3) olguyla hepatosellüler karsinom (HCC) tespit edilmiştir. Primer malign tümörlerde 41 (%80,3) olguyla en sık HCC tespit edilmiştir. İkinci sıklıkta 6 (%11,7) olgu ile kolanjiyosellüler karsinom tespit edilmiştir. Primer malign tümörlü 2 (%3,9) olguda fibrosarkom, diğer 2 (%3,9) olguda da hemanjiyöendotelyoma saptanmıştır. Metastatik olguların %71,8'inde primer odak saptanabilmiştir. Metastaz en sık olarak 22 (%28,2) olguyla primeri bilinmeyen tümör (PBT) şeklinde saptanmıştır. En sık metastaz yapan diğer organlar pankreas, kolon, meme ve diğerleri şeklinde sıralanmaktadır. Histopatolojik olarak metastatik olguların 51'inde (%65,3) adenokarsinom metastazı saptanmıştır. Karsinom metastazı olarak rapor edilen 14 (17,9) olguda primer organ olarak meme, akciğer ve PBT saptandı. Üç olguda lenfoma diğer üç olguda ise malign epitelyal tümör (MET) saptanmıştır. MET olarak rapor edilen olgularda primer odak olarak mide ve PBT tespit edilmiştir. İki olguda malign melanom ve iki olguda nöroendokrin tümör saptanmıştır. Skuamöz hücreli karsinom tanısı alan bir hasta saptanmıştır.

**Tablo 2.** Malign lezyonların histopatolojik dağılımı

Patolojik Tanı	n	%
Adenokarsinom	51	(%40,2)
Hepatosellülerkarsinom	41	(%32,3)
Karsinom metastazı	14	(%11)
Kolanjiosellüler CA	6	(%4,7)
Malignepitelyal tümör metastazı	3	(%2,4)
Lenfoma	3	(%2,4)
Malignmelanom metastazı	2	(%1,6)
Nöroendokrin tümör	2	(%1,6)
Fibrosarkom	2	(%1,6)
Hemanjioendotelyoma	2	(%1,6)
Skuamöz hücreli karsinom metastazı	1	(%0,8)

Çalışmamızda karaciğerin en sık primer tümörü olarak HCC tespit edilmiştir. Tespit ettiğimiz HCC vakalarının hemen hemen hepsinin kronik hepatit zemininde geliştiği görülmüştür ve en sık tespit edilen nedenin HBV enfeksiyonu, ikinci sıklıktaki nedenin ise HCV enfeksiyonu olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

**Tablo 3.** HCC hastalarının hepatit nedenlerinin dağılımı

	n	%
HBV	26	(%63,4)
HCV	10	(%24,3)
HBV+HDV	2	(%4,8)
HBV+HCV	1	(%2,4)
Hepatit Negatif	2	(%4,8)

## Tartışma

Karaciğerin en sık rastlanan primer tümörü HCC olup, dünyada en sık görülen solid tümörler arasında beşinci, kansere bağlı ölümlerde ise üçüncü sırada yer almaktadır (4,5). Bu kanserlerin insidansı ve etiyolojisi coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir (6,7). Batı Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da HCC insidansı 100.000'de 1-4 gibi düşük oranlardayken, özellikle viral hepatit insidansı çok yüksek olan Afrika ve Asya'da ise 100.000'de 50-150 gibi yüksek oranlardadır. Hepatit C virüsü (HCV) sıklığının dünya çapında artmasıyla, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda, HCC sıklığında da belirgin artış görülmektedir (8,9). Türkiyede HCC'un insidansı diğer dünya ülkeleri ile

karşılaştırıldığında, orta insidans grubunda yer almaktadır (9,10). Türkiye yaklaşık %5'lik HBV taşıyıcısı oranları ile HBV açısından endemik bir ülkedir (10) ve ülkemizde halen HCC'in en sık nedenlerinden birisidir. Yine Türkiye'de HCV pozitiflik oranı ise yaklaşık %0,5 olarak bildirilmiştir ve bu oranlarda da bölgesel farklılıklar gözlenmektedir (10). Yaptığımız bu çalışmada da karaciğerin en sık primer tümörü olarak HCC tespit edilmiştir. Tespit ettiğimiz HCC vakalarının hemen hemen hepsinin kronik hepatit zemininde geliştiği görülmüştür ve en sık tespit edilen nedenin HBV enfeksiyonu, ikinci sıklıktaki nedeninin ise HCV enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Bu bulgularımız Türkiye verileriyle uyumaktadır.

Kolanjiosellüler karsinom safra kanal epitelinin köken alan bir adenokarsinomdur. Karaciğerin primer malign tümörleri içinde ikinci en sık görülen malignitelere (11). Primer kc malignitelerinin yaklaşık olarak %10'unu oluştururlar. İleri yaşta ve erkeklerde daha sık gözlenmektedirler. Sirozlu olguların %24'ünde bildirilmiştir. Bunun dışında etyolojide saptanabilen diğer risk faktörleri bilier atrezi, safra kanalı anomalileri, ve kronik kolanjittir (12). Patolojik olarak bu maligniteleri intra ve ekstrahepatik olarak iki grupta incelemek mümkündür. İntrahepatik tipte intrahepatik safra epitel hücrelerinden, ekstrahepatik tipte ise safra kanallarından köken alır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, primer karaciğer tümörleri içerisinde ikinci sıklıkta saptadığımız malignite kolanjiosellüler karsinomdur. Vakalarımız ileri yaşta erkek hastalardır, ancak bu olguların altında yatan başkaca risk faktörleri saptanamamıştır.

Saptadığımız karaciğerin diğer primer maligniteleri hemangioendotelyoma ve fibrosarkoma olup bunlar mesoderm kökenli karaciğer tümörleridir ve oldukça nadir görülen türlerdir.

Karaciğerin sekonder yani metastatik tümörleri, primer karaciğer kanserlerinden yaklaşık 20 kat kadar daha fazla görülmektedirler (2). Otopsi çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, tümürlü hastaların hemen hemen %50'sinde karaciğer tutulumu saptanmaktadır. Çalışmamızda vakalarımızın 76'sında (%59,8) metastaz saptanabilmiştir. Primer maligniteler göreceli olarak çalışmamızda yüksek oranda çıkmıştır. Bunda olası sebep, kliniğimizce takipli hepatit ve siroz hastalarının fazlalığı ve buna bağlı olarak tespit edilebilen HCC vakalarının çokluğu olabilir. Sekonder malignitelerin oranının görece düşük

çıkmasının diğer bir olası nedeni de kliniğimiz dışında tanı konulan metastatik hastaların direkt onkoloji kliniğine yönlendirilmiş olmasıdır.

Primeri bilinmeyen metastatik tümörlerin (PBMT) yıllık insidansı tüm maligniteler içerisinde %5-10 kadar olup, en sık tanı alan 8. kanserdir. Hepatik metastazlı olan PBMT'lerin prognozu kötü seyretmekle beraber, uygun klinik ve patolojik verilerle tanı konan bazı alt tipler daha iyi prognoz göstermektedir. Primeri bilinmeyen karaciğer metastazlı olguların %60'ında adenokarsinom saptanırken ikinci sıklıkta (%10-15) tedaviye daha iyi yanıt veren ve daha uzun yaşam süresine sahip olabilen nöroendokrin hücre kökenli tümörler görülür. PBMT'lerin yaklaşık %33'ünde karaciğer metastazı saptanır (13,14). Biz de çalışmamızda karaciğer metastazı olarak en sık PBMT saptadık. Literatür ile uyumlu olacak şekilde histopatolojik olarak en sık adenokarsinom metastazı görülmüştür.

Çalışmamızda karaciğere en sık metastaz yapan organlar, literatüre uyumlu olarak; pankreas, kolon, akciğer ve meme olarak saptanmıştır. Metastatik olarak saptanmış karaciğer kitleleri primer odak ile birlikte eş zamanlı olabileceği gibi, tanıdan çok uzun zaman sonra da ortaya çıkabilirler. Sindirim sistemi kanserlerinin yaklaşık %20'sinde primer kanser ile birlikte karaciğer metastazı da vardır (senkronize veya simultan metastaz); yine bu kanserlerin diğer %20'sinde nüks olarak, karaciğer metastazı çok uzun zaman sonra gelişir (metakron metastaz). Bizim çalışmamızda tüm meme karsinom metastazları ile malign melanom metastazları metakron tümör olarak tespit edilmişlerdir. Bu bilgi anamnezin önemini ortaya koyma açısından önemlidir.

Vücudun herhangi bir bölgesindeki doku veya organdan kaynaklanan kanserlerin yanı sıra lösemi ve lenfomalar gibi hematolojik maligniteler de karaciğere yayılabilir (3,15). Akut lenfoblastik lösemilerde %95 oranında, akut myeloblastik lösemilerde ise %75 oranında karaciğer infiltrasyonu vardır (3). Hodgkin lenfomalarda karaciğer infiltrasyonu teşhis esnasında %5, otopsi serilerinde %50 civarındadır (15). Çalışmamızda karaciğerde tespit ettiğimiz üç lenfoma olgusu vardı. Solid organ metastazları gibi hematolojik malignitelerin de karaciğerde kitle şeklinde bulgu verebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Sonuç olarak, karaciğerin metastatik tümörleri daha fazla tespit edilmektedir. En sık primer tümör olarak HCC görülmektedir. Metastatik olguların büyük çoğunluğunda primer odak tespit edilebilmekle beraber primeri bilinmeyen tümörler

karaciğerin en sık görülen metastatik lezyonlarıdır. Böylelikle, erken teşhis için taramaların daha bilinçli yapılması ve kanser nedenleri ile daha etkin mücadele edilmesine rağmen karaciğerin primer ve metastatik kanserleri halen bir problem olarak devam etmektedir.

## Kaynaklar

1. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): 5-16.
2. Swaid F, Downs D, Rosemurgy AS. A practical approach to liver metastasis from unknown primary cancer: What surgeons need to know. *Cancer Genet* 2016; 209(12): 559-566.
3. Murakami J, Shimizu Y. Hepatic manifestations in hematological disorders. *Int J Hepatol* 2013; 2013: 484903.
4. Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2892-2899.
5. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005; 54(3): 411-418.
6. Khan FS, Ali I, Afridi UK, Ishtiaq M, Mehmood R. Epigenetic mechanisms regulating the development of hepatocellular carcinoma and their promise for therapeutics. *Hepatol Int*. 2016 Jun 7. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7-30.
8. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 963: 13-20.
9. Borzio M, Colloredo G, Pioltelli P, Quagliuolo M; Gruppo Epatologico Lombardo (GEL). Epidemiology and outcome of hepatocellular carcinoma in Lombardy. *Dig Liver Dis* 2007; 39(11): 1011-1017.
10. Emekdaş G, Çavuşlu S, Oncul O. Trends in Hepatitis B and Hepatitis C Virus among Blood Donors over 16 Years in Turkey *European Journal of Epidemiology* April 2006;21(4): 299-305.
11. nih.gov [HTML][HTML]M Gatto, D Alvaro. New insights on cholangiocarcinoma *World journal of gastrointestinal oncology*, 2010
12. Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, Gatto M, Napoli C, Bragazzi MC et al. Intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: New insight into

- epidemiology and risk factors. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2(11): 407-416.
13. Tekin F, Kasap E, Ersöz G, et al. İlk başvuruda primer odağı bilinmeyen metastatik karaciğer tümörlü 43 olgunun irdelenmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 4: 4-6.
  14. Hogan BA, Thornton FJ, Brannigan M, Browne TJ, Pender S, O'Kelly P, et al. Hepatic metastases from an unknown primary neoplasm (UPN): survival, prognostic indicators and value of extensive investigations. *Clin Radiol* 2002; 57(12): 1073-1077.
  15. Birrer MJ, Young RC. Differential diagnosis of jaundice in lymphoma patients. *Semin Liver Dis* 1987; 7(3): 269-277.