

Sakroiliak kemik metastazı ile tanısı konulan hepatosellüler karsinom

Muhammed KIZILGÜL (**), Elif YORULMAZ (*), Serhat ÖZÇELİK (**), İlyas TUNCER (*),
Tunahan AYZAZ (***), Ebru ZEMHERİ (****)

SUMMARY

Hepatocellular carcinoma revealed by iliac bone metastasis: Case report

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumor in liver and it is one of the most common cancers worldwide. The most important risk factors for HCC are cirrhosis, viral hepatitis, alcohol abuse and metabolic liver disease. HCC presents with hepatic involvement in majority and as metastatic disease in minority of patients. HCC commonly makes metastases to lungs, lymph nodes, adrenal gland, whereas bone involvement is rare.

Bone metastases of HCC, usually do not give symptom unless any pathological fracture happens or before they reach great dimensions. We present a case of HCC confirmed by the biopsy from the iliac bone which is a rare metastatic region of HCC.

Key words: Hepatocellular carcinoma, cirrhosis, bone metastasis

Anahtar kelimeler: Hepatosellüler karsinoma, siroz, kemik metastazı

Hepatosellüler karsinoma (HSK) karaciğerin en yaygın primer malign tümörüdür ve tüm dünyada en sık görülen kanserlerden biridir. HSK'un en önemli risk faktörleri siroz, viral hepatitler, alkol kullanımı ve metabolik karaciğer hastalıklarıdır. HSK olguların çoğunda hepatik tutulum ile kendini gösterirken, vakaların çok azında metastatik hastalık izlenir. HSK en çok akciğer, lenf nodu, adrenal glanda metastaz yaparken, kemik tutulumu nadirdir. HSK'nın kemik metastazları genellikle büyük

boyutlara ulaşmadan veya patolojik fraktür oluşmadan semptom vermezler. Bu yazıda nadir metastaz bölgesi olan iliak kemikten yapılan biyopsi ile tanı konulan HSK'lı bir olgu sunulmuştur.

HSK karaciğerin hepatosellüler orjinli malign tümörüdür. Kanserler arasında 5. sırada ve kansere bağlı ölümlerin nedenleri içinde 3. sırada yer almaktadır (1,2). Tüm dünyada belirtilen yıllık insidansı 5.5-14.9/100.000 olarak bildirilmiştir. Ancak son yıllarda özellikle Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde sıklığının arttığı bildirilmektedir (3). HSK tipik olarak normal yapısı değişmiş karaciğer parankiminden gelişir. Batı ülkelerindeki HSK'ların çoğu HCV veya HBV'ne bağlı iken, Asya ve Afrika'da siroz ve hepatit zemini olmaksızın da yüksek oranda HSK görülmektedir (4). HSK'lı hastaların çoğuna geç dönemde tanı konabilmektedir. Genellikle ilk başvuru anında kronik karaciğer hastalığına ait belirti ve bulgular vardır. Bunların başlıcaları halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı ve sarılıktır (1). HSK'lı hastaların otopsilerinde ekstrahepatik metastaz oranı % 40 ile % 57 arasında bildirilmiştir (5). Ekstrahepatik metastaz oranı sirozu olmayanlarda (yaklaşık % 70) sirozu olanlara (yaklaşık % 30) göre daha sık görülmektedir. En yaygın metastaz bölgeleri akciğerler (bazı popülasyonlarda % 50 ye kadar) ve bölgesel lenf nodlarıdır. Adrenal bezlerde de sıklıkla metastaza rastlanmaktadır (6).

Geliş tarihi: 30.10.2009

Kabul tarihi: 13.11.2009

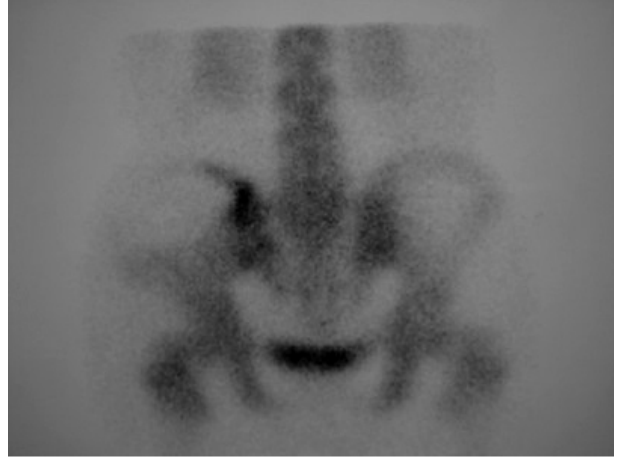
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği*; Dahiliye Kliniği**; Radyoloji Kliniği***; Patoloji Kliniği****

OLGU SUNUMU

İki ay önce alkole bağlı karaciğer sirozu tanısı alan 51 yaşında erkek hasta 5 gündür karın ağrısı, karında şişkinlik, bacaklarda ağrı ve yürümede zorluk şikayetleri ile hastanemiz acil polikliniğine başvurdu. Dekompanse karaciğer sirozu ön tanısı ile servisimize yatırıldı. Özgeçmişinde 17 yaşında akciğer tüberkülozu geçirme öyküsü, 30 paket/yıl sigara ve 20 yıl günlük yaklaşık 100 gr alkol kullanımı öyküsü mevcuttu. Son 2 ayda 10 kg kaybı vardı. Fizik muayenesinde genel görünüm soluk ve kaşektikti. Temporal bölgede erime, parmaklarda çomaklaşma, ellerde tenar ve hipotenar atrofi, palmar eritem ve göğüs kafesi cildinde çok sayıda spider anjioması vardı. Batın distandü görünümde idi. Göbek çukurluğu ve yan sulcuslar silinmişti. Umblicus ksifoid arası mesafe uzamıştı. Batın palpasyonunda göbek altında açıklığı yukarı bakan ve pozisyonla yer değiştiren matite mevcuttu. Karaciğer alt kenarı kot kenarını 2 cm, dalak 5 cm geçmekteydi. Sol iliak kemikte sınırları net seçilemeyen, sert kıvamda ağrılı kütle lezyon tespit edildi. Labaratuvar incelenmesinde hemogloblin: 8.3 gr/dl, Hct: % 25.7, MCV: 96.7 μm^3 , PLT: 130.000 mm^3 , sedimentasyon: 25 mm/saat, ALT: 30 IU/L, AST: 78 IU/L, Total protein: 6.2 gr/dl, albumin: 2.7 gr/dl, globulin: 3.5 gr/dl, ALP: 192 IU/L, GGT: 120 IU/L, LDH: 28 IU/L, protrombin zamanı: 14,5 sn, INR: 1.28 olarak saptandı. Parasentez



Resim 1. Alt batin kontrastlı MRG de sol iliak kemikte santralinde nekrotik alanlar izlenen ve heterojen tarzda kontrastlanan solid-nekrotik kitle izlenmektedir.

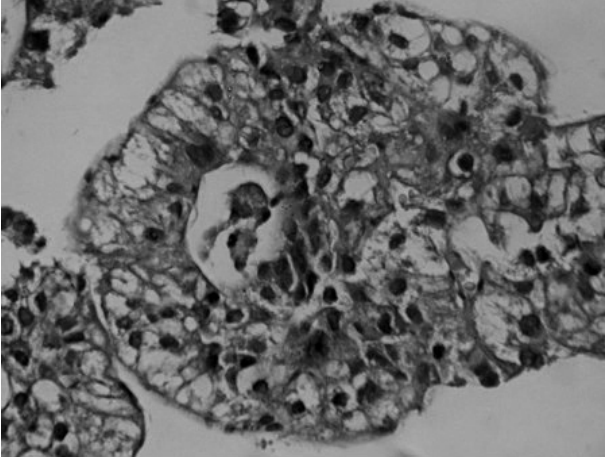


Resim 2. Kemik sintigrafisinde sol iliak kanatta osteolitik ve bilateral sakroiliak eklemlerde osteoblastik aktivite artışı izlenmektedir.

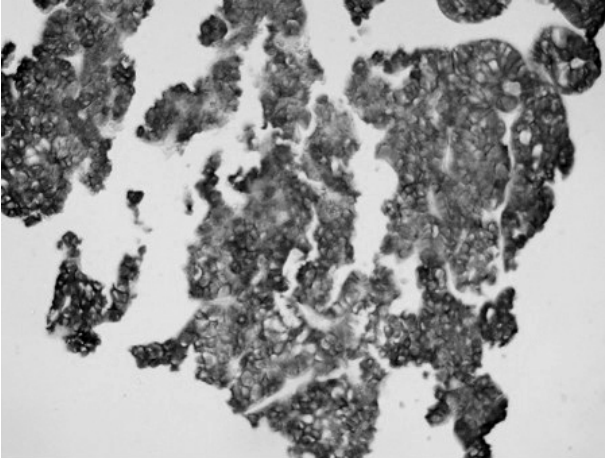


Resim 3. Direk grafide sol iliak kanatta 14x12 cm boyutlarında, düzensiz sınırlı kitle.

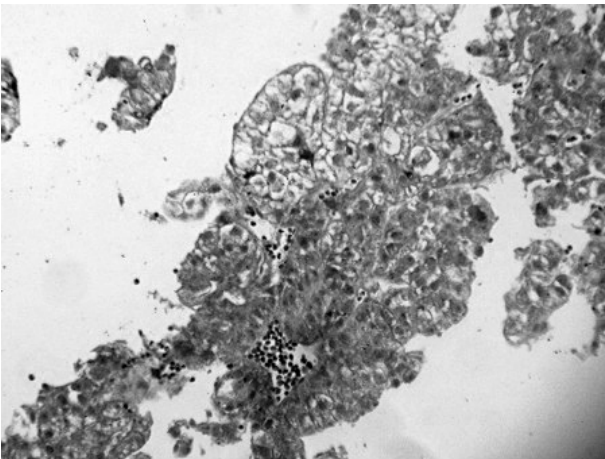
mayi portal hipertansif tipte asit özelliğinde idi. HbsAg, AntiHCV negatif olarak saptandı. Alfafetoprotein düzeyi 45.08 ng/ml olarak ölçüldü. Seruloplazmin, idrarda bakır, ferritin, alfa1 antitripsin düzeyi ve otoimmün hepatit markırları normal olarak saptandı. Özefagogastroduodenoskopide grade 2 özefagus varisleri ve portal gastropati görüldü. Abdominal ultrasonografide karaciğer sağ



Resim 4. Hiperkromatik nükleuslu, nükleolleri belirgin, yer yer berrak, yer yer granüler sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu tubul, trabekül yapıların oluşan hepatoselüler karsinom alanı.



Resim 5. Hepatoselüler karsinomda CEA ile immünreaktivite.



Resim 6. Hepatoselüler karsinomda α fetoprotein immünreaktivitesi.

lob anteriorde 32x27 mm boyutlu düzgün sınırlı karaciğer parankimine göre daha ekojen mass lezyon görüldü. Portal doppler ultrasonografi incelemesi hepatic venlerde trifazik akım paterni kaybolmuş ve vena porta çapı 14 mm artmış olarak rapor edildi. Ayrıca karaciğer sağ lob inferior kapsül komşuluğunda 5. segment üzerinde 43x41x47 mm boyutlarında heterojen iç yapıda kütesel lezyon izlendi. Splenik ven tortuöz ve dilate olarak görüldü. Batın magnetik rezonans incelemesinde karaciğer sağ lob inferiorde segment 5’de yaklaşık 4 cm çaplı solid kütle lezyon görüldü. Sol iliak kanat ve lateral kas planlarında 15x10x12 cm boyutlu heterojen, infiltratif, nispeten düzgün sınırlı kütle ve sol kaput femoris posteriorde heterojen kontrast tutulumu izlendi (Resim 1). Tüm vücut kemik sintigrafi incelemesinde sol iliak kanatta osteolitik alan ve bilateral sakroiliak eklemlerde (solda daha belirgin olmak üzere) osteoblastik aktivite artışı görüldü (Resim 2). Hastanın direkt pelvis grafisinde sol iliak kanatta 14x12 cm boyutlarında, litik, düzensiz konturlu, kemik trabeküllerinde parçalanmaya neden olan lezyon görüldü (Resim 3). Girişimsel radyoloji bölümünde sol iliak kanattan alınan dokunun histopatolojik incelemesinde dokunun tamamının tümörden oluştuğu görüldü. Tümör hiperkromatik nükleuslu, nükleolleri belirgin, yer yer berrak ve granüler sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu tubul ve trabekül yapılarından oluşmaktaydı (Resim 4). İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücreleri CEA ile kuvvetli yaygın pozitif (Resim 5), alfa-fetoprotein ile yaygın pozitivite (Resim 6) göstermekteydi. Bu bulgularla olguya hepatoselüler karsinom metastazı tanısı konuldu.

TARTIŞMA

HSK primer karaciğer tümörlerinin % 90’ nını oluşturan agresif ve hızlı ilerleyen bir tümördür (7,8). HSK sıklığı yaşla birlikte artmakta ve erkeklerde ülkelere göre değişen oranlarda 2 ile 4 kat daha sık görülmektedir (9). Erkek cinsiyette daha sık görülmesi genetik ve hormonal yapı, viral enfeksiyon, alkol ve sigaranın daha yüksek prevalansta olmasına bağlı olabilir. HSK’lı hastaların

% 80'inde siroz mevcut olup insidansı sirozun altta yatan nedenine, karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesine ve Child evresine göre değişir (10). Hepatit B enfeksiyonu HSK oluşumunda en önemli risk faktörüdür. Kronik HBV enfeksiyonu taşıyıcılarında HSK gelişme riski 100 kattan fazladır. Sirotik olmayan HBV taşıyıcılarında yıllık insidans % 0.4 olarak bildirilmiştir (11). Sirotik HBV taşıyıcılarında ise yıllık HBV insidansı % 2-6.6 arasında bildirilmiştir (12). Enfeksiyonun süresi de HSK gelişmesinde çok önemlidir; özellikle gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon doğumda alınmakta ve bu hastalar çoğunlukla 40 yaş civarında HSK tanısını almaktadırlar. Gelişmiş ülkelerde ise HSK sıklıkla HCV enfeksiyonu veya aşırı alkol (>50-70 gr/gün) alımı ile gelişen sirotik karaciğer zemininde gelişmektedir (13,14). HCV enfeksiyonu için de HSK gelişme olasılığı zamanla direkt olarak ilişkilidir. Özellikle 20-30 yıllık zaman içinde HSK gelişme olasılığı belirgin olarak artar (3). Özellikle Batı Afrika ülkelerinde ve Güneydoğu Asya'da etyopatogenezde önemli bir etken de aflatoxin B'dir. Yapılan çalışmalarda aflatoxin B'e maruz kalınan alanlarda saptanan HSK olgularında p53 geninde nokta mutasyonu yüksek oranda bulunmuştur (15). Etyopatogenezde rol alan diğer etkenlerden demir, bakır ve karaciğer yağlanması özellikle hepatositlerde oksidatif strese bağlı oluşan genomik anomaliler sonucu HSK oluşumuna yol açtığı öne sürülmektedir (3). Bizim hastamız alkole bağlı dekompanse karaciğer sirozu ile takip edilen 51 yaşında erkek hasta idi.

HSK'lı hastalar siroz dekompensasyonu, lokal ve sistemik semptomlar, paraneoplastik ve metastaza bağlı semptomlar veya insidental olarak radyolojik tetkiklerde karaciğerde kütle saptanması ile prezente olabilir (16). HSK karaciğer vasküler yapılarını invaze etme eğilimindedir. Portal ven trombozu ve hepatik venlerin invazyonu sık bir bulgudur (17,18). Bu tanı esnasında uzak metastazların sık olmasını açıklamaktadır (7). HSK'lı 60 vakanın otopsilerinin incelendiği bir çalışmada en sık metastaz yerleri akciğerler (% 70), adrenal bezler (% 13) ve kemikler (% 13) olarak bildirilmiştir (17).

HSK'a bağlı kemik metastazları en sık vertebra, femur, humerus veya kostalarda görülmektedir. Son yıllarda çene, diş etleri, kafatası kemikleri gibi atipik lokalizasyonlar rapor edilmiştir (19). Literatürde HSK'nın başlangıç klinik bulgusu iskelet metastazı olan sporadik olgular bildirilmiştir (20,21). Maillefert ve ark.'nın yaptığı HSK tanısı olan 22 hastanın incelendiği çalışmada 11 hastada HSK'nın ilk belirtisi kemik metastazı olarak rapor edilmiştir (22). Bizim vakamızda bacaklarda ağrı ve yürümede zorluk şikayeti vardı. Direkt pelvis grafisinde sol iliak kanatta 3x2 cm boyutlarında kütle, batın MR görüntülemesinde sol iliak kanat ve lateral kas planlarında 15x10x12 cm boyutlu heterojen infiltratif nispeten düzgün konturlu kütle lezyonu ve sol kaput femoriste posteriorda heterojen kontrast tutulumu izlendi. Metastatik HSK'larda görülen kemik lezyonları hipervasküler, osteolitik ve ekspansildir. Hipervaskülarite kendiliğinden veya biyopsi sonrası kanama eğiliminin fazla olmasını açıklamaktadır (20,23,24). Bazı nadir vakalarda HSK'nın kemik iliğine yayılması sonucu osteoplastik aktivite görülebilmektedir (25). Bizim vakamızda kemik sintigrafisinde sol iliak kanatta osteolitik alan ve bilateral sakroiliak eklemlerde osteoplastik aktivite artışı görüldü.

Osteolitik, hipervasküler metastazlar teşhis edildiğinde ayırıcı tanıda hipernefroma, tiroid karsinomu ve özellikle karaciğer sirozu olanlarda daha ön planda HSK düşünülmelidir. Olgumuzda olduğu gibi HSK semptomatik uzak metastazla karşımıza çıkabilir. Kemiğin osteolitik metastatik lezyonlarında ayırıcı tanıda HSK'da düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999;19:271-285.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-56.
3. Özdoğan OC. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Tözün N, Şimşek H, Özkan H ve ark. (editörler). Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 1. baskı, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, Ankara 2007: 599-603.
4. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24.

5. **Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, et al.** Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 autopsy cases. *Cancer* 1990;66:2174.
6. **Kew MC.** Hepatic Tumors and Cysts. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th Ed., Saunders, Philadelphia, 2006: 2007-2033.
7. **Burdette W.** Hepatocellular carcinoma. In: Schiff L (ed). *Diseases of the liver*. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1975: 1051-1074.
8. **Linder GT, Crook JN, Cohn I.** Primary liver carcinoma. *Cancer* 1974;33:1624-1629.
9. **Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al.** Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:5-16.
10. **Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al.** Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:35-50.
11. **Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al.** Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-33.
12. **Fattovich G, Guistina G, Schalm SW, et al.** Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B: The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:77-82.
13. **Bruix J, Barrera JM, Calvet X, et al.** Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989;2:1004-06.
14. **Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al.** Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Eng J Med* 1993;328:1797-801.
15. **Bressac B, Kew M, Wands J, et al.** Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991;350:429-431.
16. **Ziyaettin Durakoğlu.** Karaciğerde kütle Lezyonlar. Danaloğlu A, Beşışık F (çeviri editörleri). *Mayo Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. 1. baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005: 327-334.
17. **Patton RB, Horn RC.** Primary liver carcinoma. Autopsy study of 60 cases. *Cancer* 1964;17:757-768.
18. **Okuda K, Jinnouchi S, Nagasaki Y, et al.** Angiographic demonstration of growth of hepatocellular carcinoma in the hepatic vein and inferior vena cava. *Radiology* 1977;124:33-36.
19. **Fontana T, Siciliano M, Franceschelli A, et al.** An atypical bone metastases of hepatocellular carcinoma: case report and review of the literature. *Clin Ter* 2004;155:447-51.
20. **Muldoon CJ.** A hepatocarcinoma with osseous metastases. *J Laryngol Otol* 1974;88:891-92.
21. **Cottin S, Caumon JP, Gibon M, et al.** Metastases osseuses revealatrices d'hepatome. 13 cas. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1981;48:347-355.
22. **Maillefert JF, Tebib J, Aho S, et al.** Bone metastases of hepatocellular carcinoma. Apropos of 22 cases. *Rev Rheum Ed Fr.* 1993;60:907-12.
23. **Chakravorty RC, Makoui C.** Symptomatic bony metastases from occult primary liver cancer. *Am J Dig Dis* 1977;22:471-73.
24. **Vigneul JC, Nouel O, Klap P, et al.** Metastatic hepatocellular carcinoma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1982;40:745-49.
25. **Castleman B.** Case records of Massachusetts General Hospital; weekly clinico-pathological exercises case 45-1968. *N Eng J Med* 1968;279:1046-1052.