Karaciğer İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçları ve Hepatosellüler Karsinomada Sitopatolojik Özellikler*

Dr. Ömer Yerci[1], Dr. Gülaydan Filiz[1], Dr. Sema Özuysal[1], Dr. Enver Dolar[2], Dr. Ediz Dalkılıç[3]

ÖZET

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1.1.1994-1.6.1996 tarihleri arasında ultrasonografi eşliğinde yapılan 114 karaciğer ince iğne aspirasyon biyopsi materyali değerlendirildi. Olguların 45'i (%39.4) benign, 69 (%60.6) malign idi. Malign lezyonların 24'ü (%34.8) hepatosellüler karsinoma (HCC) idi. Tanı her HCC olgusunda hücrelerin sitopatolojik karakterleri ve dizilim şekillerine göre yapıldı.

Anahtar kelimeler : Karaciğer, İnce İğne aspirasyon biyopsisi, Hepatosellüler karsinoma

SUMMARY

In this study 114 liver fine needle aspiration biopsy materials, performed with guidance of ultrasonography in the medical school of Uludağ University, faculty of medicine between the years of 1.1.1994-1.6.1996 were evaluated. 45 (39.4 %) of the cases were benign, while 69 (60.6 %) were malignant. Hepatocellular carcinoma comprised 24 (34.8 %) of the 69 malignant cases. Diagnosis were done according to the cytopathologic features and the lineage forms of the cells in each hepatocellular carcinoma cases.

Key Words : Liver, Fine needle aspiration biopsy, Hepatocellular carcinoma

GİRİŞ

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) karaciğerdeki kitlelerin tanımlanmasında çok sık kullanılan bir tanı yöntemidir. Özellikle primer ve metastatik kitlelerin ayrımında önemli bir fonksiyonu vardır[1-6].

Yapılan sitopatolojik çalışmalarda, primer ve metastatik karaciğer lezyonlarının tanınması, birbirinden ayrımında çok yüksek doğruluk oranları bildirilmekte ve İİAB'nin diğer tanı yöntemlerine göre yan etkilerinin az olduğu vurgulanmaktadır. İİAB'de sitolojik materyaller; havada kurutma veya solüsyonlarla tespit edilmelidir. Havada kurutma yapılmışsa May Grunwald Giemsa (MGG), Wright Giemsa, Diff Quick, Romanowsky's boyaması ile; solüsyonda tespit edilmişse Hematoksilen Eosin (H.E.), Papanicolau's (Pap) boyaları ile boyanmalıdır. Tespit ve boyama şekilleri otörden otöre değişmekle birlikte iyi bir yaymanın ince olması, temiz hazırlanması ve tespitinin iyi yapılması gerekmektedir. Özellikle solüsyonlu tespitlerde tespit solüsyonu olarak % 95'lik etanol, boya olarak ise H.E ve Pap tercih edilmelidir[1-7]. Ayrıca karaciğer İİAB materyalleri milipore filtrasyonu, sitosantrifüj ve hücre bloğu şeklinde de hazırlanabilir[3-6]. Materyaller görüntüleme yöntemi rehberliğinde alınmalı ve sitokimyasal ve immünositolojik boyamalar için de yeterli sayıda örnek içermelidir[1-7].

Çalışmamızda ultrasonografi (US) eşliğinde yapılan karaciğer İİAB sonuçları incelenmiş ve hepatosellüler karsinomaların (HCC) literatürlerde bildirilen sitopatolojik özellikleri yeniden gözden geçirilmiştir. Olgularımızın histopatoloji biyopsileri yeterli olmadığından histolojik karşılaştırma yapılmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 1.1.1994 - 1.6.1996 tarihleri arasında patoloji anabilim dalımıza gönderilen; karaciğerde soliter ya da multipl kitleleri bulunan ve İİAB uygulanan 114 hastaya ait materyal incelendi. İİAB'lerinin tamamı US eşliğinde 21 veya 22 G Chiba iğneleri ile alındı. Uygulamalar esnasında hasatalarda İİAB'ne bağlı komplikasyon gelişmedi. Materyaller havada kurutularak her olgu için ortalama 10 adet lam halinde gönderildi. Lamlar sitoloji laboratuarımızda MGG yöntemi ile boyandı. Değerlendirmeler ışı mikroskobu ile yapıldı.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 114 olgunun 69'unda (%60.6) malignite, 45'inde (%39.4) benign lezyon saptandı. 69 olgudan 24'ü (%34.8) HCC, 45'i (%65.2) ise metastatik malign tümör olarak rapor edildi.(Tablo 1)

HCC'li olguların 18'i (%66.6) erkek, 8'i (%33.4) kadın hasta idi. Hastalarda en düşük yaş 11, en yüksek yaş 82, ortalama yaş

1 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D.
2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği
3 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D

* XII. Ulusal Patoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Benign lezyonlar (45 olgu)	
Parankim hücreler	24
Kolestaz	8
Basit kist	1
Kist hidatid	3
Siroz	4
Hemanjioma	4
Apse	1
Malign lezyonlar (69 olgu)	
Hepatosellüler karsinoma	24
Adenokarsinoma	37
Küçük hücreli karsinoma	2
Büyük hücreli karsinoma	2
Skuamöz karsinoma	1
Non-Hodgkin lenfoma	1
Malign melanoma	1
Seminoma	1

Tablo 1 : Karaciğer ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları (114 olgu)

ise 57'dir. Metastatik tümörlerin 37'sini (%82.2) adenokarsinoma oluşturmuştur.

Çalışma esnasında tüm olgulara ait materyallerin mikroskobik bulguları yeniden değerlendirildi. HCC olarak rapor edilen olgularda literatürlerde bildirilen sitopatolojik hücresel kriterler, dizilim paternleri incelendi. (Resim-1-16) Sonuçlar tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

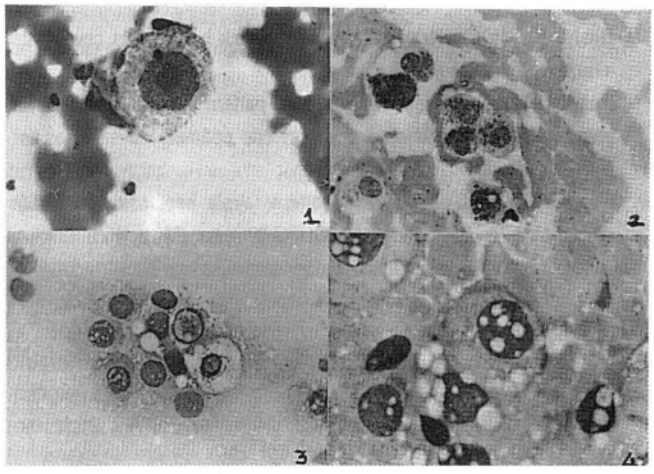
Karaciğer İİAB'leri son yıllarda karaciğerdeki kitlelerin tanımlanmasında rol oynayan konvansiyonel yöntemler arasına girmiştir. Görüntüleme yöntemlerinden (US, CT vb.) birinin eşliğinde soliter veya multipl kitlelere yapılan İİAB'leri malign ve benign lezyonların ayrılmasına yardımcı olduğu kadar HCC ile metastatik malign tümörlerin ayrımında da önemli rol oynar. Literatürde yöntem faydalı ve güvenilir olarak yorumlanmaktadır[3,6]. Menghini iğnesi ile yapılan perkütanöz karaciğer doku biyopsilerinde karaciğer malignensilerinin tanısı %50-70 oranında saptanırken morbidite %0.29 dur. US eşliğinde yapılan İİAB'lerinde ise komplikasyon ve morbidite gelişmez iken nonpalpabl kitlelerden de materyal alabilmek mümkün hale gelmiştir [9]. Bir çok yayında US eşliğinde İİAB ile karaciğer malignensilerinin tanımlanması %80-90 arasında olarak bildirilmektedir[10-12]. Prior ve ark.'nın karaciğerde kitlesi olan 36 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada sensitivite İİAB'de %85.7; doku biyopsisinde %82.1; spesivite her iki metod ile de %100 olarak bildirildi[13]. HCC'da sitopatolojik hücresel değişiklikler geniş ve detaylı bir şekilde ilk defa Ali tarafından tanımlandı[14]. Daha sonra birçok yayın ile bu özelliklere yenileri eklendi. Bugün HCC'nin sitopatolojik hücresel özellikleri ve dizilim paternleri tanımlanmış ve bu özellikler ile displazik değişiklikler, adenomları diğer malign tümörlerden (özellikle adenokarsinomalar) ayrımları yapılabilmektedir[1,6,8,14,24].

Küçük farklılıklar olmakla birlikte HCC'nin literatürde belirtilen en belirgin hücresel özellikleri şunlardır:

- Santral nukleuslu poligonal hücreler

SİTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER	OLGU	%
Sinüzoidal kapillerler ile ayrılmış malign hücreler	22	91.6
Santral nukleuslu poligonal hücreler	22	91.6
Sitoplazmada safra pigmenti	8	33.3
Hücelerde mikrovilli	5	20.8
Sitoplazmik vakuol	21	83.3
Sitoplazmik periferal vakuol	8	33.3
İntranükleer inklüzyon (tek ve büyük)	14	58.3
İntranükleer inklüzyon (multipl)	11	45.8
İyi sınırlı geniş ve granüler sitoplazma	19	79
Nükleol belirginliği	18	75
Multinükleasyon	12	50
Sitoplazmik hyalin birikimi	4	16.6
Çıplak nukleus	16	66.6
Nukleus/sitoplazma oranında artma	20	83.3
Trabeküler dizilim	16	66.6
Psödoglandüler dizilim	8	33.3
Dizilim göstermeyen anaplastik hücreler	4	16.6

Tablo 2 : HCC'lu olgularımızda sitopatolojik bulgular (24 olgu)

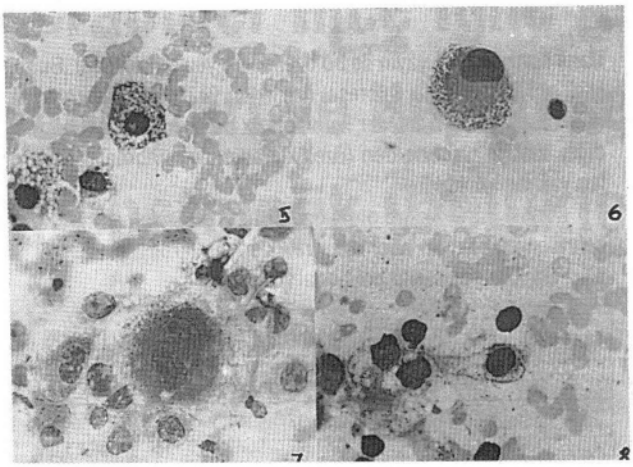


Resim 1 : Poligonal şekilli, santral nükleuslu, iri nükleollü hepatosit (MGG; 1000)

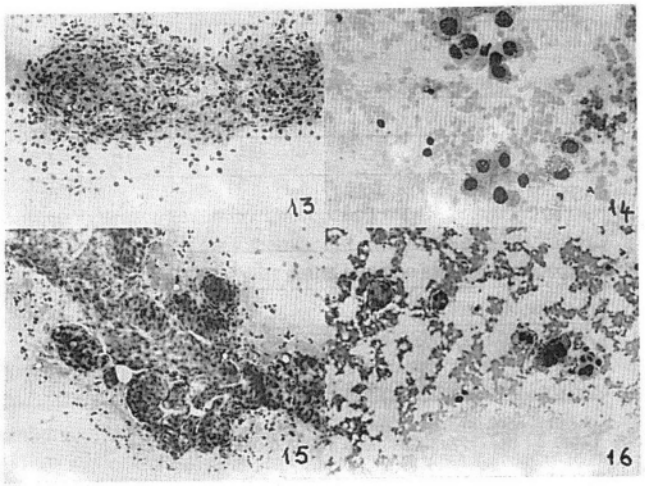
Resim 2 : HCC'de sitoplazmik safra pigmenti (MGG; 400)

Resim 3 : HCC'de tek intranükleer inklüzyon (MGG; 1000)

Resim 4 : HCC'de multipl intranükleer inklüzyon (MGG; 1000)

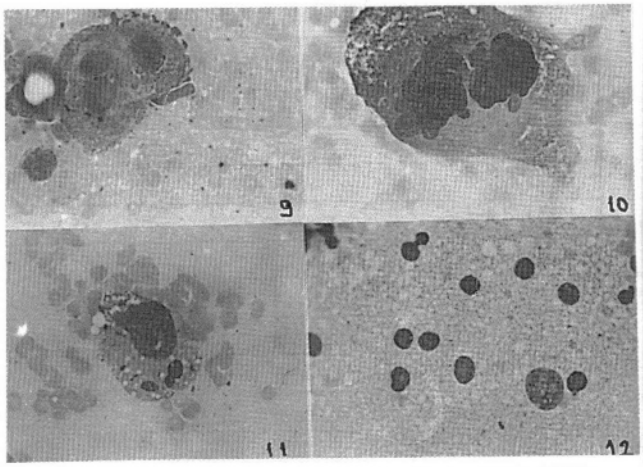


Resim 5 : HCC'de intrasitoplazmik vakuoller (MGG; 400)
Resim 6 :HCC'de sitoplazmada periferik vakuoller (MGG; 1000)
Resim 7 : HCC'de sitoplazmada periferik halo (MGG; 1000)
Resim 8 : HCC'de uzamış sitoplazma (MGG; 1000)



Resim 13 : HCC'de trabeküler pattern; atipik hepatositler çevresinde sinüzoidal hücreler (MGG; 400)
Resim 14 : HCC'de psödoglandüler pattern; atipik hepatositlerin yaptığı glandüler yapılanmalar ile çevrede polimorf nüveli lökositler (MGG; 400)
Resim 15 : HCC'de kompakt pattern; atipik hepatositlerin yaptığı sinüzoidal hücreleri içermeyen solit yapılanmalar (MGG; 400)
Resim 16 : HCC'de andiferasiye hücreler; nükleer ve şekil farklılıkları ile multinükleasyon gösteren atipik hepatositler (MGG; 400)

- Sinüzoidal kapillerler ile ayrılmış malign hücreler
- İyi sınırlı geniş ve granüler sitoplazma
- Büyük, tek yada multipl nükleol
- Tümör hücreleri ile çevrelenmiş endotelyal hücreler
- Küçük intrasitoplazmik vakuoller
- Büyük intrasitoplazmik vakuoller
- Sitoplazmik periferal vakuol



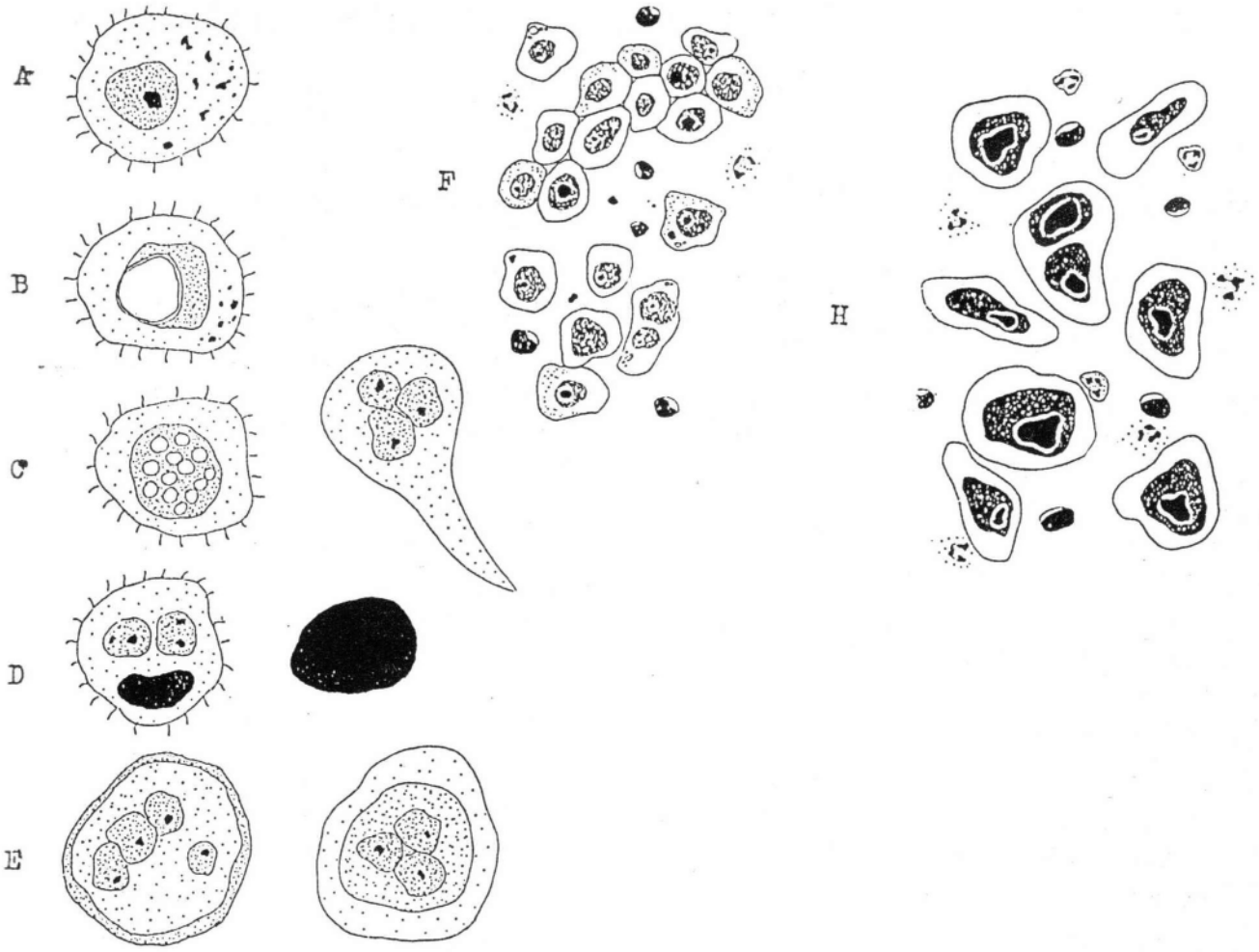
Resim 9 : HCC'de atipik hepatositlerdeki mikrovilluslar (MGG; 1000)
Resim 10 : HCC'de tümör hücrelerinde multinükleasyon ve nükleer konturlarda düzensizlik (MGG; 1000)
Resim 11 : HCC'de intrasitoplazmik hyalen cisimcikler (MGG; 1000)
Resim 12 : HCC'de atipik hepatositlere ait çıplak nüveler (MGG; 1000)

- Tek ya da multipl intranükleer sitoplazmik inklüzyonlar
- Eozinofilik ya da bazofilik intrasitoplazmik inklüzyonlar
- Multinüklee tümör dev hücreleri
- İntrasitoplazmik safra pigmenti
- Tümör hücrelerinde mikrovillus
- Nukleus/sitoplazma oranında artma
- Atipik görünümlü çıplak nukleuslar
- Nükleer ve/veya hücresel pleomorfizm
- Nükleer kromatinde kabalaşma
- Polimorf nüveli lökositlerin varlığı

Bottler ve arkadaşlarının 109 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada HCC'da santral yerleşimli nekleus içeren poligonal hücreler %94.3, sinüzoidal kapillerler ile ayrılmış malign hücreler %94.3, granüler iyi sınırlı ve geniş sitoplazma %91.4, büyük nukleol %85.7, intranükleer sitoplazmik inklüzyonlar % 71.4, PNL varlığı %68.6, küçük sitoplazmik vakuoller % 37, sitoplazmada safra pigmenti %34.3, sitoplazmada eozinofilik ve bazofilik inklüzyonlar %14.3 - %11.4 olarak saptanmış, santral yerleşimli nukleus içeren poligonal hücreler, sitoplazmada safra pigmenti ve sinüzoidal kapillerler ile ayrılma HCC'nin metastatik malign tümörlerlerden ayrılmasında major; diğerleri minör (sekonder) kriterler olarak yorumlanmıştır. Yayında major kriterlerin HCC'da görülme oranı %97 olarak bildirilmiştir[1].

Cohen ve ark.nın 82 olguda yaptıkları çalışma da ise HCC'nin nonneoplastik lezyonlarla karşılaştırılması yapılmı; artmış nukleus sitoplazma oranı (%71), çıplak atipik özellikler taşıyan hepatosit nukleusları (%73) ve trabeküler dizilim (%65) ile kohezyon kaybı HCC'nin ana özellikleri obrak tanımlardı[2].

HCC'nin histopatolojik dizilim şekilleri olan trabeküler, psödogladüler (asiner) ve kompakt paternleri İİAB materyalinde görmek mümkündür[5,8]. Bu dizilim ve hücresel özellikler ile HCC'nın sitolojik olarak iyi diferansiye, orta diferansiye, az



Şekil 1 : Hepatoselüler karsinomada hücresel özellikler ve dizilim paternleri A: Santral yerleşimli ve açık boyanan kromatine sahip nukleus, mikrovillus, safra pigmenti ile iri ve belirgin nukleol B: Büyük ve tek intranukleer vakuol, çok açık ve glikojenden zengin sitoplazma C: 1- Çok sayıda ve küçük intranukleer vakuol 2- Multinukleasyon, uzamış sitoplazmalı hücre D: Intraselüler ve ekstraselüler hyalin E: 1- Multinukleasyon ve sitoplazma periferinde kondansasyon artışı gösteren hücre 2- Sitoplazmada periferik vakuolizasyon gösteren multi nukleasyonlu hücre F: İyi diferansiye hepatosellüler karsinomada trabeküler dizilim G: İyi diferansiye hepatosellüler karsinomada psödoglandüler dizilim H : Andiferansiye hepatosellüler karsinomada dizilim özelliği göstermeyen atipik hepatositler

diferansiye ve andiferansiye şeklinde diferansiasyonu belirlenebilir[4]. Trabeküler dizilimde birkaç sıradan oluşan atipik hepatositler çevresinde sinüzoidal hücreler (periferal tip) ya da sinüzoidal hücreler etrafında tümör hücre kolonları (santral tip) vardır. Bu paternde lineer kolonlar 3-10 hücre kalınlığında ise iyi diferansiye, 10 hücreden fazla solid kordonlar şeklinde ise orta derecede diferansiye HCC olarak tanımlanır. Psödoglandüler dizilimde; tümör hücreleri rozet, tubulus ve gland benzeri yapılanmalar gösterir ve iyi diferansiye HCC olarak tanınır. Kompakt dizilimde ise yaymalarda sinüzoidal hücreler görülmez. Çoğunluğu atipik çıplak nüve içeren hepatositlerin oluşturduğu kompakt yapılanmalar vardır. Dizilim genellikle tümörün az diferansiye olduğunu gösterir. Andiferansiye tümörlerde; tömür hücrelerinde değişik derecelerde ve belirgin nükleer, şekil ve boyanma farklılıkları vardır. Hücresel kohezyon kaybı belirgindir ve trabeküler, psödoglandüler yapılanma ortadan kalkmıştır[4,5,8,16,17,18,22]. HCC'nin hücresel özellikleri ve sitolojik dizilim paternleri Atay tarafından şekil 1'deki gibi şematize edilmiştir[8].

Sonuç olarak HCC tüm organ karsinomlarının %2-3'ünü oluşturmasına rağmen karaciğer yerleşimli primer malignensilerin %85-90'ını oluşturur. Karaciğer aynı zamanda metastatik tümörlerin primer tümörlerden daha fazla görüldüğü bir organdır. Bu nedenle karaciğerde yer kaplayan lezyonların birbirinden ayırıcı tanısının yapılması gereklidir[24]. Karaciğer kitlelerinde US eşliğinde yapılan İİAB materyallerinde yayında tartışılan sitopatolojik bulgular ile kitlesel lezyonların çoğunda benign ve malign ayrımı ile primer ya da metastatik tümörlerin

KAYNAKLAR

1. Bottles K., Cohen M., Holly E.A., Chiu S., Abele J.S., Cello J.P., Lim R.C. et al. A Step-Wise Logistic regression Analysis of Hepatocellular Carcinoma. Cancer 1988; 62: 558-563.
2. Cohen M.B., Haber M.M., Holly E.A., Ahn D.K., Bottles K., Stoloff A.C., Cytologic Criteria to distinguish Hepatocellular Carcinoma from Noneoplastic Liver Am J Clin Pathol 1991; 95: 125-130.
3. Tao Liang-Che. Oral Cantraceptive - Associated Liver Cell Adenoma and Hepatocellular Carcinoma. Cancer 1991; 68: 341-347.
4. Noguchi S., Yamamoto R., Tatsuta M., Kasugai H., Okuda S., Wada A., et al. Cell Features and Patterns in Fine-Needle Aspirates of Hepatocellular Carcinoma. Cancer 1986; 58: 321-328.
5. Kung I.T.M., Chan S., Fung K., Fine-Needle Aspiration in Hepatocellular Carcinoma. Cancer 1991; 67: 673-680.
6. Axe S.R., Erozan Y.S., Ermatinger S.V. Fine Needle Aspiration of the Liver. Am J Clin Pathol 1986; 86: 281-285.
7. Chan J.K.C., Kung I.T.M., Rehydration of Air-Dried Smears with Normal Saline. Am J Clin Pathol 1988; 89: 30-34.
8. Atay Z., Topalidis T. Cytodiagnostik der serösen Höhlen, Hannover, Berlin, Prag, Riga, Wie, Zagreb: A&T 1994; 182-185.
9. Tatsuda M., Yamamoto R., Kasugai H., Okanı Y., Noguchi S., Okuda S., et all. Cytohistologic Diagnosis of Neoplasm of the Liver by Ultrasonically Guided Fine-Needle Aspiration biopsy. Cancer 1984; S4: 1682-1686.
10. Whitlatch S., Nunez C., Pitlik D.A., Fine Needle Aspiration biopsy of the Liver. Acta Cytologica 1984; 28:719-725.
11. Fornari F., Civardi G. Cavanna L., Rossi S., Buscarini E., Di Stasi M., et all. Ultrasonically Gudide Fine-Needle Aspiration biopsy: A Highly Diagnostic Procedure for Hepatic Tumors. The American Journal of Gastroenterelogy 1990; 85: 1009-1013.
12. Bell D.A., Carr C.P., Szyfelbein W.M. Fine Needle Aspiration Cytology of Focal Liver lesions. Acta Cytologica 1986; 30: 397-402.
13. Prior C., Kathrein Hermann, Mikuz G., Judmaier G., Differential Diagnosis of Malignant Intrahepatic Tumors by Ultrasonically Guided Fine Needle Aspiration Biopsy and by Laparoscopic/Intraopetarive Biopsy. Acta Cytologica 1988; 32: 892-895.
14. Ali M.A. Akhtar M., Mattingly R.C. Morphologic Spectrum of Hepatocellular Carcinoma in Fine Needle Aspiration Biopsies. Acta Cytologica 1986; 30: 294-302.
15. Mathew T., Affandi M.Z. Fine Needle Aspiration Biopsy of a Hepatic Mass. Acta Cytologica 1989; 33: 861-864.
16. Greene C., Suen K.C. Some Cytologic Features of Hepatocellular Carcinoma as Seen in Fine Needle Aspirates. Acta Cytologica 1984; 28: 713-718.
17. Sole M., Celvat X., Cuberes T., Maderuelo F., Bruix J., Bru C., et all. Value and Limitations of Cytologic Criteria for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma by Fine Needle Aspiration Biopsy. Acta Cytologica 1993; 37: 309-316.
18. Wee A., Nilsson B., Chan-Wilde, Yap I. Fine Needle aspiration biopsy of Hepatocellular Carcinoma. Acta Cytologica 1991; 35: 661-670.
19. Bognel C., Rougier P., Leclere J., Duvillard P., Charpentier P., Prade M. Fine Needle Aspiration of the Liver and Pancreas with Ultrasound Guidance. Acta Cytologica 1988; 32: 22-26.
20. Pinto M.M., Avilla N.A., Heller C.I., Criscuolo E.M. Fine Needle Aspiration of the Liver. Acta Cytologica 1988; 32: 15-21.
21. Pedio G., Landolt U., Zöbeli L., Gut D. Fine Needle Aspiration of the liver. Acta Cytologica 1988; 32: 437-442.
22. Tao L.C., Ho C.S. McLoughlin J., Evans W.K., Donat E.E. Cytologic Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma by Fine-Needle Aspiration Biopsy. Cancer 1984; 53: 547-552.
23. Ducatman S.B. Fine Needle Aspiration of the Liver and Pancreas. In Atkison, Editor Atlas of Diagnostic Cytopatology. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney Tokyo, W.B. Saunders Company 1992; 337-335.
24. Saul H.S., Masses of the Liver. In : Sternberg S.S., Editor. Diagnostic Surgical Pathology. New York. Rawen Press 1994; 1534-1542.