

## Karaciğerin primer ve metastatik karsinomlarının ayırımında pCEA, mCEA, AFP ve CK19' un tanısal değeri

*The diagnostic value of pCEA, mCEA, AFP and CK19 in differentiating primary and metastatic carcinoma of liver*

Hesna Müzeyyen Astarci<sup>1</sup>, Gülzade Özyalvaçlı<sup>1</sup>, Ayşe Sertçelik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

### Özet

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Hepatosellüler karsinom (HCC) hepatositlerden köken alan ya da hepatosellüler diferansiyasyon gösteren, primer karaciğer tümörlerinin %80-85'ini oluşturan malign tümördür. Karaciğerin primer ve metastatik malign tümörlerinin ayırıcı tanısında özellikle tru-cut biopsilerde tanısal güçlük karşılımlmaktadır. Karaciğer, metastatik karsinomların en fazla izlendiği organ olması nedeni ile bu ayırımın kesin bir şekilde yapılması önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde histopatolojik olarak tanı almış primer HCC, kolanjiyosellüler karsinom (KCC) ve metastatik adenokarsinomlarda immunohistokimyasal yöntemle sitokeratin 19 (CK19), Alfa-fetoprotein (AFP), monoklonal karsinoembriyonik antijen (mCEA) ve poliklonal karsinoembriyonik antijen (pCEA)'nin boyanma profilleri araştırılmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** 39 HCC, 33 metastatik adenokarsinom ve 3 KCC'ya ait olmak üzere toplam 75 olgunun 15 mm'den büyük iğne biyopsileri ve wedge rezeksiyon materyalleri çalışmaya dahil edildi. Olgulara immunohistokimyasal olarak pCEA, mCEA, AFP ve CK19 uygulandı.

**BULGULAR:** 39 HCC olgusunun yaş ortalaması 49,5(15-75) tespit edilmiş olup, erkek/kadın oranı 3,8: 1 dir. HCC olgularının 6'sı grade I (%15.2), 22'si grade II (%56.4), 9'u grade III (%23), 2'si grade IV (%5.4) idi. Üç KCC olgumuzda yaş ortalaması 44 olup, 3'ü de erkektir. Üç olguda da AFP'nin negatif olması dikkat çekicidir. 33 metastatik karaciğer tümörünün kadın/erkek oranı 1: 1dir. Yaş ortalaması 54.2 (37-74) idir. CK19, 23(%60.6) olguda pozitif olarak bulunmuştur. Pankreas ve safra kesesi kaynaklı metastatik tümörlerin hepsinde yaygın pozitiflik saptanmıştır.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** CK19, HCC ve KCC ayırıcı tanısında önemli bir belirleyiciyen metastatik adenokarsinom ve KCC ayırımında yardımcı değildir. pCEA'nın HCC'lerde kanaliküler tipte boyanması HCC'ye özgü bir boyanma olarak metastatik adenokarsinomlardan ayırımında önemlidir. mCEA ise metastatik adenokarsinomlarda kuvvetli intrasitoplazmik ekspresyon gösterdiğinden HCC ve metastaz ayırımında yardımcı bir markerdir. AFP ekspresyonunun spesifite ve sensitivitesi düşük olduğundan metastaz ve HCC ayırıcı tanısında çok faydalı değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatosellüler Karsinom, İmmunohistokimya, Kolanjiyosellüler Karsinom, metastatik

### Abstract

**INTRODUCTION:** Hepatocellular carcinoma (HCC) represent tumors that originate from hepatocytes or show hepatocellular differentiation, constituting 80-85% of primary malignant tumors of liver. Metastatic carcinomas are mostly seen in liver, as well. However, differential diagnosis of primary and metastatic tumors can be difficult especially while evaluating tru-cut biopsies. In this study, we evaluated immunohistochemical expression profiles of CK19, AFP, mCEA and pCEA in patients with HCC, cholangiocellular carcinoma (CCC) and metastatic adenocarcinoma diagnosed based on histopathological, clinical and radiological findings.

**METHODS:** A total of 75 cases (39 HCC, 3 CCC and 33 metastatic adenocarcinoma) were included. Immunohistochemical staining (pCEA, mCEA, AFP and CK19) were performed on needle biopsy samples larger than 15 mm and wedge resection materials.

**RESULTS:** Mean age of HCC patients was 49, 5 (range 15-75) and male/female ratio was 3.8: 1. Six (15.2%) cases of HCC were classified as grade I, 22 (56.4%) as grade II, 9 (23%) as grade III and 2 (5.4%) as grade IV. CCC patients were male and mean age was 44. AFP was negative in 3 CCC cases. Of 33 cases with metastatic adenocarcinoma, male / female ratio was 1: 1. And mean age was 54.2 (range 37-74). CK19 was stained positive in 23 cases. Tumors originating from pancreas and gallbladder showed diffuse positivity.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** CK19 was found to be an important marker in differentiating HCC and CCC. However, it cannot be used in differential diagnosis of CCC and metastatic adenocarcinoma. Canalicular staining of pCEA in HCC is useful in differentiating HCC and metastatic adenocarcinomas. On the contrary, mCEA is strongly expressed in metastatic adenocarcinomas, suggesting it also could be a useful marker in differentiating HCC and metastatic adenocarcinomas. Due to low sensitivity and specificity of AFP expression, it cannot be used as a reliable marker in differential diagnosis of HCC and metastatic tumors.

**Keywords:** Hepatocellular Carcinoma, Immunohistochemistry, Cholangiocellular Carcinoma, metastatic

### GİRİŞ



Hepatosellüler karsinom (HCC) hepatositlerden köken alan ya da hepatosellüler diferansiyasyon gösteren, primer karaciğer tümörlerinin %80-85'ini oluşturan malign tümördür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2015'e göre HCC; trabeküler, psödoglandüler (asiner) ve kompakt patern şeklinde arşitektürel yapılanma gösterebilir. Özellikle asiner yapılanma gösterdiğinde tümörü kolanjiyosellüler karsinom (KCC) ve metastatik karsinomdan ayırt etmek güçtür. Bu durumda immunohistokimya ile değerlendirme kaçınılmaz olur (1).

Hepatositler CK8 ve CK18 ile pozitiflik gösterirken, safra duktus hücreleri CK 7, 8, 18, 19 ile reaksiyon vermektedir (1, 2). CK19 ekspresyonu KCC için karakteristik olmakla birlikte HCC'lerin özellikle biliyer transformasyon gösteren tipleri de CK19 pozitifliği gösterebilirler (1-7). CK19'un hepatosellüler karsinomdaki ekspresyonunun önemini araştıran 70 olguluk güncel bir çalışmaya göre CK19 eksprese eden HCC olgularının etmeyenlere göre daha kötü prognoz gösterdiği düşünülmektedir (2, 8).

Karaciğer metastatik karsinomların da en fazla izlendiği organ olması ve tru-cut biopsilerin yaygın olarak kullanılması nedeni ile ayırıcı tanıda immunhistokimya önem kazanmaktadır. Hepatosellüler karsinomlar için arginase 1 (ARG1) ve HepPar 1spesifitesi ve sensitivitesi yüksek belirteçlerdir (9). Ancak günlük pratikte primer karaciğer karsinomları ve metastatik karsinomların ayırıcı tanısında ilk basamak ve ücret etkin immunhistokimya paneli için CK19, AFP, mCEA ve pCEA belirteçlerini çalışmayı uygun gördük.

Bu çalışmada, immunohistokimyasal olarak CK19, AFP, mCEA ve pCEA'nın klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde histopatolojik olarak tanısı konmuş olgulardaki (primer HCC, KCC ve metastatik adenokarsinom) boyanma profilleri araştırılmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 39 hepatosellüler karsinom, primer odakları saptanarak tedavi almış 27 olgu ile primer odakları saptanamayan ancak belirgin adenoid diferansiyasyon gösteren 6 olgu olmak üzere toplam 33 metastatik adenokarsinom ve 3 kolanjiyosellüler karsinoma ait olmak üzere

toplam 75 olgunun 15 mm'den büyük iğne biyopsileri ve wedge rezeksiyon materyalleri çalışmaya dahil edildi (Tablo 1).

Olgulara immünhistokimyasal streptavidin-biotin-peroksidaz (ABC) tekniği ile poliklonal

**Tablo1:** Metastatik karsinomların organlara göre dağılımı

Organ	Olgu=n	%
Kolon	13	40
Mide	7	16.7
Pankreas	4	9.6
Safra kesesi	2	4.8
Böbrek	1	2.3
Primeri saptanamayan	6	14.2
<b>Toplam</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

karsinoembriyonik antijen (pCEA), monoklonal karsinoembriyonik antijen (mCEA), Alfa-fetoprotein (AFP), sitokeratin 19 (CK19) antikoları uygulandı. Formalinde tespit edilmiş, parafin bloklardan elde edilen 4 µm kalınlığında kesitler deparafinize edildi, ksilen ve absolu alkol solüsyonlarında dehidrate edilerek endojen peroksidaz aktivitesinin baskılanması için 0.3% hidrojen peroksit ile 20 dak. inkübe edildi. Antijen retrieval için kesitler mikrodalga fırında sitrat tamponda (pH6.0) 2x5 dak. muamele edildi. Daha sonra kesitlere kullanıma hazır aşırı hassas; monoklonal CEA (Mouse, TF3H8-1, Biogenex), poliklonal CEA (Rabbit, polyclonal, Biogenex), CK19 (Mouse, RCK 108, Biogenex) ve AFP (Mouse, C3, Biogenex) uygulandı. Streptavidin-biotin-peroksidaz kit (Immunon-Maxitagsuniversal kit ) uygulandıktan sonra 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) kromojeni kullanıldı ve Mayer's hematoksilen ile boyandıktan sonra kapatma maddesi ile kapatıldı.

Tümörlü alanda tümör hücrelerinin %5' den az boyanması negatif; %6 ve üzeri ise pozitif olarak değerlendirildi. AFP ve CK19'un boyanma paterni intrasitoplazmik olarak değerlendirildi. pCEA ile tümör hücrelerinin intrasitoplazmik, kanaliküler veya membranöz boyanma paterni dikkate alınarak değerlendirildi. mCEA ile intrasitoplazmik ve luminal boyanma paterni değerlendirildi.

İstatistiksel analizler, IBM SPSS versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım

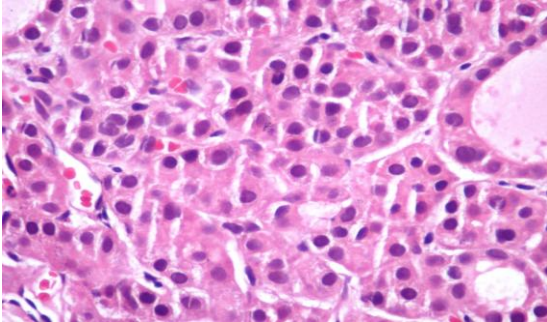


değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Yaş grupları arasında tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hepatosellüler karsinom, kolanjiyosellüler karsinom, primeri belli olan ve olmayan tümörler arasında immunhistokimyasal boyanma özellikleri açısından fark bulunup bulunmadığı Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi. P-değerinin 0.005'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

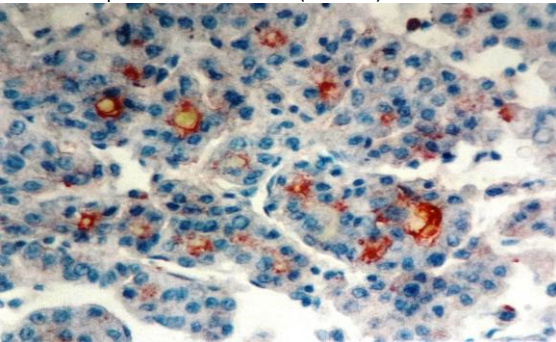
### BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 39 HCC olgusunun yaş ortalaması 49,5 (15-75) tespit edilmiş olup, 31'i erkek (%79.4), 8'i kadın (%20.6); erkek/kadın oranı 3.8:1 dir. HCC olgularının 6 tanesi grade I (%15.2), 22 tanesi grade II (%56.4), 9 tanesi grade III (%23), 2 tanesi grade IV (%5.4) idi.

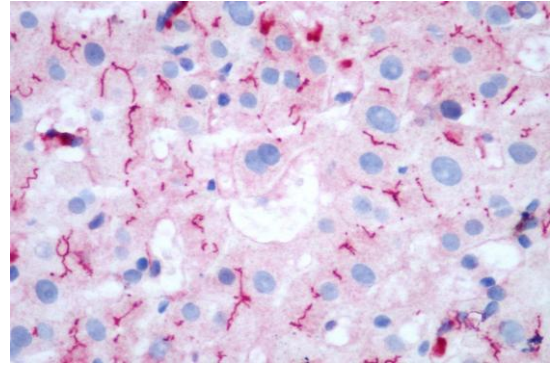
HCC olgularında mCEA boyanması gösteren 8 (20.5%) olgu histomorfolojik olarak trabeküler + glandüler özellikte olup (Resim 1), luminal (Resim 2) ve zayıf sitoplazmik boyanma göstermiştir. pCEA ile sitoplazmik ve safrakanaliküler boyanma paternine göre değerlendirildiğinde safrakanaliküler boyanma 16 (%41) (Resim 3), intrasitoplazmik boyanma 4 olguda (%10.2) saptanmıştır. AFP pozitifliği 15 olguda (%38.4) fokal odaklar halinde saptanmıştır (Resim 4). CK 19 ise 2 olguda (%5.1) saptanmıştır (Tablo 2).



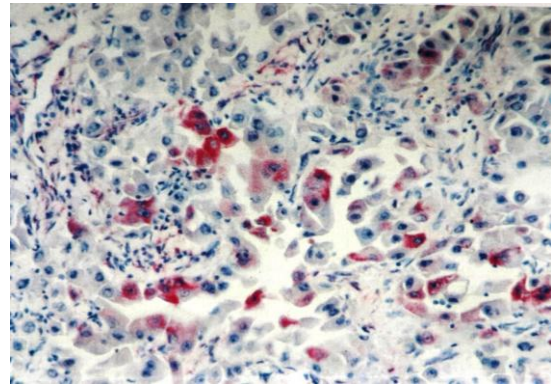
Resim 1: Hepatosellüler karsinom (HE x400)



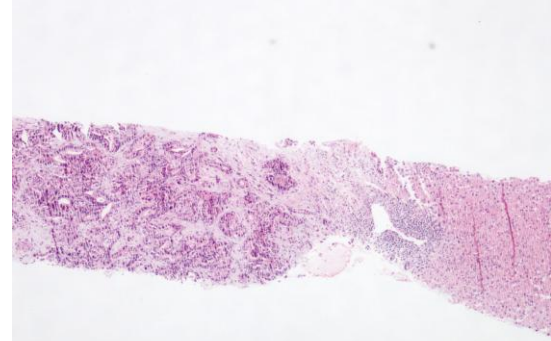
Resim 2: Hepatosellüler karsinomda paraluminal mCEA ekspresyonu (iHK x200)



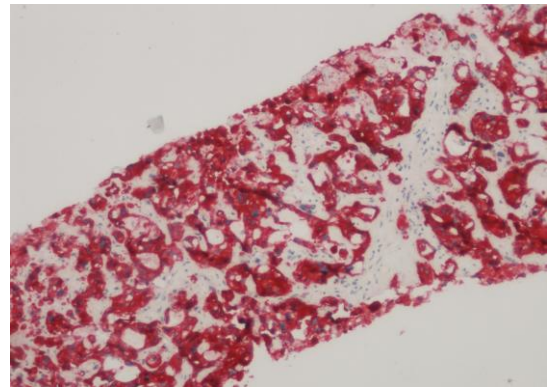
Resim 3: Hepatosellüler karsinomda pCEA ile safrakanaliküller boyanma paterni (iHK x400)



Resim 4: HCC da intrasitoplazmik AFP Pozitifliği (iHKX200)



Resim 5: Kolanjiyosellüler karsinomda desmoplastik stroma içinde farklı şekil ve görünümde küçük düzensiz adenoid gruplar (H&E X40)



Resim 6: Kolanjiyosellüler karsinomda diffüz şiddetli CK 19 Pozitifliği (iHK X100)

Üç KCC olgumuzda yaş ortalaması 44 olup, 3'ü de erkektir. KCC olgularının immunhistokimyasal özellikleri tablo 2'de yer



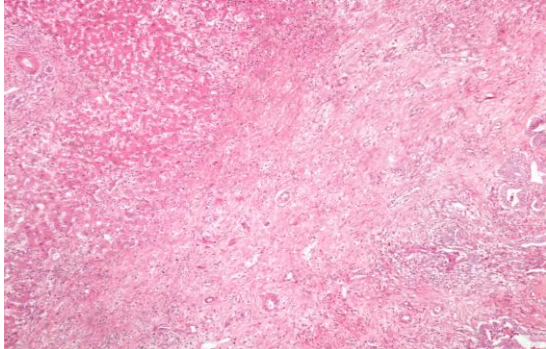
almaktadır (Resim 5-6). Üç olguda da AFP'nin negatif olması dikkat çekicidir (Tablo 2).

4 olgu (%11.1) ise sadece mCEA ile pozitif boyanma göstermiştir. Bu olgular kolon (2), mide (1), rektum (1) şeklinde dağılım

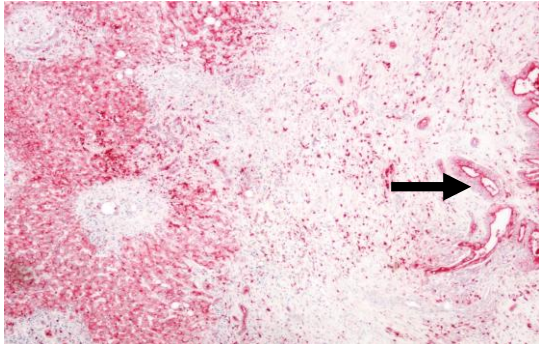
**Tablo 2:** HCC ve KCC olgularının İHK boyanma özellikleri

	AFP		CK19		mCEA		pCEA			
	n	%	n	%	n	%	intrasitoplazmik		safra kanalliküler	
							n	%	n	%
<b>HCC (39)</b>	15	38.4	2	5.1	8	20.5	4	10.2	16	41
<b>KCC (3)</b>	0	0	3	100	3	100	2	66.6	0	0

Çalışmamıza dahil edilen 33 metastatik karaciğer tümörünün 16'sı kadın (%48.4); 17'si erkektir (%51.6). Kadın erkek oranı 1:1 dir. Yaş ortalaması 54.2 (37-74) olarak saptanmıştır. Metastatik adenokarsinom olgularında mCEA, pCEA, AFP, CK19 ekspresyon özellikleri tablo 3 de yer almaktadır. Metastatik karaciğer adenokarsinomlarında CEA pozitifliği gösteren olguların genellikle monoklonal ve poliklonal birlikte eksprese ettikleri saptanmıştır. Ancak 5 olgu (%13.8) pCEA ile zayıf boyanma gösterirken, mCEA ile daha güçlü sitoplazmik ve luminal boyanma göstermiştir (Resim 7-8).

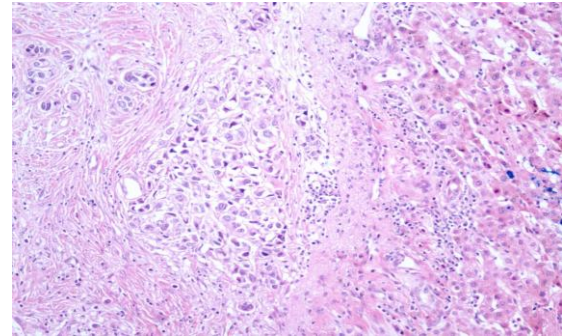


**Resim 7:** Karaciğere kolon adenokarsinom metastazı (H&E X40)

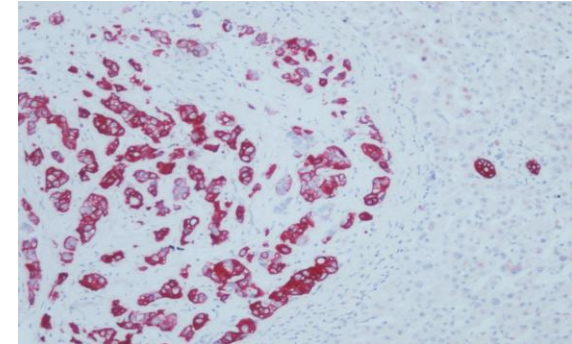


**Resim 8:** Karaciğere kolon adenokarsinom metastazında gland yapılarında ok ucunda paraluminal boyanma paterni (mCEA X40)

göstermiştir. mCEA %81,8, pCEA %66.6 olarak saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. AFP ekspresyonu ise 6 (%18.1) olguda fokal intrasitoplazmik boyanma şeklinde tespit edilmiştir. CK19, 23 (%60.6) olguda pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 3). Pankreas ve safra kesesi kaynaklı metastatik tümörlerin hepsinde diffüz yaygın pozitiflik saptanmıştır (Resim 9-10).



**Resim 9:** Karaciğere pankreas adenokarsinom metastazı (HE x200)



**Resim 10:** Karaciğere pankreas adenokarsinom metastazında tümör hücrelerinde CK19 ekspresyonu (IHK x100)

Çalışmamızda değerlendirilen hepatosellüler karsinom, kolanjiosellüler karsinom, primeri belli olan ve olmayan tümörler arasında immunhistokimyasal boyanma özellikleri ve demografik verilerin istatistiksel analizleri

ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4). P-değerinin 0.005'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 4)

güçlü pozitiflik saptanırken, 3 adet KCC'li olgumuzun hepsinde (%100) CK 19 ile kuvvetli ekspresyon mevcuttur. Her ne kadar KCC'li

	n	mCEA		pCEA		AFP		CK19	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Kolon</b>	13	10	76.9	7	53.8	3	23.1	8	61.5
<b>Mide</b>	7	6	85.7	5	71.4	-	-	6	85.7
<b>Pankreas</b>	4	4	100	4	100	2	50	4	100
<b>Safra kesesi</b>	2	2	100	2	100	-	-	2	100
<b>Renal hücreli karsinom</b>	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Primeri bilinmeyen</b>	6	5	88.8	3	50	1	16,6	-	-
<b>Toplam</b>	<b>33</b>	<b>27</b>	<b>81.8</b>	<b>22</b>	<b>66.6</b>	<b>6</b>	<b>18.1</b>	<b>20</b>	<b>60.6</b>

		HCC (N=39)	KCC (N=3)	P(+) (N=27)	P(-) (N=6)	P Value
<b>Yaş</b>		49±13.16	44	58±9.82	48.67±5.12	P=0.01
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	7 (%17.9)	0 (%)	15 (%55.6)	1 (%16.7)	P=0.005
	<b>Erkek</b>	32 (%82.1)	3 (%100)	12 (%44.4)	5 (%83.3)	
<b>mCEA</b>		8 (%20.5)	3 (%100)	24 (%88.9)	6 (%100)	p<0.001
<b>pCEA</b>		20 (%51.3)	2 (%66.7)	21 (%77.8)	5 (%83.3)	P=0.114
<b>pCEAs</b>		4 (%10.3)	2 (%66.7)	21 (%77.8)	5 (%83.3)	p<0.001
<b>pCEAk</b>		16 (%41.0)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	p<0.001
<b>AFP</b>		16 (%41)	0 (%)	6 (%22.2)	1 (%16.7)	P=0.191
<b>CK19</b>		4 (%10.3)	3 (%100)	20 (%74.1)	1 (%16.7)	p<0.001
<b>pCEAs:</b> sitoplazmik ; <b>pCEAk:</b> kanaliküler ; <b>P(+)</b> primeri bilinen; <b>P(-)</b> primeri bilinmeyen						

## TARTIŞMA

Karaciğer primer benign ve malign tümörleri içeren oldukça geniş bir neoplazi spektrumundan etkilenen bir organdır (3, 10, 11). Ancak kanlanması zengin olduğundan sekonder malignitelere de oldukça sık rastlanır (10, 12). Primer ve metastatik karaciğer malignitelerinin ayırıcı tanısında her ne kadar radyolojik incelemeler (bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)) ile yorum yapılabilir de biyopsi hala altın standart yöntemdir (1, 10, 12).

Lau ve arkadaşlarının HCC, KCC ve metastatik adenokarsinomların boyanma profillerini inceledikleri 107 olgudan oluşan çalışmalarında; 42 adet HCC olgusunun yalnızca 4 (%10)'ünde CK 19 pozitifken, KCC olgularının %44'ünde ekspresyon saptanmıştır (1, 2). Çalışmamızdaki 39 adet HCC'li olgunun yalnızca birinde CK19 ile fokal odaklar şeklinde

olgu sayımız az olsa da sonuçlarımız daha önce bu konuyla ilgili yapılmış diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekildedir. (1-8, 13, 14). CK19 ince ve kalın bağırsak epitelinde de eksprese edilmektedir ve endometrium, over, akciğer ve memedeki keratin profili ile KCC'lerinki aynıdır (15, 16). Çalışmamızda CK19 pozitifliği metastatik kolon adenokarsinomlarında %61,5, mide adenokarsinomlarında %85, pankreas ve safra kesesi adenokarsinomlarında %100 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza göre CK19, HCC ve KCC ayırıcı tanısında önemli bir belirteç iken metastatik adenokarsinom ve KCC ayırımında yardımcı değildir.

CEA gastrointestinal sistem, pankreas ve bilier sistem adenokarsinomlarında eksprese olan onkofetal bir proteindir (3, 4). pCEA'nın HCC'lerde kanaliküler paternde boyanması daha önce bu konuyla ilgili yapılmış çok sayıda çalışmada da gösterilmiştir (1-3, 5, 12, 15-18). Kanaliküler boyanma paterni pCEA'nın safra kanalikülündeki bilier glikoprotein ile çapraz



reaksiyon vermesi sonucunda ortaya çıkar ve bu patern HCC için oldukça spesiftir (1, 2, 6, 19). Bazen intrasitoplazmik ekspresyon da gösterebilir ancak yalnızca kanaliküler paternde boyanması HCC'yi metastatik karsinomdan ayıran önemli bir bulgudur (1, 2). Çalışmamızda HCC olgularının %10,2'si sitoplazmik zayıf boyanma gösterirken, %41'i kanaliküler boyanma göstermiştir. Metastatik adenokarsinomlarda ise kanaliküler boyanma hiçbir olguda izlenmezken, %66,6 oranında sitoplazmik ekspresyon mevcuttur. Hurliman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanaliküler boyanma %42,5 oranında izlenmiş olup bizim değerimize oldukça yakındır (6). Yine Karabork ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pCEA, HCC'li olguların %47,8'inde eksprese olup, bu boyanmanın %96,9'nun kanaliküler boyanmaya ait olduğunu göstermişlerdir (3, 4).

pCEA'nın aksine mCEA, HCC'lerde eksprese olmayan bir markerdir (1, 2, 5, 6, 12, 15, 17, 18, 20). Oysa KCC da dahil olmak üzere farklı organlardaki adenokarsinomlarda mCEA yüksek oranda eksprese olur (1, 2). Bizim çalışmamızda HCC olgularının hiçbirinde intrasitoplazmik mCEA ekspresyonu izlenmezken metastatik adenokarsinomlarda mCEA ile %81,1 oranında pozitiflik izlenmiştir. Lau ve arkadaşlarının HCC ve metastatik adenokarsinomların ayırıcı tanısı için 15 adet immünohistokimyasal belirteci kullandıkları çalışmada metastatik adenokarsinomlarda mCEA ile %62 oranında pozitiflik saptarken, HCC'lerin hiçbirinde ekspresyon izlememişlerdir (1, 2). Bizim sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer özellikte olup mCEA'nın HCC'leri metastatik adenokarsinomlardan ayırmada önemli bir belirteç olduğunu destekler niteliktedir (1, 2, 5, 6, 12, 15, 17, 19, 20). KCC'li olgularda metastatik adenokarsinomlardakine benzer mCEA boyanma paterni izlenmektedir (4, 17, 22). Bu nedenle mCEA'nın KCC ile metastatik adenokarsinom ayırımında fayda sağlamayacağı açıktır. Çalışmamızdaki 3 KCC olgusu da benzer şekilde mCEA ile güçlü intrasitoplazmik ekspresyon göstermiştir. HCC'li hastaların %80'den fazlasında embriyospesifik bir alfa 1-globulin olan AFP serum konsantrasyonu sıklıkla yüksektir (17, 23). Karaciğer hücre nekrozu AFP'nin güçlü

indükleyicisi olarak tespit edilmiştir (24). AFP'nin dokularda immunohistokimyasal olarak gösterilme oranları serum değerlerine göre oldukça farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda HCC'lerdeki AFP boyanma oranı %38,4'tür. Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalarda Brumm AFP ekspresyon oranını %24 (4, 17), Ma %19 (18), Ganjei %17 (22), Hurliman %61,5 (6), Goodman ve Imoto %50 (25, 26), Thung %35 (27) olarak tespit etmişlerdir. Bulgularımız Thung'un yapmış olduğu çalışmaya yakındır. Çalışmamızda metastatik adenokarsinomlardan kolonda 3, pankreasta 2, primeri bilinmeyen grupta ise bir olguda AFP ekspresyonu tespit edilmiş olup, bu oran %18,1'dir. HCC olguları ile metastatik adenokarsinomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Düşük sensitivitesine rağmen AFP kısmen HCC'lere spesifik bir markerdir (1, 2). Çeşitli çalışmalarda metastatik adenokarsinom ve KCC'lerde genellikle AFP'nin negatif olduğu gösterilmiştir (1, 2, 5-7, 13, 15-18, 20, 28). Çalışmamızda HCC'ler ile metastatik adenokarsinomlar arasında AFP ekspresyonu açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte AFP ekspresyonu HCC'lerde daha yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada düşük sensitivitesi nedeniyle AFP'nin negatif olmasıyla HCC'yi dışlamamak gerektiği, ancak pozitif ekspresyonunun kuvvetle muhtemel HCC'yi düşündürebileceği iddia edilmiştir (1, 2). KCC'a ait 3 olgu da AFP ekspresyonu göstermemiştir. Olgu sayımız az olmakla birlikte sonuçlarımız önceki çalışmaların sonuçlarına benzerdir (16, 19). Sonuç olarak çalışmamızda CK19, HCC ve KCC ayırıcı tanısında önemli bir belirteçken metastatik adenokarsinom ve KCC ayırımında yardımcı değildir. pCEA'nın HCC'lerde kanaliküler tipte boyanması HCC'ye özgü bir boyanma olarak metastatik adenokarsinomlardan ayırımında önemlidir. mCEA ise metastatik adenokarsinomlarda kuvvetli intrasitoplazmik ekspresyon gösterdiğinden HCC ve metastaz ayırımında yardımcı bir belirteçdir. AFP ekspresyonunun spesifite ve sensitivitesi düşük olduğundan metastaz ve HCC ayırıcı tanısında çok faydalı değildir.



**KAYNAKLAR**

1. Güllüoğlu MG, Özlük Y, Fidan Ö, Demir D, Çevikbaş U. Karaciğer kitle biyopsilerinde ayırıcı tanıda immünhistokimyanın yeri. Türk Onkoloji Dergisi, 2005. **20**(1):p. 13-19
2. Lau SK, Prakash S, Geller SA, Alsabeh R. Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic adenocarcinoma. Hum Pathol, 2002. **33**(12): p. 1175-81.
3. Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP. [Liver metastases: incidence and histogenesis]. Z Gastroenterol, 2005. **43**(10): p. 1149-57.
4. Karabork A, Kaygusuz G, Ekinci C. The best immunohistochemical panel for differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic adenocarcinoma. Pathol Res Pract, 2010. **206**(8): p. 572-7.
5. Balaton AJ, Nehama-Sibony M, Gotheil C, Callard P, Baviera EE. Distinction between hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic carcinoma based on immunohistochemical staining for carcinoembryonic antigen and for cytokeratin 19 on paraffin sections. J Pathol, 1988. **156**(4): p. 305-10.
6. Hurlimann J, Gardiol D. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of liver carcinomas. Am J Surg Pathol, 1991. **15**(3): p. 280-8.
7. Leong AS, Sormunen RT, Tsui WM, Liew CT. Hep Par 1 and selected antibodies in the immunohistological distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma, combined tumours and metastatic carcinoma. Histopathology, 1998. **33**(4): p. 318-24.
8. Lee JI, Lee JW, Kim JM, Kim JK, Chung HJ, Kim YS. Prognosis of hepatocellular carcinoma expressing cytokeratin 19: comparison with other liver cancers. World J Gastroenterol, 2012. **18**(34): p. 4751-7.
9. Chen ZE, Lin F. Application of immunohistochemistry in gastrointestinal and liver neoplasm: new markers and evolving practice Arch Pathol Lab Med. 2015. **139**(1):p.14-23.
10. Jain, D., Tissue diagnosis of hepatocellular carcinoma. J Clin Exp Hepatol, 2014. **4**(Suppl 3): p. S67-73.
11. Ho M, Kim H. Glypican-3: a new target for cancer immunotherapy. Eur J Cancer, 2011. **47**(3): p. 333-8.
12. Marrero JA. Modern diagnosis of hepatocellular carcinoma: Utilization of liver biopsy and genomic markers. J Hepatol, 2009. **50**(4): p. 659-61.
13. Porcell AI, De Young BR, Proca DM, Frankel WL. Immunohistochemical analysis of hepatocellular and adenocarcinoma in the liver: MOC31 compares favorably with other putative markers. Mod Pathol, 2000. **13**(7): p. 773-8.
14. Shimonishi T, Miyazaki K, Nakanuma Y. Cytokeratin profile relates to histological subtypes and intrahepatic location of intrahepatic cholangiocarcinoma and primary sites of metastatic adenocarcinoma of liver. Histopathology, 2000. **37**(1): p. 55-63.
15. Fischer HP, Altmannsberger M, Weber K, Osborn M. Keratin polypeptides in malignant epithelial liver tumors. Differential diagnostic and histogenetic aspects. Am J Pathol, 1987. **127**(3): p. 530-7.
16. Carrozza MJ, Calafati SA, Edmonds PR. Immunocytochemical localization of polyclonal carcinoembryonic antigen in hepatocellular carcinomas. Acta Cytol, 1991. **35**(2): p. 221-4.
17. Brumm C, Schulze C, Charels K, Morohoshi T, Kloppel G. The significance of alpha-fetoprotein and other tumour markers in differential immunocytochemistry of primary liver tumours. Histopathology, 1989. **14**(5): p. 503-13.
18. Ma CK, Zarbo RJ, Frierson HF, Lee MW. Comparative immunohistochemical study of primary and metastatic carcinomas of the liver. Am J Clin Pathol, 1993. **99**(5): p. 551-7.
19. Sheahan K, O'Brien MJ, Burke B, Dervan PA, O'Keane JC, Gottlieb LS, Zamcheck N. Differential reactivities of carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related monoclonal and polyclonal antibodies in common epithelial malignancies. Am J Clin Pathol, 1990. **94**(2): p. 157-64.
20. Minervini MI, Demetris AJ, Lee RG, Carr BI, Madariaga J, Nalesnik MA. Utilization of hepatocyte-specific antibody in the immunocytochemical evaluation of liver tumors. Mod Pathol, 1997. **10**(7): p. 686-92.





21. Christensen WN, Boitnott JK, Kuhajda FP. Immunoperoxidase staining as a diagnostic aid for hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol*, 1989. **2**(1): p. 8-12.
22. Ganjei P, Nadji M, Albores-Saavedra J, Morales AR. Histologic markers in primary and metastatic tumors of the liver. *Cancer*, 1988. **62**(9): p. 1994-8.
23. Ma WJ, Wang HY, Teng LS. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. *World J Surg Oncol*, 2013. **11**: p. 212.
24. Kashala LO, Kalengayi MM, Essex M. Alpha-fetoprotein synthesis in human hepatocellular carcinoma: correlation with hepatitis B surface antigen expression. *Cancer Invest*, 1992. **10**(6): p. 513-22.
25. Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhenn IA, Rabin L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer*, 1985. **55**(1): p. 124-35.
26. Imoto M, Nishimura D, Fukuda Y, Sugiyama K, Kumada T, Nakano S. Immunohistochemical detection of alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, and ferritin in formalin-paraffin sections from hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 1985. **80**(11): p. 902-6.
27. Thung SN, Gerber MA, Sarno E, Popper H. Distribution of five antigens in hepatocellular carcinoma. *Lab Invest*, 1979. **41**(2): p. 101-5.
28. Fucich LF, Cheles MK, Thung SN, Gerber MA, Marrogi AJ. Primary vs metastatic hepatic carcinoma. An immunohistochemical study of 34 cases. *Arch Pathol Lab Med*, 1994. **118**(9): p. 927-30.

