

Karaciğer Kitle Biyopsilerinde Ayırıcı Tanıda İmmünohistokimyanın Yeri

IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE LIVER MASSES

Dr. Mine G. GÜLLÜOĞLU, Dr. Yasemin ÖZLÜK, Dr. Özlem FİDAN, Dr. Dilek DEMİR,
Dr. Uğur ÇEVİKBAŞ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Karaciğer, neoplastik ya da nonneoplastik, selim ya da habis, primer ya da metastatik çok çeşitli tiplerde kitle lezyonların rastlanabildiği bir organdır. Tru-cut iğne biyopsisi, karaciğer kitlelerine tanısal yaklaşımda ince iğne aspirasyonundan sonra en sık olarak başvuru olan örneklem yöntemi. Bu çalışmada, üç aylık karaciğer tru-cut iğne biyopsisi materyalimizde uyguladığımız immünohistokimyasal incelemeler ile koyduğumuz tanıların dökümünü yaptık ve bu biyopsilere yaklaşımımızı değerlendirdik.

Toplam 40 hastanın karaciğer iğne biyopsisi bu çalışmada dahilinde değerlendirildi. Yirmiyedi (%67,5) vakada immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç duyuldu. Sitokeratin 7, 20, 19, HepPar1, alfa-fetoprotein ve diğer spesifik tümör markerları ayırıcı tanıda kullanıldı. Hastalardan 24'ü (%60) erkek, 16'sı (%40) kadın olup, yaş ortalaması 40 (1-83) idi. Kitlelerden 12'si (%30) primer, 21'i (%52,5) sekonder tümördü. Biyopsilerden biri (%2,5) nonneoplastik kitle tanısı aldı. Altı biyopsi (%15) yetersiz olarak değerlendirildi. Primer tümörlerden 6'sı hepatosellüler karsinom, 3'ü kolanjiokarsinom, birer vaka anjiosarkom, infantil hemanjioendotelyom ve hemanjiom idi. Sekonder kitlelerden 13'ü (%61) gastrointestinal sistemden kaynaklanırken, bunlardan 5'i histomorfolojik ve immünohistokimyasal olarak endokrin karsinom özellikleri taşıyordu. Dört adet (%10) sekonder tümörün kaynağı aydınlatılmadı.

Karaciğer kitlelerinde, klinik, radyolojik ve histomorfolojik özelliklere göre belirlenen immünohistokimyasal panel, tümörün hücre orijinini belirlemede %75 oranında yarar sağlamaktadır. Paneli klinik, radyolojik ve histomorfolojik bulgulara göre düzenlemek ve sitokeratin 7 ve 20'yi tanıya gidişte yönü belirlemede ilk basamak olarak kullanılmak kesin tanı oranını artıracak başlıca faktörlerdir.

Anahtar sözcükler: Karaciğer, iğne biyopsisi, metastaz, hepatosellüler karsinom, immünohistokimya

SUMMARY

Liver is an organ which can harbour a wide variety of masses neoplastic and nonneoplastic; benign and malignant; primary and metastatic. Tru-cut biopsy is a frequently performed sampling method for diagnosis of liver masses. We evaluated our diagnostic approach to this kind of biopsies by reviewing our three month-tru-cut biopsy experience.

We reviewed 40 patients biopsied for the diagnosis of liver masses. We performed immunohistochemistry on 27 (67.5%) of them and used cytokeratins 7, 20, 19, HepPar1, alpha-fetoprotein and several specific tumor markers for differential diagnosis.

Forty patients with an age range between 1-83 years and a mean of 40 years, were 24 (60%) males and 16 (40%) females. Twelve (30%) patients had primary, 21 (52.5%) had secondary tumors and one (2.5%) patient had a mass lesion diagnosed as nonneoplastic. Six (15%) biopsies were reported to be unsatisfactory for diagnosis. There were 6 hepatocellular carcinomas, 3 cholangiocarcinomas, one angiosarcoma, one infantile hemangioendothelioma and one hemangioma among the primary tumors. Thirteen of the secondary masses originated from gastrointestinal system and five of them had the features of endocrine carcinoma histomorphologically and immunohistochemically.

Bu çalışmanın bir bölümü XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda (Gaziantep, 1-6 Ekim 2004) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

mically. We were unable to find out the origin of four metastatic masses.

With an immunohistochemistry panel arranged in the guidance of clinical and radiological information and histomorphological features, it is possible to detect the cellular origin of the tumor in 75% of the patients. In order to take as much benefit as possible from this diagnostic method, the importance of clinical and radiological information should always be kept in mind. Arranging the immunohistochemistry panel in the guidance of sufficient clinical and radiological information, and the usage of cytokeratins 7 and 20 as the first step in the immunohistochemical evaluation are the most important factors to achieve the correct diagnosis.

Key words: Liver, needle biopsy, metastasis, hepatocellular carcinoma, immunohistochemistry

GİRİŞ

Karaciğer, neoplastik ya da nonneoplastik, selim ya da habis, primer ya da metastatik çok çeşitli tiplerde kitle lezyonların rastlanabildiği bir organdır⁽¹⁾. Gerek radyolojik ve endoskopik görüntüleme yöntemlerindeki, gerekse histopatolojik, immunhistokimyasal ve moleküler yöntemlerde son yıllarda kaydedilen birçok gelişmeye rağmen karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısı hala vaka bazında problemlerle karşılaşılan alanlardan biridir⁽²⁻⁶⁾. Karaciğer iğne biyopsisi karaciğer kitlelerine tanısız yaklaşımda ince iğne aspirasyon yönteminden sonra en sık başvuru alan invaziv tanı yöntemlerindedir⁽¹⁾. Bu yöntemin, başta bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) olmak üzere radyolojik görüntüleme yöntemleri ile kesin tanısı konulamayan karaciğer kitlelerinde son seçenek olarak başvurulması gereken bir tanısız yöntem olduğunu savunan yazarlar vardır⁽³⁾. Diğer taraftan, özellikle metastatik olduğu düşünülen bir kitle söz konusu olduğunda, mikroskopik patolojik incelemelerin maliyetinin bazı ayrıntılı radyolojik görüntüleme yöntemlerinden çok daha düşük olduğu da belirtilmektedir^(7,8).

Bu çalışmada, birimizde üç aylık bir süre içerisinde patolojik incelemesini yaptığımız karaciğer tru-cut iğne biyopsi materyallerinde koyduğumuz tanıların dökümünü yaptık ve bu biyopsilere yaklaşımı değerlendirdik.

MATERYAL-METOD

Mayıs-Temmuz 2004 döneminde birimizde mikroskopik değerlendirmesi yapılan 40 adet karaciğer kitle biyopsisi bu çalışma kapsamına alındı. Hastalara ait klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular elde edildi. Bu bulgular ve izlenen tümörlerin histomorfolojik özellikleri göz önüne alınarak tümör kökenini belirlemeye yönelik immunhistokimyasal incelemeler yapıldı. Bütün tümörlerde sitokeratin 7 (SK7) ve sitokeratin 20 (SK20),

klinik ve histomorfolojik özellikleri hepatosellüler karsinom kuşkusu yaratan tümörlerde SK7 ve SK20'nin yanı sıra Hepatosit Parafin 1 (HepPar1), sitokeratin 8/18 (SK 8/18), alfafetoprotein (AFP) antikoru uygulandı. Histomorfolojik özellikler, klinik ve radyolojik bulgular nedeniyle ayırıcı tanı gerekliliği duyulan vakalarda daha spesifik immunhistokimyasal belirleyicilere başvuruldu.

İmmunhistokimyasal yöntem:

Parafin bloklardan poly-L-lizin ile kaplanmış lamlar üzerine alınan 2-3 mikron kalınlığındaki kesitler 56°C'de 60 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler ksilol ile deparafinize, ardından sırası ile absolü ve %96 alkoller ile rehidrate edildi. Dokudaki maskelenmiş antijeni açığa çıkarmak amacıyla, kesitler pH6 sitrat buffer solüsyonu içerisinde 1 atm basınç altında 2 dakika kaynatıldı. CD117 için diğer antikordan farklı olarak bu amaçla EDTA kullanıldı. Düz kas aktini (SMA) immunhistokimyası yapılacak olan kesitlerde ise antijen açığa çıkarmak amacıyla herhangi bir işlem yapılmadı. Yirmi dakika soğumaları beklendikten sonra, kesitler üzerine hidrojen peroksitin sudaki %3 v/v lük çözeltisi damlatılıp 20 dakika bekletilerek dokudaki endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Nonspesifik bağlanmaları engellemek için, kesitler 10 dakika UltraBlock Nonspecific Blocking Reagent (LabVision Corporation, Union City, CA, ABD) ile inkübe edildi. PBS (phosphate buffered saline) solüsyonu ile yıkanmalarının ardından kesitler üzerine primer antikor uygulandı. Kullanılan monoklonal antikorların özellikleri ve uygulama şekilleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Primer antikor ile tabloda gösterilen süreler içinde inkübe edilen kesitler üzerine, 25 dakika süreyle biotinlenmiş keçi anti-fare IgG sekonder antikor (UltraVision-LabVision Corporation, Union City, CA, ABD) uygulandı. Ardından işaret (label) olarak peroksidaz konjuge streptavidin (UltraVision Streptavidin/HRP, LabVision Corporation, Union City, CA, ABD) damlatılarak 25 dakika bekletildi. Antijen

Tablo 1. İmmunhistokimyasal incelemelerde kullanılan primer antikorlar ve kullanım özellikleri.

Antikor	Klon	Üretici	Dilusyon	İnkübasyon süresi
Sitokeratin 7	OV-TL 12/30	NovoCastra	1:100	60 dakika
Sitokeratin 20	KS20.8	NovoCastra	1:50	120 dakika
Sitokeratin 19	b170	NovoCastra	1:100	60 dakika
HepPar1	OCH1E5	Dako	1:50	60 dakika
Alfafetoprotein	AT04	NeoMarkers	1:50	60 dakika
CD117 (c-kit)	Poliklonal	NeoMarkers	1:100	60 dakika
CD34	QBEnd/10	NeoMarkers	1:200	60 dakika
SMA	1A4	NeoMarkers	1:50	30 dakika
S100	4C4.9	NeoMarkers	1:200	60 dakika
Dezmin	D33	NeoMarkers	1:100	60 dakika
TTF-1	SPT24	NovoCastra	1:100	60 dakika
ÖR	SP1	NeoMarkers	1:100	120 dakika
PSA	ER-PR8+PA05	NeoMarkers	1:100	60 dakika

SMA: Düz kas aktini

TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktörü

ÖR: Östrojen reseptörü

PSA: Prostat spesifik antijen

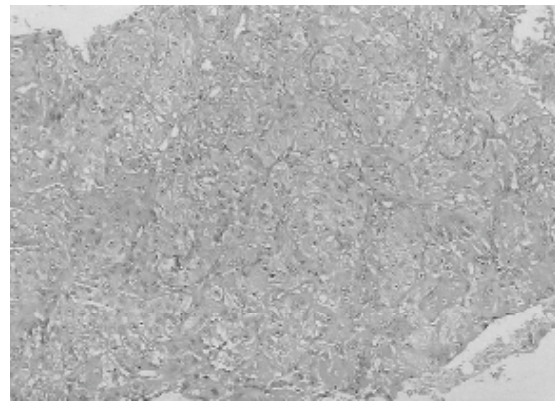
unmasking aşamasından sonraki bütün uygulamalar oda sıcaklığında yapılmış, her uygulama sonrası kesitler PBS (phosphate buffer saline) solüsyonu ile yıkanmıştır. İmmunreaksiyonu gözlemlmek amacıyla AEC (3-amino-9-etilkarbazol) kromojen sistemi (LabVision Corporation, Union City, CA, ABD) kullanıldı. Kesitlerin çeşme suyu ve distile su ile yıkanmasının ardından zıt boya olarak Mayer hematoksilen uygulandı.

SONUÇLAR

Karaciğer kitle biyopsileri değerlendirilen toplam 40 hastanın 24'ü (%60) erkek, 16'sı (%40) kadın olup, yaş ortalaması 55 (1-83) idi.

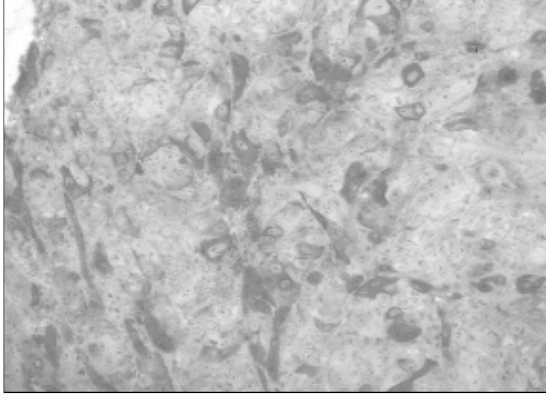
Değerlendirilen toplam 40 biyopsiden 6'sında (%15) biyopsi materyalinde kitleye ait alan izlenmedi. Bir (%2.5) biyopsiye parazitik kitle tanısı konurken, mikroskopik incelemesi yapılabilen toplam 33 (%82.5) tümöral kitleden 12'sine (%36.4) primer, 21'ine (%63.6) sekonder malignite tanısı kondu.

Primer tümörlerden 6'sı (%50) hepatosellüler karsinom idi (Resim 1). Bu vakalardan 4'ünde

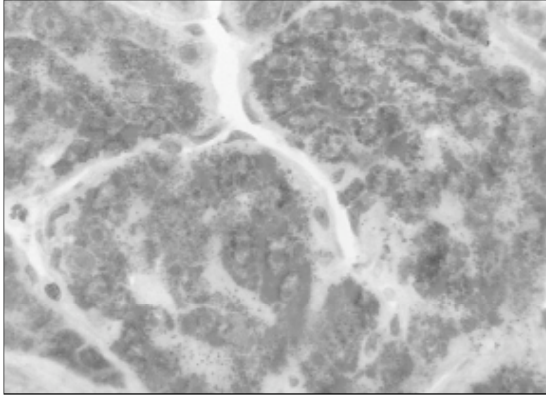


Resim 1. Mikrotrebeküler tipte orta derecede diferansiyeli hepatosellüler karsinom (H&E, orijinal büyütme x100).

(%67) SK7(-)/SK20(-), ikisinde (%33) SK7(+)/SK20(-) immunfenotip (Resim 2) dikkati çekti. HepPar1 immunreaksiyonu (Resim 3) farklı derecelerde dört (%67) vakada izlendi. Diğer primer tümörlerden 3'ü (%25) kolanjiokarsinom olup tamamında SK7(+)/SK20(-)/SK19(+) immunfenotip gözlemlendi. Birer vaka anjiosarkom, infantil hemanjiyotelyom ve hemanjiom tanısı aldı.



Resim 2. Hepatosellüler karsinomda sitokeratin 7 immunreaksiyonu (SK7, Mayer hematoksilen, orijinal büyütme x200).



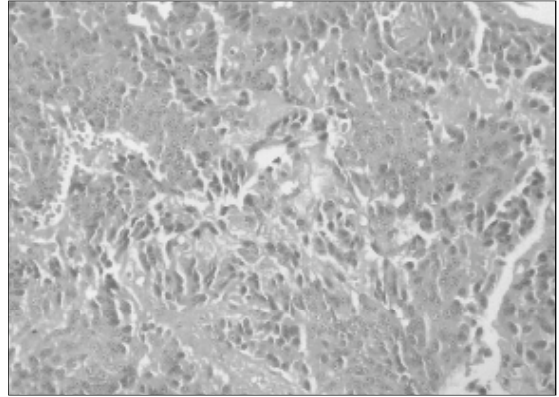
Resim 3. Hepatosellüler karsinom hücrelerinde intrasitoplazmik karakteristik kaba granüller HepPar1 immunreaksiyonu (HepPar1, Mayer hematoksilen, orijinal büyütme x400).

Tanısı konan toplam 21 sekonder kitleden 10'unda (%47) histopatolojik inceleme öncesi primer tümör varlığı bilinmekteydi. Metastatik tümörlerden 13'ü (%61) gastrointestinal sistemden kaynaklanırken, bunlar arasında üç kolon SK7(-)/SK20(+), birer mide SK7(+)/SK20(+), periampul-ler tümör, Klatskin tümörü, safra kesesi tümörü SK7(+)/SK20(-) ve gastrointestinal stromal tümör (CD117(+)/CD34(+)/SMA(-)/S100(-)/desmin (-) metastazı vardı. Diğer 5 tümör endokrin karsinom özellikleri (kromogranin, sinaptofizin, NSE (+)) taşımaktaydı (Resim 4a,4b) ve SK7(-)/SK20(-) idi. Diğer metastatik tümörler akciğer (SK7(+)/SK20(-)/TTF-1(+)) (Resim 5a,5b), meme (SK7(+)/SK20(-)/ÖR (+)) ve prostat (SK7(-)/SK20(-)/PSA(+)) kaynaklı idi. Sekonder kitleler arasında bir adet lenfoma mevcut idi. Dört adet (%10) metastatik tümörün kaynağı aydınlatılamadı.

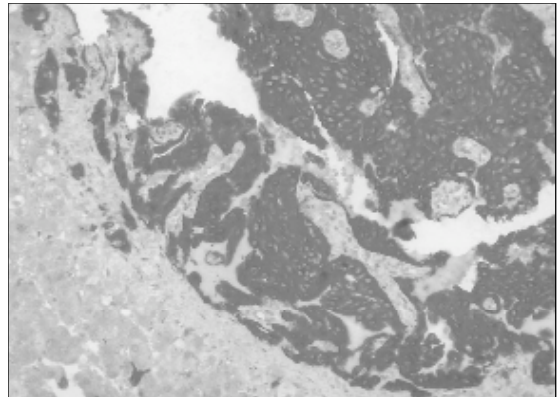
TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, klinik, radyolojik ve laboratuvar veriler eşliğinde değerlendirdiğimiz karaciğer kitle tru-cut iğne biyopsilerinde, histomorfolojik ve immunhistokimyasal bulgular ile koyduğumuz tanıların dökümünü yaparak, bu tür biyopsilere olan yaklaşımımızı değerlendirdik.

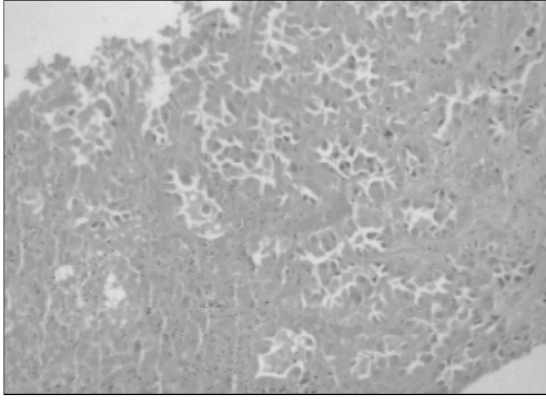
Karaciğerin kitle lezyonlarının ayırıcı tanısında izlenecek algoritmada en başta kitlenin benign/malign ayrımını yapmak gelmektedir. Bu ayırım, radyolojik yöntemler ile genellikle yüksek bir başarı yüzdesi ile yapılabilmektedir^(2,9). Karaciğer kitlelerine tanısız yaklaşımda metastatik karsinomların primer tümörlerden ayırıcı tanısını yapmak ise sıkça rastlanan, çok sayıda klinik ve radyolojik inceleme gerektiren klinik bir problemdir⁽¹⁰⁾. Bununla birlikte, klinik hikaye, serum tümör belirteçlerinin seviyeleri, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi bulguları birlikte değerlendirilerek, biyop-



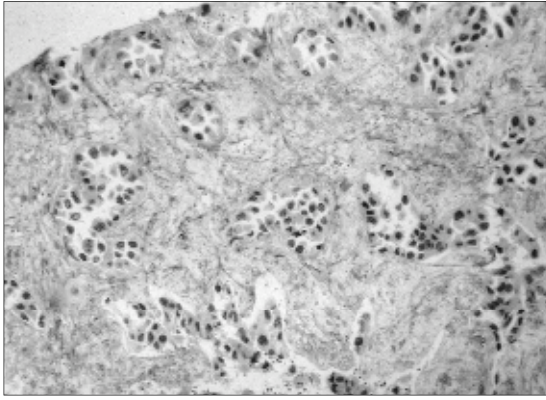
Resim 4a. Metastatik endokrin karsinom (H&E, orijinal büyütme x100).



Resim 4b. Aynı tümörde diffüz kuvvetli intrasitoplazmik sinaptofizin immunreaksiyonu (Sinaptofizin, Mayer hematoksilen, orijinal büyütme x100).



Resim 5a. Akciğer kaynaklı adenokarsinom metastazı (H&E, orijinal büyüme x100).



Resim 5b. Aynı tümörde intranükleer TTF-1 immunreaksiyonu (TTF-1, Mayer hematoksilen, orijinal büyüme x100).

siye gerek duyulmadan hepatosellüler karsinom-metastaz ayırıcı tanısı yapılabilir (11). Bu değerlendirmeler eksik olduğunda ya da güvenilir tanıya ulaşılmadığında doku tanısı gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Biyopsinin değerlendirilmesi sırasında, malign bir kitlenin analizinde iki basamaklı bir yol izlemek sistemik bir yaklaşım açısından önemlidir. İlk basamak primer tümör ile metastaz arasında ayrımı yapmak, ikinci basamak ise primeri bilinmeyen metastatik karsinomlarda metastazın organ kaynağını aydınlatmak ya da primer tümörün olası kaynaklarını belirterek klinik ve radyolojik incelemelere yön vermektir.

Hepatosellüler karsinomun histolojik özellikleri tipik ise, tümör normal karaciğerin yapısal özelliklerine benzer bir yapılanma gösteriyorsa histopatolojik tanıyı koymak genelde problem yaratmayan bir durumdur. Ancak tümör psödoglandüler ya da az diferansiye bir morfoloji sergilemekte

ise tümörün metastatik bir karsinomdan ya da kolanjiokarsinomdan ayırıcı tanısını yapmak için immunhistokimya başvurmak kaçınılmazdır^(12,13). Tanısını koyduğumuz 6 hepatosellüler karsinom vakasında %67 oranında SK7(-)/SK20(-), %33 oranında SK7(+)/SK20(-) immunfenotip dikkati çekti. Tümör sitokeratin ekspresyonu konusunda yapılan geniş bir meta-analizde bu oranlar sırası ile %78 ve %15 olarak verilmektedir⁽¹⁴⁾.

Hepatosellüler karsinoma tanısız yaklaşımda son yıllarda yararı savunulan HepPar1 immünojen olarak rejekte olmuş allograft karaciğer dokusuna karşı alıcı tarafından üretilen monoklonal fare antikorudur^(15,16). Bu antikor hepatositlerde bulunan ve henüz tam olarak tanımlanamamış bir antijen ile immunreaksiyona girmektedir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda HepPar1 hepatosellüler karsinomlarda %67 oranında (+) sonuç verdi. HepPar1 (-) olan iki tümörün az diferansiye olması dikkat çekici olmakla birlikte, bu sonuç literatür bilgisi ile uyumlu idi. Gerçekten de, bu antikorun, az diferansiye hepatosellüler karsinomlarda negatif sonuç vermeye eğilimli olması çeşitli çalışmalarda ortaya konmuş bir sonuçtur^(13,15,17,18). Diğer taraftan, başta kolonik, gastrik ve pankreatik orijinli karsinomlar olmak üzere, bazı ekstrahepatik karsinomlarda düşük bir oranda da olsa pozitif HepPar1 immunreaksiyonu gözlenmiştir^(13,16). Bu antikorun işaretlediği epitopun hepatosite spesifik olmadığını, mitokondrielerde bulunan bir epitop olduğunu savunan yazarlar, elde edilen tipik kaba granüler sitoplazmik immun boyanmanın nedenini de buna bağlamaktadırlar^(16,18,19). HepPar1, bu özellikleri ile ayırıcı tanıda tek başına kullanılacak kadar yeterli derecede sensitif ve spesifik bir belirleyici değildir. Hepatosellüler karsinomların ayırıcı tanısında spesifik bir belirleyici olmadığından, farklı spesifisitelere ve sensitivitelere sahip immunhistokimyasal belirleyicilerden oluşan bir panel uygulanmalıdır⁽³⁾.

Kolanjiokarsinom/metastatik karsinom ayırıcı tanısı sık karşılaşılan bir problemdir⁽²⁰⁾. Bu tip ayırıcı tanı problemlerinde histopatolojik bulgular genelde sınırlı ölçüde yararlı olduğundan SK7 ve SK20 immunhistokimyasından yararlanılmaktadır.

SK7 ve SK20 basit glandüler epitel hücrelerinde bulunan sitokeratin tiplerindedir. SK7, SK19 ile birlikte hemen hemen tüm basit tek sıralı kanaliküler epitelde, psödostratifye solunum epitelinde ve ürotelyal epitelde bulunur. SK7 ekspresyonu glandüler ve duktuler epitel kaynaklı adenokarsinomlarda izlenir. Akciğer, over, uterus, me-

me, pankreas, tükrük bezi, tiroid, safra kanalı ve ürotelyal epitel kaynaklı adenokarsinomlarda SK7 ekspresyonu vardır. SK20 ise başlıca gastrointestinal kanal epitelinde ekspresyonu olan bir sitokeratindir. SK7'den farklı olarak daha sınırlı bir tümör grubunda pozitifliği vardır. Kolorektal karsinom grubunda %90 oranında pozitifliği bildirilmektedir⁽¹⁴⁾. SK7/SK20 kombinasyonu metastatik kolorektal karsinomlar ile kolanjiokarsinomların ayırıcı tanısında kullanılabilir ilk sırada gelen immunhistokimyasal yaklaşımlardandır^(14,21). Rullier ve arkadaşları, diffüz kuvvetli bir SK20 immunpozitivitesi gösteren bir tümörün, SK7 immunhistokimyasının negatif sonuç vermesi durumunda, kolorektal karsinom metastazının yüksek oranda (%93 pozitif prediktif değer) olabileceğini belirtmektedirler. Çalışmalarında, SK7(+)/SK20(+)liğinde periferik yerleşimli olmayan kolanjiokarsinomların, SK7(+)/SK20(-)liğinde ise periferik yerleşimli kolanjiokarsinomların ön planda düşünülmesi gerektiğini savunmaktadırlar⁽²¹⁾. Ancak, diğer metastatik karsinom tipleri olasılığının varlığı bu sonuçları pratik açıdan kullanılmaz hale getirmektedir.

Metastatik karsinomlar en sık görülen karaciğer kitleleridir⁽¹⁾. Bunların %60'ında primer odak kliniğe ilk başvuru sırasında bilinmemektedir. Geniş radyolojik ve endoskopik incelemeler pahalı, zaman ve işgücü kaybına yol açan incelemelerdir⁽⁸⁾.

Tot ve arkadaşları, 93 vakalık otopsi serilerinde SK7(-)/SK20(+) immunprofile sahip karaciğer metastazlarında kaynağın %78 oranında kolon/rektum olduğunu belirtmektedirler. Aynı seride SK7(+)/SK20(+) immunprofile sahip tümörlerde tümörün pankreas ya da bilier sistemden kaynaklanma olasılığı %75 olarak verilmektedir⁶. Hasta grubumuzdaki üç kolorektal kanser metastazının üçünde de immunprofil SK7(-)/SK20(+) idi. Bizim hastalarımız arasındaki birer periampuller tümör, Klatskin tümörü ve safra kesesi tümörü ise SK7(+)/SK20(-) idi. SK7(+)/SK20(-)liği sık olarak karşılaşılan, tümör tipini direkt olarak belirleyici olmayan bir immunprofilidir. Genel olarak, meme, akciğer, endometrium, over (endometrioid, seröz papiller ve berrak hücreli tipler), tiroid (folliküler, papiller ve medüller tipler) ve tükrük bezi kaynaklı adenokarsinomlar SK7(+)/SK20(-)tir. SK7(-)/SK20(-)liği hepatosellüler karsinomlar dışında, adrenal kortikal karsinomlar, prostatik karsinomlar ve gastrointestinal sistem kaynaklı endokrin karsinomlarda görülmektedir⁽¹⁴⁾.

Histopatolojik inceleme öncesi primeri konu-

sunda klinik ve radyolojik bilgi verilen 10 vaka-
dan 8'inde (%80) kesin patolojik tanıya ulaştık.
SK7/SK20 paneli primer tümör konusunda bir ön
fikir sağlarken, tümör tipine daha spesifik belirle-
yiciler kesin tanıya ulaşmada yardımcı oldular.

Tanısal yaklaşımda patoloğun rolü, metastazın organ kaynağını aydınlatmak ya da primer tümörün olası kaynaklarını belirterek klinik ve radyolojik incelemelere yön vermektir. Karaciğerdeki metastatik bir kitlenin primerini tanımlamak için genellikle sadece histomorfoloji yeterli olmamaktadır⁽¹²⁾. Bu konuda SK7 ve SK20 immunhistokimyası ise ancak sınırlı oranda yarar sağladığından, kesin tanı için tümörün histomorfolojisi, SK7 ve SK20 immunhistokimyası, hastanın klinik özellikleri ve kitlenin ya da kitlelerin radyolojik özellikleri birlikte değerlendirilerek olası organ kaynakları belirlenebilir. Bu organlardan kaynaklanan tümörlerin spesifik immunhistokimyasal belirleyicileri ikinci aşamada kullanılarak kesin tanıya gidilebilir. Ancak, spesifik immunhistokimyasal belirleyicileri olmayan tümörler söz konusu olduğunda, patolojik incelemeler kesin tanıya gidişte ileri radyolojik ve klinik incelemelere yön vermek ile sınırlı kalmaktadır.

Günlük rutin tanısal incelemelerde az sayıda immunhistokimyasal belirleyici içeren basit panellerin kullanılması yöntemin mümkün olan en düşük maliyet ile başarılı olmasını sağlamak açısından önemlidir. Daha karışık ve geniş paneller incelemenin maliyetini artırırken yorumlanması zor sonuçlara zemin hazırlamaktadır. Patolojik incelemeden önce klinik bilgi elde edilmesi mutlak gereken noktalardan biridir. Hastada daha önceden var olduğu bilinen bir tümörün belirtilmesi, patoloğa immunhistokimyasal paneli doğru şekilde belirleyerek kesin tanıya gidebilmesi için önemli ölçüde yarar sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Anthony PP. Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract: aetiology, epidemiology and pathology. In: MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP, eds. Pathology of the liver. NewYork: Churchill Livingstone; 2002. 4th ed. p 711-825.
2. Kim J, Ahmad SA, Lowy AM, Buell JF, Pennington LJ, Moulton JS, Matthews JB, Hanto DW. An algorithm for the accurate identification of benign liver lesions. Am J Surg 2004;187:274-279.
3. Ros PR, Davis GL. The incidental focal liver lesion: photon, proton, or needle? Hepatology 1998;27:1183-

- 1190.
4. Bennett WF, Bova JG. Review of hepatic imaging and a problem-oriented approach to liver masses. *Hepatology* 1990;12:761-775.
 5. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol* 1998;16:2105-2112.
 6. Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver. The value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer* 1999; 85: 171-177.
 7. DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:184-193.
 8. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of unknown primary site. *N Eng J Med* 1993; 329: 257-263.
 9. Souto E, Gores GJ. When should a liver mass suspected of being a hepatocellular carcinoma be biopsied? *Liver Transpl* 2000;6:73-75.
 10. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004; 100: 1776-1785.
 11. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, Ohtomo K, Makuuchi M. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999;30:889-893.
 12. Pecciarini L, Giulia Cangi M, Doglioni C. Identifying the primary sites of metastatic carcinoma: the increasing role of immunohistochemistry. *Curr Diagn Pathol* 2001; 7: 168-175.
 13. Lau SK, Prakash S, Geller SA, Alsabeh R. Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and metastatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33: 1175-1181.
 14. Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathol* 2002; 40: 403-439.
 15. Lamps LW, Folpe AL. The diagnostic value of hepatocyte paraffin antibody 1 in differentiating hepatocellular neoplasms from nonhepatic tumors: a review. *Adv Anat Pathol* 2003; 10: 39-43.
 16. Wennerberg AE, Nalesnik MA, Coleman WB. Hepatocyte paraffin 1: a monoclonal antibody that reacts with hepatocytes and can be used for differential diagnosis of hepatic tumors. *Am J Pathol* 1993;143:1050-1054.
 17. 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;33:318-324.
 18. 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;10:686-692.
 19. Fasano M, Theise ND, Nalesnik M, Goswami S, Garcia de Davila MT, Finegold MJ, Greco MA. Immunohistochemical evaluation of hepatoblastomas with use of the hepatocyte-specific marker, hepatocyte paraffin 1, and the polyclonal anti-carcinoembryonic antigen. *Mod Pathol* 1998;11:934-938.
 20. Leroy X, Copin MC, Boman F, Gosselin B. Cytokeratin 7 and 20: aid in tumor typing. *Ann Pathol* 1998; 18: 103-109.
 21. Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, Blanc JF, Saric J, Biollac-Sage P. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 870-876.