

DOI: 10.34921/amj.2023.3.028

M.T.Orucov<sup>1</sup>, E.Türkmen Şamdancı<sup>2</sup>, Ə.B.Həsənov<sup>1</sup>**FİBROLAMELYAR HEPATOSELLULAR KARSİNOMA**<sup>1</sup> Azərbaycan Tibb Universitetinin Patoloji anatomiya kafedrası, Bakı<sup>2</sup> Gazi Universiteti Tibb fakültəsinin Tibbi patoloji kafedrası, Ankara, Türkiyə

**Xülasə.** Məqalədə müəlliflərin klinik şəraitdə müşahidə etdikləri fibrolamelyar hepatosellulyar karsinoma (FL-HSK) xəstə haqqında məlumat və bu xəstəlik haqqında ədəbiyyat xülasəsi təqdim edilir. 37 yaşlı kişinin qaraciyərinin sağ payındakı kütlədən alınmış tru-cut biopsiya materialının patohistoloji müayinəsi zamanı lamelyar fibroz daxilində yerləşmiş şiş hüceyrələri aşkar edilmişdir. İmmunhistokimyəvi olaraq şiş hüceyrələri PanCK, sitokeratin 7, CD68, IX karboanhidraza və qlütamin sintetaza əks-cisimləri ilə pozitiv boyanmışdır. Vimentin ilə boyanmadığı halda, CD34 ilə sinusoidal kapilyarizasiya və CD10 ilə fokal kanalikuliyar boyanma müəyyən edilmişdir. Xəstəyə FL-HSK diaqnozu qoyulmuş, sağ lobektomiya əməliyyatı icra olunmuş və çıxarılmış şişin patoloji müayinəsində ilk diaqnoz təsdiq edilmişdir.

Ədəbiyyat xülasəsində FL-HSK-nin epidemioloji, klinik, radioloji, patoloji, immunhistokimyəvi və molekulyar xüsusiyyətləri qeyd edilir. FL-HSK fərqli morfoloji və klinik xüsusiyyətləri ilə HSK-nin histoloji variantı hesab olunur. Qaraciyər rezeksiyasına uğramış FL-HSK-lı xəstələrdə hepatosellulyar karsinomanın qeyri-fibrolamelyar subtipi olan xəstələrlə müqayisədə 5-illik yaşama göstəriciləri əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir. Müəlliflərin fikrincə, gələcək tədqiqatlarda FL-HSK-lı xəstələrdə qaraciyər rezeksiyası və qaraciyər transplantasiyasının effektivliyini müqayisə etmək çox vacibdir.

**Açar sözlər:** fibrolamelyar hepatosellulyar karsinoma, histopatologiya, immunhistokimyəvi, molekulyar patologiya

**Ключевые слова:** фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома, гистопатология, иммуногистохимия, молекулярная патология

**Key words:** fibrolamellar hepatocellular carcinoma, histopathology, immunohistochemistry, molecular pathology

Qaraciyər xərçəngi rastgəlinmə tezliyinə görə bütün dünyada xərçəng xəstəlikləri arasında altıncı yeri tutur və dünyada xərçəngdən ölüm hallarının dördüncü səbəbidir. Hepatosellulyar karsinoma (HSK) qaraciyər xərçənginin ən çox yayılmış formasıdır və xəstələnmə hallarının təxminən 90%-ni təşkil edir. HSK-dan ən yüksək xəstələnmə və ölüm göstəriciləri Şərqi Asiya və Afrikada müşahidə olunsa da, Avropa və ABŞ-in bəzi yerlərində də artmaqdadır [1]. HSK-nin ən əsas risk faktorlarına alkohol istifadəsi, B hepatit virusu (HBV) və ya C hepatit virusu (HCV) ilə yoluxma və metabolik sindrom daxildir [2]. HSK adətən heterogen makroskopik görünüşlü, qanaxma və ya nekroz ocaqları olan polixrom yumşaq kütlələr əmələ gətirir. Makroskopik olaraq HSK-nin üç əsas paterni təsvir edilmişdir:

düyünlü və ya genişlənən, infiltrativ və ya massiv və diffuz paternlər [3]. Mikroskopik olaraq HSK özünü hüceyrədaxili atmaların qalınlaşması, bədxassəli şiş hüceyrələrinin sitoloji əlamətləri, sinusoidlərin kapilyarlaşması və invaziya əlamətləri ilə göstərir. HSK nümunələrinin histoloji qiymətləndirilməsi şişin mərhələsinin təyin edilməsində və HSK-nin əvvəlki zədələnmələrdən və ya digər qaraciyər düyünlərindən fərqləndirilməsində əsas rol oynayır [4].

HSK üzrə Beynəlxalq Konsensus Qrupu və Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı (ÜST) HSK-nin aşağıdakı təsnifatını təklif edir:

1) Erkən HSK:

a) yüksək diferensiasiyalı;

b) kiçik ölçülü (<2 sm);

c) zəif nəzərə çarpan sərhədlərə malik, qeyri-

müəyyən düyünlü tip; v

2) Proqressivləşən HSK:

a) >2 sm;

b) kiçik ölçülü (<2 sm), lakin orta diferensiasiyalı, aydın nəzərə çarpan düyünlü tip [5].

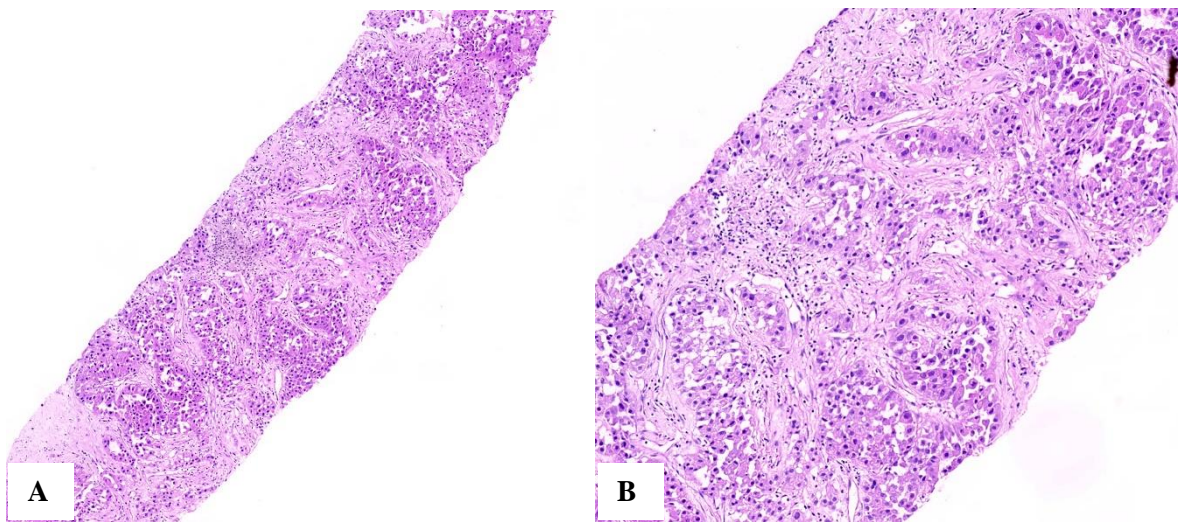
Son illərdə şiş hüceyrələrinin morfoloji xüsusiyyətləri də nəzərə alınaraq HSK-nın subtiplərə ayrılması ilə bağlı əlavə tədqiqatlar aparılmışdır. Bu subtiplərin vacibliyi onların klinik əhəmiyyəti və genetik quruluşu ilə müəyyənləşir. ÜST Həzm Sistemi Şişlərinin Təsnifatının son 5-ci nəşrində HSK-nın təklif olunan 12 subtipi təsvir edilmişdir: steatohepatitik, şəffaf hüceyrəli, skirroz, sirrotomimetik, fibrolamelyar karsinoma, müştərək hepatosellulyar-xolangiokarsinoma, müştərək hepatosellulyar və neyroendokrin, qranulosit koloniya stimullaşdırıcı amil sintez edən, sarkomatoid, karsinosarkoma, osteoklastabənzər nəhəng hüceyrəli karsinosarkoma və limfositlərlə zəngin [4, 6-9].

Fibrolamelyar hepatosellulyar karsinoma (FL-HSK) ilk dəfə 1956-cı ildə aydın seçilən nüvəciklərə və solğun cisimciklərə malik xarakterik iri eozinofil şiş hüceyrələrindən və lövhələr (lamellalar) şəklində yerləşmiş şiş hüceyrələri ilə kəşişən nəzərəçarpan fibrotik zolaqlardan ibarət birincili qaraciyər xərçəngi kimi təsvir edilmişdir [10, 11]. Bu məqalədə biz klinik müşahidəmizin klinik və histopatoloji xüsusiyyətlərini təsvir edəcək və onları

ədəbiyyatda mövcud olan əvvəlki məlumatlarla müqayisə edəcəyik.

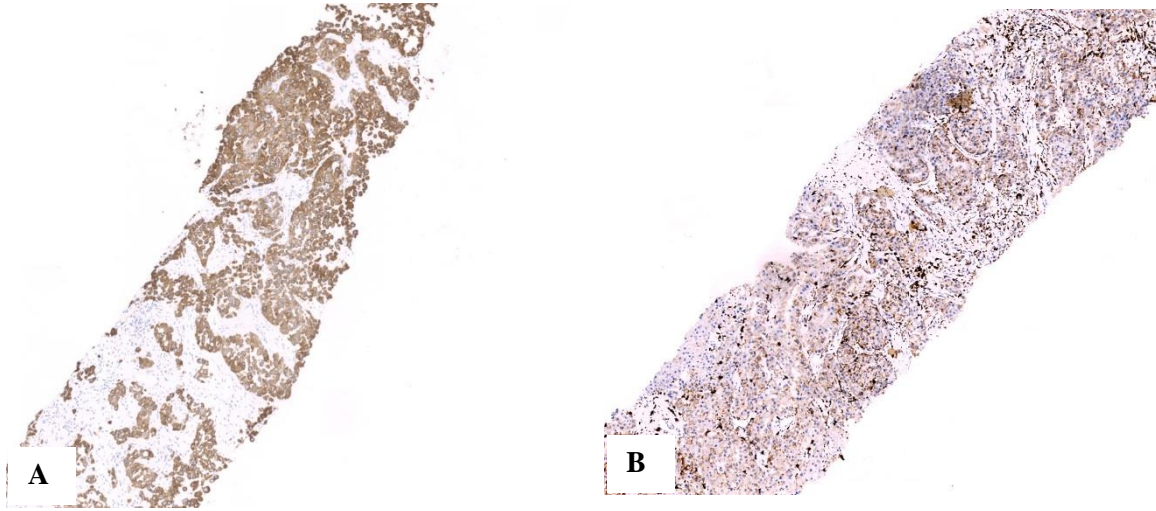
**Klinik müşahidə.** 37 yaşlı kişi xəstə **A.H.** qarın ağrısı şikayəti ilə İnönü Universitetinin Turqut Özal Tibb Mərkəzinə müraciət etmişdir. Xəstənin qaraciyərinin sağ payında aşkarlanan kütlədən alınan *tru-cut* (qalın iynə vasitəsilə) biopsiyanın mikroskopik müayinəsi zamanı lamelyar fibroz daxilində yerləşmiş şiş hüceyrələri aşkar edilmişdir (şək. 1A-B). İmmunhistokimyəvi olaraq şiş hüceyrələri PanCK, sitokeratin 7, CD68, IX karboanhidraza və qlütamin-sintetaza əks-cisimləri ilə pozitiv boyanmışdır. Vimentin ilə boyanmadığı halda, CD34 ilə sinusoidal kapilyarizasiya və CD10 ilə fokal kanalikulyar boyanma müəyyən edilmişdir (şək. 2A-B). Histopatoloji diaqnoz: FL-HSK.

Xəstəyə sağ lobektomiya əməliyyatı icra edildi. Lobektomiyanın makroskopik müayinəsində 5-ci və 6-cı seqmentləri tamamilə tutan və 8-ci seqmentə uzanan 17x16,5x9 sm ölçüdə, yaşıl-boz-qəhvəyi rəngdə sahələri olan, nodulyar sərhədli şiş müəyyən olundu. Histopatoloji və immunhistokimyəvi müayinələrin nəticələrinə əsasən şiş paralel fibrotik zolaqlar ilə ayrılmış, geniş, qranulyar, eozinofil sitoplazmaya malik iri poliqonal hüceyrələrdən ibarət olmuşdur. Şişdə mikrovaskulyar (qapı venasının şaxələri) invaziya mövcud idi. Şişxarici qaraciyərdə makrovezikulyar steatoz və bəzi yerlərdə zəif portal iltihab aşkarlandı.



**Şəkli 1.** Fibrolamelyar hepatosellulyar karsinomanın histopatoloji xüsusiyyətləri.

Boyaq: Hematoksilin-eozin. Böyüdülmə: A – x25; B – x50.



**Şəkli 2.** Fibrolamelyar hepatosellulyar karsinomanın immunhistokimyəvi xüsusiyyətləri.  
A – CK7, B – CD68. Böyütmə: A – x25; B – x25.

Bu nadir variant konvensional HSK ilə müqayisədə [12, 13] fərqli radioloji, histopatoloji və proqnostik xüsusiyyətlərə malikdir. FL-HSK-nın nə qədər indolent (yavaş inkişaf edən) bir şiş olduğu təsəvvürü olsa da, intrahepatik metastaz və residiv göstərə bilməkdədir. Histopatoloji müayinədə morfoloji məlumatlarla yanaşı, konvensional HSK-dan fərqlilik göstərən immun boyanma profilinə malik olması da patoloqların nəzərində olmalıdır.

**Epidemiologiyası.** FL-HSK gənc insanların qeyri-sirrofik qaraciyərlərində yaranan nadir birincili hepatosellulyar bədxassəli şişdir. İkinci yüksək rastgəlmə dövrü 60-69 yaş aralığıdır. FL-HSK -nin ən fərqli xüsusiyyətlərindən biri yeniyetmələr və 30 yaşlı fərdlər arasında unimodal yaş bölgüsüdür. FL-HSK-ların təxminən 80%-i 10-35 yaşlı insanlarda baş verir. Bu, adətən 50 və 60 yaşlarında olan xəstələrdə rast gəlinən konvensional HSK-dan fərqlidir. Bununla belə, qeyd etmək lazımdır ki, uşaqlarda və gənclərdə ən çox rast gəlinən qaraciyər xərçəngi konvensional HSK olaraq qalır (bu yaş qrupunda qaraciyər karsinomalarının 60-80%-ni təşkil edir). FL-HSK-ya az rast gəlinir (0,02/100000) və bütün HSK diaqnozlarının 1-9%-ni təşkil edir. Mövcud məlumatlar kişilərin cüzi üstünlük təşkil etdiyini göstərir (kişi və qadın nisbəti 1,7:1) [14, 15]. HSK-nın bu xüsusi növünə ən çox Qafqaz irqli insanlarda rast gəlinir [16, 17].

**Klinik xüsusiyyətləri.** FL-HSK-nın spesifik simptomları yoxdur və adətən insidental olaraq

tapılır [15]. FL-HSK xəstələri ürəkbulanma, qarında şişkinlik və ya diskomfort, çəki itkisi, halsızlıq və qeyri-müəyyən qarın ağrısı kimi qeyri-spesifik simptomlarla müraciət edirlər. Fiziki müayinə zamanı ən çox rast gəlinən tapıntı sağ üst kvadrantda ağrılı və ya ağrısız abdominal kütlədir. Xəstələrin 40%-də sarılıq müşahidə edilir. Xəstələr ginekomastiya (kişilərdə), fulminant qaraciyər çatışmazlığı, təkrarlanan dərin vena trombozu, ensefalopatiya, aşağı ətrafların tromboflebiti, hipoxlikemiya, təkrarlanan obstruktiv sarılıq və ya öd yollarının obstruksiyası, paraneoplastik hipertiroidizm, ağır anemiya, Badd-Kiari (*Budd-Chiari*) sindromu, massiv assit, çiyin ağrısı, qeyri-bakterial trombotik endokardit, qaraciyər absesinin əlamətlərinə bənzəyən simptomlar, sümüklərdə və digər orqanlarda metastatik zədələnmələr kimi nadir simptomlarla müraciət edə bilirlər [18].

FL-HSK zamanı qan serumunda aspartataminotransferaza (AST) və alaninaminotransferazanın (ALT) aktivliyi normal və ya yüngül şəkildə artmış olur. Qələvi fosfatazanın səviyyəsi yüksələ bilər, bəzən 1000 IU/mL-dən yuxarı ola bilər. Bu, çox güman ki, öd yollarının mənfəzinə doğru böyüməni və ya öd yollarının obstruksiyasını göstərir [19]. FL-HSK-lı xəstələrdə serumda alfa-fetal proteinin (AFP) aktivliyinin artması əvvəlki illərə nisbətən daha tez-tez qeyd olunur və ümumi yaşama müddətinin azaldığına dəlalət edir. AFP səviyyəsi FL-HSK-lı xəstələrdə operativ müdaxilə ilə bağlı qərar verməyə kömək edə bilər [20]. FL-HSK

ferment çatışmazlığı və ya ikincili porto-sistemik (qarı venası-sistem) şuntlar səbəbindən qeyri-sirrofik hiperammoniemik ensefalopatiyaya səbəb ola bilər [21].

FL-HSK konvensional HSK ilə müqayisədə daha yaxşı proqnoza malikdir. Bunun səbəbi sirrozun olmaması və şişin rezektabel olmasıdır [22]. Bundan əlavə, bəzi hissələrində FL-HSK xüsusiyyətləri olan konvensional HSK-ların konvensional HSK-larla oxşar proqnoza malik olduğu göstərilmişdir və bu, FL-HSK diaqnozu üçün ciddi bir meyara (bütün şişin fibrolamelyar xüsusiyyətlərə malik olması) ehtiyac olduğunu göstərir [9].

Cərrahi əməliyyat FL-HSK üçün əsas müalicə olaraq qalır. Kimyaterapiya qeyri-rezektabel xəstələrdə potensial fayda vermir. Bu xəstələrin çoxu qeyri-qənaətbəxş nəticələrə malik sorafenib preparatı qəbul edirlər [15]. FL-HSK xəstələri üçün rezeksiya üstünlük verilən müalicə variantıdır. Ortotopik qaraciyər transplantasiyası qeyri-rezektabel şişlərin bəzi hallarında alternativ terapiya hesab olunur. Bu zədələnmələrin rastgəlmə tezliyi az olduğundan, qaraciyər transplantasiyası edilmiş xəstələrin nəticələrinə dair məlumatlar azdır və əsasən tək-tək klinik müşahidələrə əsaslanır [23].

**Radioloji xüsusiyyətləri.** FL-HSK-nin əməliyyatdan əvvəlki diaqnozu ən yaxşı şəkildə qarın boşluğunun KT və MRT müayinələri ilə qoyulur. Bu şişlər adətən KT görüntüləmələrində hipervaskulyar sahələrə malik olmaqla heterogen görünür. MRT-də şişlər adətən T1 hipointensiv və T2 hiperintensiv olur və MRT zamanı qadolin kontrast reaktivinin istifadəsi heterogen güclənmə ilə nəticələnir [24]. Rentgenoqrafik olaraq, FL-HSK-da bəzən mərkəzi çapıq görünə bilər ki, bu da klassik olaraq fokal nodulyar hiperplaziya (FNH) olan xəstələrdə tez-tez müşahidə edilir. Lakin, radioloji tədqiqat göstərir ki, FL-HSK zamanı çapıq adətən kalsifikasiya olunur və FNH zamanı müşahidə edilən çapıqdan fərqlənir [17].

**Makroskopik xüsusiyyətləri.** FL-HSK əsasən tək, iri və makroskopik olaraq aydın sərhədlərə malik olub, kəsik səthləri sarımtıl-qəhvəyidir. Demək olar ki, 70% hallarda ödpigmenti və hemorragik nekroz ocaqlarına əlavə olaraq, mərkəzi çapıqlaşma sahələri müəyyən edilir. Rezeksiya zamanı şiş adətən iri olur (ən böyük ölçüdə 9-14 sm) və damar invaziyası tez-tez aşkar edilir (makroskopik damar invaziyası -

25%, mikroskopik damar invaziyası - 50%). Qaraciyərin hər iki payında inkişaf etsə də, aydın olmayan səbəblərdən sol payda daha çox rast gəlinir. Qeyd etmək vacibdir ki, FL-HSK-nin regional limfa düyünlərinə invaziya etmək ehtimalı daha yüksəkdir [2, 14, 17].

**Histopatoloji xüsusiyyətləri.** FL-HSK xüsusilə bütün tipik əlamətlərin təmsil olunmadığı qaraciyər biopsiyası nümunələrində diaqnostik problem yarada bilər. Belə ki, FL-HSK daha çox konvensional HSK-ya bənzəyən sahələrə malik ola bilər. Konvensional HSK-lar stroma ilə zəngin olduqda FL-HSK-ni simulyasiya edə bilərlər [25].

Şiş aydın nəzərə çarpan nüvəciklərə, dəqiq hüceyrə sərhədlərinə və bol qranulyar eozinofil sitoplazmaya malik, sıx paralel fibroz zolaqları ilə əhatə olunmuş yuvacıqlar, qaytanlar və trabekullar şəklində yerləşmiş iri poliqonal hüceyrələrdən ibarətdir ki, bu əlamət *lamelyar fibroz* kimi də tanınır. Lövhəli kollagen zolaqlar çox vaxt birləşərək qalın arakəsmələr və çapıqlar əmələ gətirir. FL-HSK-larda müxtəlif fibroz növlərinə rast gəlinə bilər: 1) şiş hüceyrələrini trabekullara ayıran lentşəkili (ən çox rast gəlinən); 2) kollagenin təsadüfi olaraq çökməsi və 3) şişdaxili fibroz sahələri az olan və ya heç olmayan şişlər (ən az müşahidə olunan). Sitoplazmanın onkositik görünüşü ultrastruktur səviyyədə mitoxondrilərin çoxluğunu əks etdirir [14].

Nüvələr iridirlər, fokal olaraq ikinüvəli və ya çoxnüvəli hüceyrələrə də rast gəlinir. FL-HSK hüceyrələrində fibrinogen və albumindən ibarət olan "*solğun cisimciklər*" də vardır; lakin, bunlar qeyri-spesifikdir, çünki HSK-nin digər növlərində, xüsusən də skirrozlu HSK-da da görünə bilərlər. Buna baxmayaraq, FL-HSK-da qalın və homogen olan xarakterik fibroz kollagen zolaqları skirrozlu HSK-da və ya HSK-nin hər hansı sklerotik variantında olmur. Mikroskopik olaraq, FL-HSK-nin fibroz təbəqələri iri, sıx eozinofil, onkositik şiş hüceyrələrinin paralel olaraq ayrı-ayrı qruplarında yerləşirlər [2, 17, 22].

*Hialin cisimcikləri* adlanan daha kiçik eozinofil əlavələrə də təxminən 50% hallarda rast gəlinir. Solğun cisimciklər və hialin cisimciklər FL-HSK üçün spesifik deyil və diaqnostik meyar kimi istifadə edilməməlidir. Bu şişin diaqnostikası üçün şiş sitologiyasına və lamelyar fibroza diqqət yetirilir. FL-HSK-lar bəzən fokal selik sekresiyasına malik psevdoqlan-

dulyar böyümə paterni nümayiş etdirə bilər ki, bu əlamətlər xolangiokarsinoma ilə səhv salınmamalıdır. Şişin hepatosellulyar mənşəli olduğunu təsdiqləyən öd sekresiyası tez-tez müşahidə edilir. Xolestaz səbəbindən ikincili mis toplanması aydın nəzərə çarpır. Yüksək diferensial HSK-da bədxassəli hüceyrələr ümumiyyətlə normal hepatositlərdən 3 dəfə və bədxassəli hüceyrələrdən 1,6 dəfə böyükdür [14].

Bundan əlavə, FL-HSK klassik HSK ilə müqayisədə regional limfa düyünlərinin metastazına daha çox meyillidir və sol körpücüküstü limfa düyünlərinə və qarın divarına uzaq metastazlarla peritona, piyliyə və ağciyəyə klassik HSK-dan daha tez-tez yayılır [17].

**İmmunfenotipik xüsusiyyətləri.** Əksər konvensional HSK-lardan fərqli olaraq, FL-HSK-dakı şiş hüceyrələri çox vaxt CK7-pozitiv olur və qeyri-sirrofik qaraciyərin sıx fibroz sahələrində yerləşirlər. Bəzən FL-HSK-nı, xüsusən də incə iynə biopsiya nümunələrində metastatik şişdən, epitelioid hemangioendoteliomadan və ya qaraciyərdaxili xolangiokarsinomadan ayırmaq çətin ola bilər. Hepatosellulyar diferensial markerlərin ekspresiyasını nümayiş etdirməklə, diaqnozu təsdiqləmək vacibdir. Son zamanlarda aşkar edilmişdir ki, şişlərin əksəriyyəti əks-cisimdən asılı şəkildə CD68-ə qarşı immunreaktivlik nümayiş etdirir. Digər klonlarla müqayisədə KP-1 klonundan istifadə zamanı müsbət nəticələrin sayı daha yüksəkdir. Bu unikal tapıntı həmçinin praktikada FL-HSK-nı konvensional HSK-dan fərqləndirmək üçün faydalıdır ki, bu da proqnostik göstərici üçün vacibdir [24]. Faktik olaraq, FL-HSK-larda HepPar1, p-CEA, CD10 və arginaza-1 daxil olmaqla hepatosellulyar markerlər pozitivdir, lakin qlipikan-3-ə qarşı pozitivlik halları 18%-lə təxminən üçdəikisi arasında dəyişir [16, 27]. Neyroendokrin markerlər FL-HSK-da əsasən neqativlik göstərir, amma nadir hallarda xromogranin pozitivliyi qeyd alınmışdır [14].

**Molekulyar xüsusiyyətləri.** FL-HSK genom səviyyəsində 19-cu xromosomda təqribən 400 kb-lik delesiya malikdir ki, bu da funksional DNAJB1-PRKACA birləşmə zülalına səbəb olur. Honeyman və b. FL-HSK-da unikal şəkildə ekspresiya olunan bu kimerik transkripti müəyyən etdilər [28]. DNAJB1 hüceyrələrdə zülal bükülməsində iştirak edən istilik şoku zülalı-40-ın bir üzvünü kodlaşdırır, PRKACA

isə tsAMF-asılı proteinkinaza katalitik alfa-subvahidini kodlaşdırır; molekulyar alterasiya promoter keçid mexanizmi ilə PRKACA aktivliyinin artması ilə nəticələnir [2].

FL-HSK diaqnozunu təsdiqləmək məqsədilə DNAJB1-PRKACA birləşməsi aşkar etmək üçün hal-hazırda həm fluoressent in situ hibridləşmə (FISH), həm də əks-transkripsiya zəncirşəkilli polimeraza reaksiyası metodları mövcuddur. Son zamanlar bu genetik alterasiya (DNAJB1-PRKACA gen birləşməsi) onkositik pankreatobilier neoplazmalar zamanı da müəyyən edilmişdir; lakin, FL-HSK diaqnozu şübhəli olduqda DNAJB1-PRKACA birləşməsi hələ də ən dəqiq testdir [29]. Birləşmə zülalı həddindən artıq miqdarda ekspresiya olunur, özünün kinaza aktivliyini saxlayır və təbii tipli PKA C ilə müqayisədə tsAMF ilə stimullaşdırılmış əhəmiyyətli dərəcədə yüksək PKA aktivliyinə malikdir. Bu yeni məlumatı FL-HSK-nın epidemioloji və klinik xüsusiyyətləri ilə birləşdirdikdə, onun tipik HSK-dan mexaniki olaraq fərqlənən unikal birincili qaraciyər şişi olduğu aydınlaşır [30].

G.G.Malouf və b. (2014) qeyd edirlər ki, FL-HSK kompensator mitoxondrial hiperplaziyaya gətirib çıxaran Erb-b2 reseptor tirozinkinaza-2-nin həddindən artıq ekspresiyasına və qlikoliz fəallaşmasına malik unikal gen ekspresiyası profilinə və müxtəlif neyroendokrin genlərə, o cümlədən 1-ci tip subtilisin/keksin-protein-konvertaza, neyrotenzin, delta/notch-abənzər epidermal böyümə faktoru təkrarı olan və kalsitonin əlaqəli alfa polipeptidə sahibdir [31].

**Yekun.** FL-HSK fərqli morfoloji və klinik xüsusiyyətləri ilə HSK-nın histoloji variantı hesab olunur. FL-HSK-nın indolent neoplastik xəstəlik hesab olunması fikrindən imtina edilə bilər, çünki son məlumatlar cərrahi əməliyyatdan sonra yüksək residiv nisbətini və gözləniləndən əhəmiyyətli dərəcədə çox letallıq və pis proqnozu göstərir. Bununla belə, qaraciyər rezeksiyası edilmiş FL-HSK-lı xəstələrdə HSK-nın qeyri-fibrolamelyar subtipi olan xəstələrə nisbətən 5-illik sağqalma göstəriciləri əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir. Gələcək tədqiqatlarda FL-HSK xəstələrində qaraciyər rezeksiyası və qaraciyər transpantasiyasının effektivliyini müqayisə etmək və xüsusi müalicə metodunun tapılmasına çalışmaq çox vacibdir.

## ƏDƏBİYYAT

1. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A. et al. Hepatocellular carcinoma // *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 21;7(1):6.
2. Vij M., Calderaro J. Pathologic and molecular features of hepatocellular carcinoma: An update // *World J Hepatol* 2021; 13(4): 393-410.
3. Paradis V. Histopathology of hepatocellular carcinoma // *Recent Results Cancer Res*. 2013;190:21-32.
4. Lo R-Ch.L. An update on the histological subtypes of hepatocellular carcinoma // *Hepatoma Res* 2019;5:41.
5. Schlageter M., Terracciano L.M., D'Angelo S., Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma // *World J Gastroenterol* 2014 November 21; 20(43):15955-15964.
6. El Jabbour T., Lagana S.M., Lee H. Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review // *World J Gastroenterol* 2019; 25(14):1653-1665.
7. Bosman F.T, Carneiro F., Hruban R.H. WHO classification of tumours of the digestive system. 5th ed. / Geneva: International agency for Research on Cancer; 2019. p. 229.
8. Soyly N.K. Update on Hepatocellular Carcinoma: a Brief Review from Pathologist Standpoint // *J Gastrointestin Canc*. 2020;51:1176-1186.
9. Kim H., Jang M., Park Y.N. Histopathological Variants of Hepatocellular Carcinomas: an Update According to the 5th Edition of the WHO Classification of Digestive System Tumors // *J Liver Cancer* 2020;20(1):17-24.
10. Edmondson H.A. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood // *AMA J Dis Child* 1956;91:168-86.
11. Kersten C.A., Sloey E.N., Zhou E. et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: Exploring molecular mechanisms and differentiation pathways to better understand disease outcomes and prognosis // *Liver Research*, 2017;1(4):187-192.
12. Abdullayev R.Ya., Islamzadeh F.I., Abramov S.V., Kulikova et al. Role of ultrasonography in diagnosis of hepatocellular carcinoma // *Azerbaijan Medical Journal*, 2021, №3, p. 9-15.
13. Glavas D., Bao Q.R., Scarpa M. et al. Treatment and Prognosis of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: a Systematic Review of the Recent Literature and Meta-analysis // *J Gastrointest Surg*, 2023;27:705-715.
14. Lin Ch.Ch., Yang H-M. Fibrolamellar carcinoma. A concise review // *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:1141-1145.
15. Lemekhova A., Hornuss D., Polychronidis G. et al. Clinical features and surgical outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: retrospective analysis of a single-center experience // *World Journal of Surgical Oncology*, 2020;18(1):93.
16. Sergi C.M. Hepatocellular Carcinoma, Fibrolamellar Variant: Diagnostic Pathologic Criteria and Molecular Pathology Update. A Primer // *Diagnostics (Basel)*. 2015 Dec 30;6(1):3.
17. Jiang K., Al-Diffalha S., Centeno B.A. Primary liver cancers – Part 1: Histopathology, differential diagnoses, and risk stratification // *Cancer Control*, 2018;25:1-26.
18. Rasool Z., Bashir N., Feroz I. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a two year study at a tertiary care centre // *International Journal of Current Research*, 2019;11(06):4868-4871.
19. Torbenson M. Fibrolamellar carcinoma: 2012 update // *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:743790.
20. McDonald J.D., Gupta Sh., Shindorf M.L. et al. Elevated Serum a-Fetoprotein is Associated with Abbreviated Survival for Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Who Undergo a Curative Resection // *Ann Surg Oncol*, 2020;27:1900-1905.
21. Suarez O., Perez M., Garzon M. et al. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma and Noncirrhotic Hyperammonemic Encephalopathy // *Case Reports Hepatol*. 2018 Dec 9;2018:7521986.
22. Samdanci E.T., Akatli A.N., Soyly N.K. Clinicopathological features of two extremely rare hepatocellular carcinoma variants: a brief review of fibrolamellar and scirrhous hepatocellular carcinoma // *J Gastrointestin Canc*. 2020;51:1187-1192.
23. Atienza L.G., Berger J., Mei X. et al. Liver Transplantation for Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: A National Perspective // *J. Surg. Oncol*. 2017;115:319-323.
24. Minutolo V., Licciardello A., Arena M. et al. Surgical resection of ruptured fibrolamellar hepatocellular carcinoma // *Case Rep Surg*. 2013;2013:679565.
25. Quaglia A. Hepatocellular carcinoma: a review of diagnostic challenges for the pathologist // *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 2018;5 99-108.
26. Chen Z.E., Lin F. Application of immunohistochemistry in gastrointestinal and liver neoplasms. New markers and evolving practice // *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:14-23.
27. Chakrabarti S., Tella S.H., Kommalapati A. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma // *J Gastrointest Oncol* 2019;10(3):554-561.
28. Barreira J.V., Silva N., Parmanande A. et al. Fibrolamellar carcinoma: A multimodal approach // *GE Port J Gastroenterol*, 2020;27:429-433.
29. Graham R.P., Torbenson M.S. Fibrolamellar carcinoma: A histologically unique tumor with unique molecular findings // *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2017;34:146-152.
30. Riggle K.M., Turnham R., Scott J.D. et al. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Mechanistic Distinction From Adult Hepatocellular Carcinoma // *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jul;63(7):1163-7.

31. Malouf G.G., Job S., Paradis V. et al. Transcriptional profiling of pure fibrolamellar hepatocellular carcinoma reveals an endocrine signature // *Hepatology* 2014;59:2228-2237.

**М.Т.Оруджев<sup>1</sup>, Э.Туркмен Шамданджы<sup>2</sup>, А.Б.Гасанов<sup>1</sup>**

### **ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНАЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА**

<sup>1</sup> *Кафедра патологической анатомии Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан*

<sup>2</sup> *Кафедра медицинской патологии медицинского факультета Университета Гази, Анкара, Турция*

**Резюме.** В статье представлено клиническое наблюдение авторов о пациенте с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой (ФЛ-ГСК) и обзор литературы по ФЛ-ГСК. При патогистологическом исследовании биоптата, взятого из образования правой доли печени мужчины 37 лет, обнаружены опухолевые клетки, расположенные в пределах пластинчатого фиброза. Иммуногистохимически опухолевые клетки были положительно окрашены антителами к PanCK, цитокератину 7, CD68, карбоангидразе IX и глутаминсинтетазе. При отсутствии окрашивания виментином идентифицировали синусоидальную капилляризацию с помощью CD34 и фокальное каналикулярное окрашивание с помощью CD10. Больному был поставлен диагноз ФЛ-ГСК, выполнена правосторонняя лобэктомия и первичный диагноз подтвержден при патологическом исследовании удаленной опухоли.

В обзоре литературы упоминаются эпидемиологические, клинические, радиологические, патологические, иммуногистохимические и молекулярные особенности ФЛ-ГСК. ФЛ-ГСК считается гистологическим вариантом ГСК с различными морфологическими и клиническими особенностями. Пациенты с ФЛ-ГСК, перенесшие резекцию печени, имеют значительно более высокую 5-летнюю выживаемость, чем пациенты с нефиброламеллярным подтипом гепатоцеллюлярной карциномы. По мнению авторов, в будущих исследованиях очень важно сравнить эффективность резекции печени и трансплантации печени у пациентов с ФЛ-ГСК.

**М.Т.Orujov<sup>1</sup>, E.Turkmen Samdanci<sup>2</sup>, A.B.Hasanov<sup>1</sup>**

### **FIBROLAMELLAR HEPATOCELLULAR CARCINOMA**

<sup>1</sup> *Department of Pathological Anatomy of Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

<sup>2</sup> *Department of Medical Pathology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye*

**Summary.** The article presents the case report of a patient with fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FL-HSC) and a review of the literature on FL-HSC. In the pathological examination of a biopsy taken from the mass of the right lobe of the liver of a 37-year-old man, tumor cells located within lamellar fibrosis were found. Immunohistochemically, tumor cells were positively stained with antibodies to PanCK, cytokeratin 7, CD68, carbonic anhydrase IX, and glutamine synthetase. In the absence of vimentin staining, sinusoidal capillarization by CD34 and focal canalicular staining by CD10 were identified. The patient was diagnosed with FL-GSC, a right-sided lobectomy was performed, and the first diagnosis was confirmed by pathological examination of the removed tumor.

Epidemiological, clinical, radiological, pathological, immunohistochemical and molecular features of FL-HCC are noted. FL-HCC is considered a histological variant of HCC due to its distinct morphological and clinical features. Patients with FL-HCC who undergo liver resection have a significantly higher 5-year survival than patients with the non-fibrolamellar subtype of hepatocellular carcinoma. According to the authors, it is important to compare the effectiveness of liver resection and liver transplantation in patients with FL- HCC in future studies.

**Müəlliflə əlaqə üçün:**

**Müşfiq Teyyub oğlu Orucov, Azərbaycan Tibb Universitetinin Patoloji anatomiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan**

**E-mail:** mushfig.orujov@gmail.com