

1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

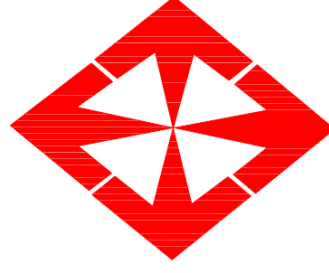
Patoloji Anabilim Dalı

**KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASINDA YİNELEYEN
HEPATOSELÜLER KARSİNOMUN ÖNGÖRÜLMESİNDE
HİSTOPATOLOJİK FAKTÖRLER VE MORFOMETRİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge Ünlükaplan

Ankara, 2008



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Patoloji Anabilim Dalı

**KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASINDA YİNELEYEN
HEPATOSELÜLER KARSİNOMUN ÖNGÖRÜLMESİNDE
HİSTOPATOLOJİK FAKTÖRLER VE MORFOMETRİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge Ünlükaplan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem Özen

Ankara, 2008

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Her zaman aklında yapılacak araştırmalar için çeşit çeşit fikirler barındıran bir bilim kadını; çok geniş göz hafızası ve derin teorik bilgisiyle bir patoloji dehası; çözülmelik sorun bırakmamak üzere durmak nedir bilmeyen bir yönetici; sulanmış ve dalgın bakan gözlere hiç dayanamayan, kanatları altında sıcaklığını daima hissettiren bir anne; sevgililer gününde çantasında tek taş yüzük bulunca yüzünü utangaç bir gülümseme kaplayan bir eş; zengin şarap kültürü eşliğinde muhabbetine doyum olmayan, her şeyi paylaşabileceğiniz bir arkadaş, kendini her yönde geliştirebilen ve hayattan zevk almayı, onu doya doya yaşamayı bilen bir insan... **Prof. Dr. Beyhan DEMİRHAN** 'ın asistanı olmaktan ve onu örnek almaktan her zaman gurur duyacağım. Bana kattıklarınız için tüm kalbimle teşekkür ederim.

Kendisini tanıma, mesleğim ve insan olma sanatına dair çok şey öğrenme şerefine sahip olduğum sayın öğretmenim **Prof. Dr. Bülent CELASUN**'a teşekkürü borç bilirim. Öğrenciniz olma şansını yakalamış bir patolog olarak yola çıkarken, tüm olumsuzluklara rağmen hayata sizin gibi gülmeye çalışacak ve Türkçe'yi kurallarıyla kullanıp dilimizi yabancılaştırmamaya özen göstereceğim.

Masallardaki iyi kalpli periler gibi hayatınızda birşeyleri daha iyi yapmak için çırpınıp duran, olmadığında sizinle hüzünlenip, olduğunda sizden çok sevinen birinin etrafınızda olması öyle güzel bir duygu ki.. O yüzden **Doç. Dr. M. Banu BİLEZİKÇİ**'siz bir hayat düşünemiyorum. Bu sıcaklık insana bir de işini severek ve mükemmel yapan, hep gelişen ve geliştiren bir patolog sıfatı eklenince vazgeçilmezliği kat kat artıyor benim için. Benim için yaptığınız ve yapacağınız her şey için çok teşekkürler öğretmenim.

Duruşuyla, çalışmalarıyla ve ödülleriyle, hangi statüde olursa olsun çevresindeki tüm insanlara aynı özenli yaklaşımıyla, nezaketiyle, hayatındaki istikrarla bana her zaman örnek olan ve aynı soruları ne kadar sorsam da bıkip usanmadan anlatan sevgili öğretmenim **Doç Dr. B. Handan ÖZDEMİR**'e bendeki tüm emekleri için tüm kalbimle

Vakalara yaklaşım tarzına hayran olduğum sevgili öğretmenim ve tez danışmanım **Doç. Dr. Özlem ÖZEN**'e bana kattığı okuma, okuma ve okuma azmi, insan sevgisi, mücadeleyi elden bırakmama isteği ve engin patoloji bilgisi için tüm kalbimle teşekkür ederim.

Renkli ve hareketli rutinlerin uzmanı, dakikliği ve mükemmeliyetçiliği konusunda üstüne kimseyi tanımayacağım, işini iyi yapmaya gösterdiği özeniyle her zaman örnek aldığım, hayatı seven öğretmenim **Yrd. Doç. Dr. Nihan HABERAL REYHAN**'a tüm emekleri için çok teşekkür ederim.

Dikkati ve geniş patoloji bilgisiyle bizlere çok şey öğreten, kitaplarda aradığımız bilgilerin çoğunu bulabileceğimizi gösteren, işine olduğu kadar sağlığına ve görünümüne de özen göstererek bizlere örnek olan sayın öğretmenim **Yrd. Doç. Dr. Ünser ARIKAN**'a emekleri için teşekkürü borç bilirim.

Beraber yürümeye başladığımız bu yolda, bana çok emeği geçen, kötü günlerimde beraber ağladığım, iyi günlerimde keyifle beraber sevindiğim, öğle yemeklerinde ve makroskopi odası çıkışı akşamları işin yorgunluğunu muhabbetleriyle attığım, hayat boyu arkadaşlığımızın sürmesini tüm kalbimle istediğim canım dostlarım **Dr. Alper KOÇBIYIK** ve **Dr. Aysel ÇOLAK**'a bana kattıkları ve emekleri için çok teşekkür ederim.

Tanısmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım **Dr. Gülnur GÜVEN** ve **Dr. Berrin ÇAYLAK**'a arkadaşlıkları için teşekkür ederim.

Verilerin istatistik analizini titizlikle yapan sayın **Dr. Ayşe Canan YAZICI**'ya emekleri ve nezaketi için çok teşekkür ederim.

Mükemmel sekreterlerin insanların işlerini nasıl hafiflettiklerini sayenizde gördüm sevgili arkadaşlarım **Ayten ŞAHİN**, **Sema BEHLÜLGİL** ve **Sevgi KAVKALI**. Sizin gibi işini harika yapan, güler yüzü eksik etmeyen, nezaketlerini hep koruyan, sabırlarına hayran olduğum insanlarla çalışmak bana da nasip olduğu için kendimi çok şanslı hissediyorum. Bende emekleriniz için çok teşekkür ederim.

Saatlerimizi geçirdiğimiz makroskopi odasında bizimle birlikte çalışan, yorulan ve eğlenen sevgili arkadaşlarımız **Halil ÖZCAN, Emel PEKER, Büşra OKURSOY, Leyla BAŞKAN** ve **Gürkan GÜMÜŞOĞLU**'na titiz çalışmaları, profesyonellikleri ve olumlu enerjileri için çok teşekkür ederim.

İşlerini özenle yaparken güler yüzlerini bir an olsun eksik etmeyen, muhabbetlerini çok arayacağım **Sultan DEĞİRMENCİ** ve **Ayhan ALTUN**'a çok teşekkür ederim.

En kötü günlerimde de en güzel günlerimde de yanımda olduğunuz için o kadar şanslıyım ki... Her zaman bana destek olan canım **Seyhan Teyzem**, hep gülen ve güldüren birtanecik **Hasan Eniştem**.. Bana olan emeğinizi ve hakkınızı ödeyemeyeceğimi biliyorum. Hayatta hala birşeyler başarabilecek gücü kendimde bulabiliyorsam sizin sayenizedir, sizi çok seviyorum **DİNÇ Ailesi**...

Canım annem, babam ve ağabeyim **Mine, Mehmet Ali** ve **Mert Aydın YILMAZ**'a beni ben yaptıkları, hayata devam etmem için ihtiyacım olan gücü kalbimde topladıkları ve hiç bitmeyeceğini bildiğim karşılıksız sonsuz sevgileriyle yanımda oldukları için minnettaram.

Desteği ve anlayışı ile benim için zorlukları kolaylaştıran, güler yüzüyle her günümü güzelleştiren, tavsiyeleriyle bana yol gösteren sevgili eşim **Aytekin ÜNLÜKAPLAN**'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Özet

Hepatoselüler karsinomda (HCC) tümörün yinelemesi önemli bir prognostik belirteçtir. Özellikle de HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Yineleyecek olguların önceden bilinmesi, yakın takip ve tedavi açısından oldukça önemlidir.

Morfometrik yöntemler ile değerlendirilen çekirdek özellikleri çoğu kanserde kullanışlı prognostik öngörücüler olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada amaç, HCC'nin biyolojik davranışını belirleyen bazı histopatolojik ve morfometrik özellikleri, HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu sonrasında HCC'nin yinelediği (Grup1) ve yinelemediği (Grup2) gruplar arasında karşılaştırmaktır.

HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan ve 6 tanesinde tümör yinelemesi görülen 37 hastanın hepatektomi materyallerine ait arşiv preparatları ve dosya bilgileri tekrar incelendi. Her olguda; yaş, cinsiyet, tümör odağı sayısı, en büyük odak çapı, etiyoloji, tümör sınırları, tümör ve komşuluğunda inflamasyon, patern, nekroz, özel hücre tipi, yağlı değişiklik, Mallory cisimciği, çekirdekte inklüzyon, mikrovasküler invazyon ve mitoz yeniden değerlendirildi.

Her olgudan en az 50 tümör hücresi içerecek şekilde, x1000 büyük büyütmede, en az 5 adet alanın fotoğrafı çekildi. Her alanda seçilebilen tüm hücrelerin çekirdekleri ImageJ (1.40) programındaki kalem aracı kullanılarak belirlendi ve çekirdek çevresi, alanı ve yuvarlaklık yüzdesi hesaplandı.

Parametrik testlerin ön şartlarını yerine getiren değişkenler için iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında Student's t testi, ikiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Tek Yönlü Varyans Analizi yöntemi (One Way ANOVA) kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare testi, Olabilirlik oran testi ve Fisher-Exact test kullanıldı. Sonuçlar n (%) olarak ifade edildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri setinin analizinde SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version 13.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı.

Sonuçlara bakıldığında Grup 1’de az diferansiye tümör oranının anlamlı olarak Grup 2’den fazla olduğu ($p=0.042$) görüldü. Bunun yanı sıra anlamlı olmamakla birlikte Grup 1’de mikrovasküler invazyon ve mitoz sayısı ortalaması Grup 2’ye göre daha fazladır. Grup 2’de ise kolestaz, Mallory cisimciği, nekroz, tümörde inflamatuvar infiltrat ve yağlı değişiklik daha fazladır. Morfometrik özellikler her iki grupta benzer oranda saptanmıştır. İntilendirmelerin çoğu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu da çalışmadaki yineleyen HCC sayısının azlığına bağlı olabilir. Literatürde artmış mitotik aktivite, tümörde yüksek grade ve mikrovasküler invazyonun yineleyen HCC için öngörücü faktörler olabileceği bildirilmektedir. Az sayıda çalışmada ise patolojik inceleme ile yinelemenin öngörülemediği belirtilmiştir. HCC nin grade’i nükleer morfometrik özellikleri de içermektedir. Bu çalışmada; tümör yinelemesinin hücre morfolojisi dışındaki faktörlerle ilişkili olabileceği hipotezi desteklenmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatoselüler karsinom, rekürrens, histopatoloji, morfometri.

The Role of Histopathologic Factors and Morphometry in Predicting Hepatocellular Carcinoma That Recur After Liver Transplantation

Recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) is an important prognostic marker. It is one of the most important risk factors in mortality of the patients who had liver transplantation for this reason. The prediction of a possible recurrence of the tumor is pretty important for the close follow-up and medical therapy of these patients.

The nuclear parameters that can be measured by morphometric indices were reported in the literature to be the predictors of prognosis in other types of tumors. The data achieved from computerized image analysis systems are known to be either objective or easy to obtain by a conventional microscopic analysis.

The aim of this study is to compare some of the histopathologic and morphologic features that may determine the biologic behaviour of HCC, between recurrent (Group1) and nonrecurrent (Group2) groups.

The hospital files and hepatectomy slides of 37 patients who had a liver transplantation because of HCC were examined again. Six of these patients were known to develop recurrence of HCC.

Age, sex, number number, largest tumor size, etiology, tumor edges, tumor and background inflammation, architecture, necrosis, cell types, fatty change, Mallory bodies, nuclear inclusion, microvascular invasion and mitoses are reevaluated in each case.

Five images that contain at least 50 tumor cells -enlarged x1000 times under light microscope- were obtained for each case. All the nuclear contours on each image were defined by the pencil tool of ImageJ (1.40) programme. The nuclear area, perimeter and circularity of each cell were calculated by the same programme.

Student's t test, One Way ANOVA, Pearson Chi-square test and Fisher-Exact tests were used in statistical analysis. The results were given in n (%). $p < 0.05$ was accepted as scientifically significant. SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version

13.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA) statistical programme was used in the analysis of our data.

Poor differentiation was scientifically significant ($p=0.042$) in Group 1. Although they were not scientifically significant, microvascular invasion and increased mitotic activity were detected to be more prominent in Group 1. Again although not scientifically significant, cholestasis, Mallory bodies, necrosis, tumor inflammation and fatty change were the features in Group 2 that were detected to be more prominent when compared to Group 1. Both of the groups were detected to have similar morphometric results. These results can be explained with the limited number of cases -especially recurrent HCC group- in the study. Increased mitotic activity, higher tumor grade and higher microvascular invasion rates were reported in the literature to be strong possible predictors of HCC that recur. There are also rare studies in the literature reported that pathologic studies are unable to predict the recurrence of HCC. The grade of HCC also contains the nuclear morphometric features. In this study, the hypothesis of “factors other than cell morphology are prone to have relation with tumor recurrence” was supported by the way.

Key words: Hepatocellular carcinoma, recurrence, histopathology, morphometry.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Etiyopatogenez	2
Yaş ve cinsiyet.....	3
Genetik, Konjenital Anomaliler ve Metabolik Bozukluklar.....	3
MHC ve Kan Grubu Antijenleri	3
Aile Hikayesi	4
Konjenital Anomaliler ve Sendromlar.....	4
Metabolizma Bozuklukları	4
α_1 – Antitripsin (α_1 AT) Eksikliği	5
Aşırı Demir Yüklemesi.....	5
Bakır Depolanması	5
Diyabet.....	5
Aflatoksin B ₁ (AFB ₁)	6
Alkol	6
Hepatit B Virüsü (HBV).....	6
Hepatit C Virüsü (HCV).....	7
Siroz.....	7
Prekanseroz Lezyonlar.....	8
Makrorejeneratif Nodül, Adenomatöz Hiperplazi, Displastik Nodül.....	8
Karaciğer Hücre Displazisi (Büyük ve Küçük Hücre Değişikliği)	9
Klinik Prezantasyon, Radyolojik İnceleme ve Laboratuvar Bulguları.....	9
Makroskopi.....	10
Tümör Yayılımı	11
Histopatoloji	11
Yapısal Paternler.....	12
Sitolojik Varyantlar	13
Derecelendirme.....	15

Hepatoselüler Karsinomun Malign Progresyonu	16
Moleküler Biyoloji	16
Elektron Mikroskopi.....	17
Multisentrik Hepatoselüler Karsinom gelişimi	17
Hepatoselüler Karsinom'da Yineleme	18
Morfometri	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
Patolojik İnceleme	20
Morfometrik İnceleme.....	21
İstatiksel Analiz	21
BULGULAR	22
TARTIŞMA.....	41
KAYNAKLAR.....	45

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler karsinom (HCC) prognozu kötü olduğu bilinen agresif bir kanser olup dünyada erkeklerde beşinci, kadınlarda dokuzuncu en sık görülen kanserdir¹. Ayrıca HCC, kanser ilişkili ölüm sebeplerinden üçüncüsü olarak da agresifliğini kanıtlamıştır². Son yıllarda bazı ülkelerde HCC insidansında artış görülmektedir^{3, 19}. Bu artışın bir kısmını Hepatit C enfeksiyonu insidansındaki artış açıklasa da, olguların önemli bir kısmında kriptojenik siroz olması dikkat çekicidir^{3, 75}. HCC'li hastalarda 3 yıllık sağ kalım %13'ten azdır, olguların %75-80'i ise siroz zemininde gelişir⁴. Olguların tek tedavisi cerrahi sınırlarda tümör bırakmaksızın tümör eksizyonudur⁴²⁻⁴⁴. Rezeksiyonu mümkün olmayan hastalarda ise karaciğer transplantasyonu (KT), seçilmiş hastalarda değerli bir tedavidir⁴⁶⁻⁵⁰. Özgül seçim kriterlerinin kullanımının HCC nedeniyle KT yapılan hastaların hastaliksız sağkalım oranlarında gelişme sağladığı gösterilmiştir. "Milan ve University of California at San Francisco (UCSF)" kriterleri ise en yaygın kullanılan kriterlerdendir^{38, 39, 54, 55}. Her ne kadar bu kriterler tümör boyutu ve sayısını esas alsın da, bu hastaların karaciğerlerinin histopatolojik incelemeleri HCC'nin biyolojik davranışını çok daha iyi gösteriyor olabilir.

Tümörün yinelemesi, HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Bu durumun önceden bilinebilmesi, riskli hastalarda daha yakın takip veya kemoterapi ile önlenmesi açısından oldukça yararlı olacaktır.

Morfometrik yöntemlerle değerlendirilen nükleer özellikler çoğu kanserde kullanışlı prognostik öngörücüler olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu bilgiler benign ve malign hücre ayırımında ve farklılaşmayı saptama açısından da başarılı bulunmuştur^{8, 13}. Bilgisayarlı morfometri bilgileri hem objektiftirler, hem de konvansiyonel mikroskopik analiz ile elde edilebilirler. Bu çalışmada amaç, HCC'nin biyolojik davranışını belirleyen histopatolojik özellikler ve bu özelliklerin HCC hücrelerinin nükleuslarının morfometrik incelemesi ile de doğrulanabilirliğini araştırmak ve yineleyen HCC nedeniyle doğabilecek kötü prognozların önlenmesine katkıda bulunmaktır.

GENEL BİLGİLER

Primer karaciğer kanseri - çoğu HCC olmak üzere - kanserlerin yaklaşık olarak %5.4'ünü oluşturmakta olup bazı toplumlarda en sık görülen kanserdir. Olgular en çok Asya'da (tüm HCC'lerin %76'sı) ve bunu takiben Afrika'da görülmektedir. HCC'nin yıllık insidans oranları Kuzey ve Güney Amerika, Kuzey ve Merkez Avrupa, Avustralya'daki popülasyonlarda 5/100.000'den azdır⁸⁴. Akdeniz ülkelerinde ise 15/100.000 gibi orta seviyede bir oran vardır. En yüksek yıllık insidans oranları ise Kore, Tayvan, Mozambik ve Çin'de görülmekte olup 36/100.000'e ulaşmaktadır⁸³. Her coğrafik alanda siyahların beyaz ırka göre yaklaşık üç kat daha fazla orana sahip olduğu bilinmektedir. Dünya çapında erkek predominansı görülmektedir. Bu predominans düşük insidans görülen alanlarda 1.5:1, yüksek insidans gösteren alanlarda ise yaklaşık 3:1'dir¹⁶.

HCC olgularının %85'den fazlası kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunun yüksek oranlarda görüldüğü ülkelerde görülmektedir. Bu bölgelerde HBV taşıyıcılığı enfekte olmuş olan anneden vertikal yolla geçerek daha çocuklukta başlamakta ve yetişkin dönemine gelindiğinde HCC riskini 200 kat arttırmaktadır. Bu hastaların yarısında siroz görülmeyebilmekte olup kanser genellikle 20-40 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. HBV'nin prevalan olmadığı Batı ülkelerinde ise HCC olgularının %85-90'ında siroz görülmekte ve kanser çoğunlukla 60 yaşından önce ortaya çıkmaktadır⁵⁶. Amerika'da 1976 yılından 1996 yılına kadar HCC insidansının üç katına çıktığı bilinmekte olup bunun özellikle hepatit C virüsü nedeniyle gelişmiş viral sebepli siroz olgularındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir.

ETİYOPATOGENEZ

Yaş, cinsiyet, kimyasal maddeler, virüsler, hormonlar, alkol, siroz ve beslenme şekli gibi birçok faktör HCC'nin gelişiminde rol oynamaktadır. HBV, HCV veya her ikisinin birden görülmesi HCC'nin dünya çapında en çok görülen sebepleridir. Batı toplumlarında alkol kaynaklı karaciğer hasarı karaciğer sirozunun önde gelen sebebi olup HCC açısından en önemli risktir. Güney Çin ve Afrika'da yüksek seviyelerde aflatoksinin diyetle alımı özellikle HBV ile enfekte hastalarda önemli bir çevresel sorundur. Ayrıca demir yüklenmesi, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı ve yüksek doz anabolik steroid kullanımı gibi başka dış faktörler de tanımlanmıştır. Özellikle α -1-antitripsin eksikliği ve hemokromatozis gibi kalıtsal genetik hastalıklar birlikteliğinde siroz gelişimi hastayı HCC için daha yüksek riskli gruba sokmaktadır¹⁷.

HCC gelişme riski etiyolojik faktörlerin birlikte görülmesiyle birlikte artar; örneğin HCV enfeksiyonu ve alkol kullanımı; HBV enfeksiyonu ve aflatoksin maruziyetinin birlikteliği gibi¹⁷.

Yaş ve Cinsiyet

HCC'nin insidansı tüm toplumlarda yaşla birlikte artmakta olup yaşlılarda ise azalma eğilimindedir. Genellikle, tümörün en çok görüldüğü yaş, o bölgedeki tümör insidansı ile orantılıdır. Yüksek HCC insidansı görülen bölgelerde hastalar daha gençken, düşük insidans görülen bölgelerde hastalar daha yaşlıdır. HCC çocuklarda da görülebilmektedir. Batı ülkelerinde, konjenital anomaliler ve değişik metabolik hastalıklar bu olguların bir kısmını oluşturur. Özel bir alt tip olan fibrolamellar karsinom da gençlerde görülmektedir¹⁷.

Erkek cinsiyetin bölgelerin tümünde baskın olduğu görülmektedir. HCC'nin yüksek insidans gösterdiği bölgelerde erkek/kadın oranı 4/1 ile 8/1 arasında değişmektedir. Bu erkek cinsiyet baskınlığı tümörün androjen-bağımlı bir tümör olabileceğini⁵² düşündürmüş olsa da cinsiyet steroidlerinin karsinojenik olmadığı ama anormal büyümede hızlandırıcı faktörler olabileceği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra erkek baskınlığının muhtemel başka bir sebebinin de erkeklerde alkol, sigara alışkanlıklarının ve siroz oranının daha yüksek olması olabileceği öne sürülmüştür¹⁷.

Genetik, Konjenital Anomaliler ve Metabolik Bozukluklar

HCC'nin birlikteliğinin görüldüğü nadir genetik, konjenital veya metabolik kökenli hastalıklar bilinmektedir. Bu durumlarda tümör hayatın çok erken dönemlerinde gelişmektedir¹⁷.

MHC ve Kan Grubu Antijenleri

Güney Afrika'da HCC'li 102 hasta ve 208 kontrolle yapılan analizde majör histokompatibilite kompleksi (MHC) antijenlerinin hepatit B virüs enfeksiyonu veya HCC ile bir ilişkisi saptanmamıştır. Çin'de yapılan benzer bir çalışmada da MHC grup antijenleri ve kan grupları ile HCC gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır¹⁷.

Aile Hikayesi

Literatürde, 7 ailede üç nesil boyunca yapılan incelemelerde 8 ay- 16 yaş arasında 100 çocukta HCC olgusu bildirilmiştir¹⁷. Bu olguların 95 tanesinde kronik hepatit B enfeksiyonu saptanmıştır. Olguların çoğu erkek çocuklarda görülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda erken aşılamanın çocukları hepatit B virüs enfeksiyonundan korumadaki önemi tekrar ortaya çıkmıştır¹⁷.

Konjenital Anomaliler ve Sendromlar

Literatürde HCC ile birlikteliği görülen kalıtsal hastalıkların bahsedildiği olgu sayısı artmaktadır. Kolonda ailesel polipozisli 3 olgu, Alagille sendromlu 9 olgu ve ataksi-telenjiektazili 3 olgu bildirilmiştir. Diğerleri ise kalıtsal hemorajik telenjiektazi, Byler-tipi ailesel kolestatik siroz, neonatal hepatit/biliyer atrezi, konjenital hepatik fibrozis, nörofibromatozis, Soto sendromu, situs inversus ve fetal alkol sendromudur. Bunlardan bazılarının sadece rastlantı olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır¹⁷.

Metabolizma Bozuklukları

Kalıtsal tirozinemi (tip I) bu gruptaki hastalıklar içinde en yüksek malignite riski taşıyan hastalıktır. Bir çalışmada 43 hastadan 16'sında (%37) yeterli diyet kontrolüne rağmen HCC geliştiği görülmüştür¹⁰². Bu gelişim mikro-makronodüler siroz, karaciğer-hücre displazisi, serum AFP'inde artış ve sonuçta HCC olarak progresif şekilde izlenmiştir. Bu nedenle bu olgulara yaklaşık 2 yaşında karaciğer transplantasyonu önerilmektedir. Belki de bu yaklaşım sayesinde daha yakın zamanlı bir araştırmada malign transformasyon

sıklığının azalmış olduğu – 108 hastanın 20'sinde malign transformasyon, %18-görölmüştür¹⁷.

Glikojen depo hastalıklarında, karaciğerde siroz olsun ya da olmasın, gelişen tümör genellikle karaciğer adenomudur. Karsinomlar ise tip I ve tip IIIb'de bildirilmiştir¹⁷.

HCC, hipersitruinemi hastalarında da görölebilmektedir. Bu olgularda karaciğerde siroz yoktur ve sitruin karsinojen olabilir¹⁷.

Hepatik tip porfirinin de HCC gelişimi riskinin 61 kat artmış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur¹⁷.

α_1 – Antitripsin (α_1 AT) Eksikliği

α_1 AT; tripsin, kimotripsin ve lökosit elastaz gibi serin proteazlarının inhibitörüdür. Karaciğerde sentezlenir ve kana salınır. α_1 AT eksikliğinde ise salınmaz ve bu durum α_1 AT içeren PAS-pozitif, diyastaz rezistan globüllerin birikimine neden olur. Bunun yanı sıra enzim bozukluğu olmayan hastalarda da karaciğer adenomu ve HCC hücrelerinde α_1 AT globülleri görölmektedir. α_1 AT eksikliği, bakır depo hastalığı ve Mallory cisimciklerinin üç hastada HCC ile eş zamanlı göröldüğü de bildirilmiştir. Tüm bunlar göz önüne alındığında, α_1 AT'nin enzim eksikliği veya tümör nedeniyle karaciğer dışına salınamamasının tümör büyümesinde hızlandırıcı rol oynadığı düşünölmektedir¹⁷.

Aşırı Demir Yöklenmesi

Kalıtımsal hemokromatozis otozomal resesif bir hastalıktır. Demir, çoğu organda olduğu gibi karaciğerde de birikir ve siroza neden olur. Erkekler daha çok etkilenmektedir. HCC gelişme riski yüksektir ve 1917-1968 yıllarını kapsayan çalışmada¹⁷ hastaların yaklaşık %22'sinde HCC'nin ölüm nedeni olduğu görölmüştür. Bu hastalar genel toplumdan 219 kat fazla HCC gelişme riski taşımaktadırlar. Malignite kadınlarda veya presirotik fazdaki hastalarda nadir bulunmaktadır. Eşlik eden risk faktörleri alkol ve kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olup hepatit C virüsü bu hastalarda eşlik eden risk faktörü değildir. Bu hastalıkta HCC dışındaki, deri ve özofagus kanserleri için de artmış risk olduğu bilinmektedir¹⁷.

Bakır Depolanması

Erkeklerde daha çok görülen ve siroza neden olan Wilson hastalığında karaciğerde önemli miktarda bakır birikimi görülmektedir. Literatürde 11 tane Wilson hastasında uzun süreli siroz sonrası HCC geliştiği görülmüş olup bu hastaların 8 tanesi erkektir. Ayrıca bakır birikiminin olduğu bilinen primer biliyer siroz hastalarında da HCC görülebilmektedir¹⁷.

Diyabet

Literatürde diyabetiklerde artmış HCC riski olduğunu gösteren geniş çalışmalar olsa da bu çalışmalarda insülin, ilaçlar, alkol, virüsler ve siroz analizi yapılmamıştır¹⁷.

Aflatoksin B₁ (AFB₁)

AFB₁ insanlarda ve birçok hayvan türünde potent bir karaciğer karsinojenidir. Aspergillus parasiticus ve Aspergillus flavus tarafından üretilir. Yüksek seviyelerde alımı özellikle eşlik eden kronik HBV enfeksiyonu olduğunda HCC riskinin 50 kat daha fazla olduğu çok önemli bir çevresel tehlikedir¹⁷.

AFB₁ sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize edilerek hücresel makromoleküllere kovalent olarak bağlanan AFB₁-5,9-oksit reaktif formuna çevrilir. DNA guanin N7 pozisyonundaki reaksiyon, TP53 tümör supresör geninde (249 nolu kodonda) arjininin serin ile değişmesine neden olan G:C > T:A mutasyonuna yol açar. Güney Çin ve Afrika, yemeklerin AFB₁ ile en çok kontamine olduğu bölgeler olup bu bölgelerde görülen HCC'lerin >%40'ında bu mutasyon vardır. Ayrıca preneoplastik lezyon veya HCC'si olan hastaların serum DNA'larında bu mutasyon saptanabilir. AFB₁ kontaminasyonunun az olduğu veya hiç görülmediği bölgelerde kodon 249 transversiyon mutasyonu çok nadirdir veya yoktur¹⁷.

Alkol

Batı ülkelerinde alkol kaynaklı karaciğer hasarı karaciğer hastalığı ve sirozun önde gelen nedeni olup HCC'nin de en önemli risk faktörüdür. Kadınlarda günlük >50g, erkeklerde günlük >80g düzenli etanol alımının karaciğer sirozunu tetiklemede yeterli olduğu belirtilmektedir. Etiyolojisinde alkol kullanımı ile birlikte diğer nedenlerden dolayı karaciğer hastalığı olan (kronik HCV enfeksiyonu gibi) hastalarda HCC gelişim riski en yüksek seviyededir¹⁷.

Hepatit B Virüsü (HBV)

HBV, hepadnavirüsler olarak bilinen hepatotropik DNA virüsleri ailesinden küçük bir DNA virüsüdür. HBV temel olarak Hepatit B yüzey antijeninden (HBsAg) oluşan dış zarf ve hepatit B kor antijeni (HBcAg), bir DNA polimeraz/reverse transkriptaz ve viral genom içeren iç kordan (nükleokapsid) oluşmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar kronik HBV enfeksiyonunun HCC gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir^{35,36}. Kronik HBV enfeksiyonlu bireylerde HCC gelişme riski, enfekte olmayan bireylere göre 100 kat daha fazladır. Doğumda enfekte olmuş erkek bireylerde hayat boyu HCC gelişme riski % 50'ye yaklaşmaktadır. Tüm bunlara rağmen HBV kaynaklı hepatokarsinogenezde, HBV'nin direkt onkojenik rolünü kanıtlayacak ortak bir moleküler mekanizma hala tanımlanamamıştır. Fakat bu onkojenik rolü destekleyecek 3 ayrı yolak bilinmektedir:

1. HCC'nin kromozomal DNA'sında HBV DNA integrasyonu,
2. p53'e bağlanarak inaktive ettiği bilinen X proteinin HBV kaynaklı HCC gelişimindeki rolü,
3. Hayvan deneylerinde kronik hepadnavirüs enfeksiyonunda HCC gelişimi.

Bunlara ek olarak HBV aşılmasının artışı takiben HCC insidansında azalma görülmesi de bu etiyolojik rolü desteklemektedir. HDV enfeksiyonu varlığının, sadece HBV enfeksiyonu varlığından HCC gelişim riski açısından farkı olmamakla birlikte latent periyodunu değiştirebilir. Sadece HBV enfeksiyonu sonrası latent dönem 30-60 yılken, HDV enfeksiyonu eklendiğinde bu süre 30-40 yıl olmaktadır¹⁷.

Hepatit C Virüsü (HCV)

HCV tek sarmallı, pozitif polariteli RNA genomu içermektedir. HCV genomu klonlanabildikten sonra değişik coğrafik bölgelerde belirgin genetik heterojenite olduğu saptanmıştır. Sekans karşılaştırmaları en az 6 değişik HCV genotipi olduğunu göstermiştir. HCV genomunun her alanında mutasyon olabilese de en çok değişken olanla kısım E1 ve E2 zarf proteinleridir. HCV'de görülen mutasyon oranı HBV'de görülenden 10 kat fazladır. Bazı HCV genotipleri HCC gelişimi ile diğerlerinden daha çok ilişkili olabilir. Çalışılan popülasyona göre değişmekle birlikte HCC hastalarının %15-80'inde Anti-HCV antikorları bulunmaktadır. Japonya, İtalya ve İspanya'da HCV, HCC'nin önde gelen sebebi olarak görülmekte olup Güney Afrika ve Tayvan'da daha az role sahiptir. HCV ilişkili HCC tipik olarak enfeksiyondan sonra 20-30 yıl içinde gelişmekte ve genellikle öncesinde

siroz belirlemektedir. Bunlara rağmen HCV'nin hücrel genoma integrasyonu veya HCC'nin moleküler patogenezinde direkt rolü olduğu ile ilgili bir kanıt yoktur. HCC'nin daha çok HCV'nin yol açtığı, fibrozis ve siroza ilerleyen kronik karaciğer hasarı ile oluştuğu düşünülmektedir¹⁷.

Siroz

Temel klinik HCC risk faktörü genellikle etiyolojisinden bağımsız olarak siroz varlığıdır. HCC'lerin %70-90'ı değişen çaplarda geniş nodüller ile karakterli makronodüler siroz görülen hastalarda gelişmektedir. Makronodüler ve karışık makro-mikronodüler siroz tipik olarak viral hepatit, metabolik bozukluklar ve toksik karaciğer hasarı sebebiyle veya birlikteliğinde görülmektedir. Mikronodüler siroz yaklaşık 3mm çapta, santral ven içermeyen uniform nodüller ile karakterizedir. Bu tip siroz genellikle alkolik karaciğer hastalığı, hemokromatozis ve biliyer sirozun örneğidir¹⁷.

PREKANSERÖZ LEZYONLAR

HCC'nin çok basamaklı bir gelişimi olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiş olsa da etik nedeniyle bu gelişim insanlarda netleştirilememiştir. Fakat adenomatöz hiperplazi ve karaciğer-hücre displazisi bu konuda en çok incelenen lezyonlardır¹⁷.

Makrorejeneratif Nodül, Adenomatöz Hiperplazi, Displastik Nodül

Rejeneratif karaciğer nodülleri sirozun bir parçası olup nadiren büyük boyutlara ulaşarak tümör-benzeri bir görüntü alabilirler. Bu lezyonlar “makrorejeneratif nodül, adenomatöz hiperplazi ve displastik nodül” gibi değişik terimlerle adlandırılabilir. Bu lezyonlar “sıradan” ve “atipik” olmak üzere ikiye ayrılmıştır¹⁷. Sıradan lezyonda yapısal ve/veya hücrel bozukluklar görülmezken, atipik lezyonlarda vardır. Çoğu çalışma, sıradan lezyonların sadece rejeneratif olduğunu, atipik olanlarınsa prekanseröz olduklarını belirtmişlerdir. Yakın zamanlı çalışmalarda ise şu şekilde bir sınıflandırma savunulmaktadır:

- Atipili/atipisiz geniş rejeneratif nodüller ve düşük dereceli displastik nodüller (her ikisi de non-neoplastik).
- Yüksek dereceli displastik nodüller ve düşük dereceli HCC (her ikisi de neoplastik).

Nodüler lezyonu tanımlamak için henüz bir boyut belirlenememiştir. Çapları 1-5cm arasında değişmekte, en çok 2-3cm çapta oldukları görülmektedir. Bu nodüller modern görüntüleme yöntemleriyle ve HCC taraması yapılmakta olan hastalarda saptanmaktadır. Tümör varlığında daha büyük ve/veya daha çok sayıda oldukları, “nodül içinde nodül” ve malign değişiklik odağı içerdikleri bildirilmiştir¹⁷.

Displastik nodüller tamamen veya kısmen fibrozis ile çevrilmiş olup kesit yüzünden dışarı doğru çıkma eğilimindedir. Çevre karaciğer dokusu basıya uğramış görünebilir. Portal alan içerseler de septum veya fokal nodüler hiperplazide olduğu gibi merkezi skar görülmez. Karaciğer hücre adenomu veya karsinomdaki gibi nekroz ve kanama da izlenmez. Çevre karaciğer dokusu hemen her zaman sirotiktir. Atipik olarak nitelendirilen nodüllerde nükleer büyüme, belirgin nükleol, artmış nükleus/sitoplazma oranı, proliferasyon merkezleri, karaciğer-hücre displazisi, şeffaf hücre veya yağlı değişiklik, artmış bazofili, asiner yapılar ve nodül içinde nodül görüntüsü izlenebilir¹⁷.

Hücre proliferasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, sıradan ve atipik nodüller ve HCC’de maligniteye gidildikçe artış olduğu görülmüş olup bu konudaki sonuçlar henüz tutarlı değildir. Buna ek olarak, HCC’nin hücre proliferasyonunun artışı ile değil değişikliğe uğrayan hepatositlerin klonal ekspansiyonundan kaynaklandığını savunan araştırmalar mevcuttur¹⁷.

Karaciğer-Hücre Displazisi (Büyük ve Küçük Hücre Değişikliği)

Yaklaşık 30 yıl önce kullanılmaya başlanan bu terim, bizar, hiperkromatik ve nadiren çok nükleuslu geniş hücrelerin, gruplar halinde veya tüm nodülü kaplayacak şekilde görülmesidir. Rejeneratif, dejeneratif veya prekanseröz bir değişiklik mi oldukları henüz netlik kazanmamıştır. Yapılan çok sayıda çalışmada bu lezyonların erkek cinsiyet, makronodüler siroz, kronik HBV enfeksiyonu ile ilişkili oldukları bildirilmiştir. Küçük hücreli displazide artmış proliferatif aktivite görülürken büyük hücreli displazide görülmemektedir¹⁷.

Özet olarak, hem nodüler lezyonların, hem karaciğer-hücre displazisinin prekanseröz doğaları henüz tartışmalıdır.

KLİNİK PREZENTASYON, RADYOLOJİK İNCELEME VE LABORATUVAR BULGULARI

Hepatoselüler karsinomun kendine özgü semptom veya bulgusu yoktur ve sağlık taraması sırasında bulunmadıysa genellikle geç tanı konulur. Tümör çoğunlukla büyük ve/veya multifokaldır. Yüksek ve düşük insidans görülen bölgelerde prezentasyon şekli farklıdır. Batı ülkelerinde hastalar genellikle orta-yaşlı veya daha yaşlıdır, yıllardır siroz tanısı ile takiptedir. Kanser, bu hastalarda klinik durumlarındaki beklenmeyen bozukluk ile fark edilir. En sık şikayetler sağ üst kadranda ağrı ve kilo kaybıdır. Ateş bazen belirgindir. Hepatik dekompanseasyon sarılık, asit ve ensefalopati ile gelişir. Tropikal Afrika'da hastalar genellikle genç erişkinlerdir. Siroz tümörle eş zamanlı olarak, karaciğer apsesi benzeri fulminan bir tablo eşliğinde fark edilir. İnsidansın orta seviyede olduğu Güneydoğu Asya, Japonya gibi ülkelerde prezentasyon da insidansın az ve çok olduğu iki bölgede görülenlerin arasındadır¹⁵.

Radyolojik görüntüleme teknikleri bazı merkezlerde doku tanısına gerek bırakmayacak şekilde ilerleme kaydetmiştir. En rutin tetkikler ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi olup manyetik rezonans da artarak tercih edilen bir yöntemdir. Anjiyografi daha riskli bir yöntem olmakla birlikte rezeksiyon öncesi değerlendirme için yararı göz ardı edilemez.

Şüphelenilen metastaz odakları durumunda ise göğüs direkt grafisi, kemik taraması ve diğer görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Konvansiyonel biyokimyasal testlerin sınırlı bir değeri olsa da, yüksek serum alkalın fosfataz seviyesi ve normal veya hafifçe artmış bilirubin seviyesinin birlikteliği tümörü akla getirmektedir. Alfa-fetoproteinde (AFP) > 500 ng/ml gibi belirgin bir artış veya < 100 ng/ml bile olsa sürekli bir artış kuvvetli olarak HCC'yi destekler. Fakat her HCC'de AFP yüksekliği görülmeceği gibi diğer karaciğer hastalıklarında da AFP artışı olabileceğini unutmamak gerekir. Bunlara ek olarak HCC gelişiminin erken evrelerinde AFP seviyeleri klinik HCC evresiyle çok doğru orantılı değildir. Bu durumda AFP seviyesi diğer klinik semptomlar, bulgular ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Bir başka HCC-özgül belirteç des-gamma-karboksiprotrombin (DCP) olup bu belirteç kabaca AFP ile eşdeğerdir¹⁵.

MAKROSKOPİ

HCC'nin makroskopik özellikleri tümör çapına ve siroz varlığına göre değişir. Sirozla birlikte görülen çoğu HCC genellikle fibröz kapsüllü ve intratümöral septumlar içeren ekspansil bir tümör olma eğilimindedir. Zeminde siroz olmaksızın görülen HCC ise masif olup kapsülsüz olma eğilimindedir. Değişen derecelerde infiltratif büyüme, portal venlerde tümör trombüsleri ve ileri evre tümörlerde sık görülen intrahepatik metastazlar makroskopik görünümü etkiler. Nadiren, karaciğer sirozundaki rejeneratif nodüllerden ayırt etmesi zor olan çok sayıda tüm karaciğere yayılmış tümör nodülleri olabilir.

Hepatosellüler karsinomlar nadiren pedinküle olabilirler. Bu durumda hastalar genellikle kadın olup tümörün karaciğerin aksesuar lobundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Cerrahi rezeksiyonu takiben prognoz çok iyidir.

TÜMÖR YAYILIMI

Özellikle portal ven olmak üzere kan damarlarına invazyon HCC'nin karakteristik özelliğidir. İleri evre HCC'li olguların otopsisinde portal vende tümör trombüsü %70'ten fazla oranda görülmüştür. İntrahepatik metastazlar da çoğunlukla portal ven dalları ile tümör yayılımı sonucu oluşmaktadır. Ana safra kanallarına tümör invazyonu klinik olarak nadir de olsa otopsi olgularında %6 oranında bulunmuştur. Karaciğer dışı yayılım genellikle hematojen yolla gerçekleşmekte olup akciğerler en sık görülen hedeftir. Bölgesel lenf nodu metastazları sık olsa da uzak lenf nodu tutulumu nadirdir¹⁵.

HİSTOPATOLOJİ

HCC hepatosite benzeyen tümör hücrelerinden oluşmaktadır. Stromada sinüzoid benzeri, tek sıralı endotelle döşeli boşluklar vardır. Normal karaciğer dokusundaki sinüzoidal endotel hücrelerinin aksine bu hücreler CD34 ve Faktör VIII antikorlarıyla pozitif reaksiyon vermektedirler. Ultrastrüktürel incelemede endotel hücreleri ve tümör hücreleri arasında bazal membran benzeri yapı görülmekte olup bu yapı immünohistokimyasal olarak da laminin ve tip IV kollajen antikorlarıyla pozitif reaksiyon vermektedir. Yani, sinüzoid benzeri boşluklar kapiller damarları andırmaktadır. Sinüzoidlerin bu fenotipik değişikliğine kapillerizasyon denmektedir¹⁷.

Sinüzoidal kan boşluklarında antilizozim ve CD68 antikorlarıyla immünohistokimyasal olarak pozitif reaksiyon veren, değişen sayılarda makrofajlar bulunmakta olup bunlar iyi diferansiye tümörlerde Kupffer hücrelerini andırmaktadır. HCC'ler yapısal ve sitolojik olarak değişiklik gösterebilirler. Değişik yapısal paternler ve sitolojik varyantlar genellikle kombine halde görülürler.

Yapısal Paternler

- *Trabeküler:*

İyi ve orta derecede diferansiye HCC'lerde en sık görülen paternidir. Tümör hücreleri sinüzoid benzeri boşluklar ile birbirinden ayrılan, değişen kalınlıklarda kordonlar izlenir. İyi diferansiye tümörlerde kordonlar ince olup tümör farklılaşması azaldıkça bu kordonlarda kalınlaşma görülür. Sinüzoid benzeri boşluklarda değişen derecelerde dilatasyon ve ilerlemiş HCC'lerde peliozis hepatis benzeri değişiklik nadiren izlenir¹⁶.

- *Psödoglandüler ve asiner:*

HCC genellikle glandüler bir paterne sahip olup, trabeküler paternle karışık bir şekilde görülür. Glandüler yapı çoğunlukla tek sıralı tümör hücrelerinden oluşur. Psödoglandülerin ortasında sıklıkla PAS pozitif, muskarmin ve Alcian mavisi negatif proteinöz sıvı bulunur. Safra bulunabilir. Psödoglandülerin kistik dilatasyonu olabilir. Glandüler yapılar iyi diferansiye tümörlerde orta diferansiye olanlara göre daha küçüktür¹⁶.

- *Kompakt:*
Sinüzoid benzeri kan boşlukları belirsiz olduğundan tümörde solid bir görünüm izlenir¹⁶.
- *Skirröz:*
Bu nadir tip, sinüzoid benzeri boşluklar boyunca belirgin fibrozis ve tümör trabeküllerinde değişen derecelerde atrofi ile karakterlidir. Küçük boyuttaki tümörlerde bile görülebilir. Skirröz tip, kolanjiyokarsinom veya fibrolamellar karsinomla karıştırılmamalıdır. Benzer fibrotik değişiklikler kemoterapi, radyoterapi ve transkemo arteryel embolizasyonu takiben de görülebilir. Bu gibi post-terapotik fibrozis skirröz varyanttan ayırt edilmelidir. Sirotik olmayan karaciğerde gelişmiş, hiperkalsemiyle giden “sklerozan hepatik karsinom” terimi kullanılan tümörler de aslında ayrı bir histopatolojik antite olmayıp bazıları hepatoselüler, diğerleri ise intrahepatik (periferal) kolanjiyokarsinomlardır¹⁶.

Sitolojik Varyantlar

- *Pleomorfik hücreli:*
Tümör hücreleri hücrel ve nükleer olarak belirgin boyut, şekil ve boyanma farklılığı göstermektedirler. Garip çok çekirdekli veya tek çekirdekli dev hücreler genellikle görülürken, osteoklast benzeri dev hücreler nadirdir. Pleomorfik tümör hücrelerinde kohezyon kaybı olup belirgin bir trabeküler patern izlenmez. Az diferansiye tümörlerde pleomorfik hücreler sık görülür¹⁶.
- *Şeffaf hücreli:*
Tümörün büyük çoğunluğu bol miktarda glikojen nedeniyle sitoplazmaları şeffaf görülen hücrelerden oluşmaktadır. Bu varyant bazen şeffaf böbrek hücreli karsinom metastazı ile karıştırılabilir¹⁶.
- *Sarkomatöz değişiklik:*
HCC nadiren, iğsi hücre veya garip dev hücre proliferasyonu ile karakterli sarkomatöz bir görünümde olabilir. Tümör tamamen sarkomatöz hücrelerden oluştuğunda fibrosarkom ve miyojenik sarkom gibi sarkomlardan ayırmak güçtür. Sarkomatöz özellikler baskın olduğunda tümör sarkomatoid HCC veya sarkomatöz HCC olarak adlandırılır. Olguların çoğunda, tümörün bir kısmında sarkomatöz değişiklik olmakla birlikte trabeküler HCC ve sarkomatöz komponentler arasında transizyonel özellikler sıklıkla görülmektedir.

Sarkomatöz değişiklik daha çok tekrarlayan kemoterapi veya transkemo arteryal embolizasyon yapılan hastalarda daha çok görülmekle birlikte küçük çaplı tümörlerde de izlenebilmektedir. Sarkomatöz hücrelerin çoğu vimentin veya desmin antikorlarıyla pozitifken, albumin ve alfa-fetoprotein antikorları ile negatiftir. Ayrıca bazıları da sitokeratin ile pozitif reaksiyon verebilmektedir¹⁶.

- *Yağlı değişiklik:*

Yaygın yağlı değişiklik en çok 2cm'den küçük, erken evre tümörlerde görülmektedir. Tümör çapı büyüdükçe görülmeye olasılığı azalır ve ilerlemiş tümörlerde yağlı değişiklik nadir görülür. Tam olarak mekanizması belirlenememiş olsa da, hepatokarsinogenezle ilişkili metabolik bozukluklar ve erken neoplastik evredeki yetersiz kan akımı küçük tümörlerde yağlı değişikliğin olası mekanizmalarından sayılabilir¹⁶.

- *Safra üretimi:*

Safra nadiren görülmekle birlikte, görüldüğünde genellikle genişlemiş kanaliküllerde veya psödoglandlarda tıkaç şeklindedir. Safra üretimi belirgin olduğunda tümörde sarımsı bir renk olur ve fiksasyondan sonra yeşile döner¹⁶.

- *Mallory hyalin cisimcikler:*

Bu cisimcikler intrasitoplazmik, düzensiz şekilli, eozinofilik ve PAS -negatiftir. Biriken filamanlardan oluşup immünohistokimyasal olarak ubiquitin antikorları ile pozitif reaksiyon verirler¹⁶.

- *Globüller hyalin cisimcikler:*

Bu cisimcikler küçük, yuvarlak, homojen ve kuvvetli asidofilik intrasitoplazmik cisimciklerdir. PAS–pozitif olup Masson trikrom boyası ile portakal-kırmızı rengi boyanırlar. İmmünohistokimyasal olarak genellikle alfa-1-antitripsin ile pozitifler¹⁶.

- *Soluk cisimcikler:*

Bu cisimcikler intrasitoplazmik, yuvarlak – oval, amorf ve hafifçe eozinofiliktir. Kistik olarak genişleyen endoplazmik retikulumda biriken amorf materyal birikimi olup immünohistokimyasal olarak anti-fibrinojen ile belirgin pozitif reaksiyon göstermektedir.

Daha çok fibrolamellar tip HCC'de görülmekle birlikte özellikle skirröz tip gibi diğer HCC tiplerinde de görülebilir¹⁶.

- *Buzlu cam inklüzyonları:*

Bu inklüzyonlar nadiren HBsAg-pozitif hastaların tümörlerinde görülür. Modifiye orsein, Victoria mavisi veya aldehit fuksin ile ve immünohistokimyasal olarak da HBsAg antikoruyla boyanma gösterir. Portal vendeki tümör birikimlerinde veya metastazlarda görülmezler ve bunların tümör hücreleri arasında sıkışıp kalan HBsAg-pozitif hepatositler oldukları düşünülmektedir¹⁶.

- *Fibrolamellar HCC:*

Bu varyant genellikle sirotik olmayan erişkin veya genç erişkinlerin karaciğerlerinde oluşmaktadır. Asya ve Afrika ülkelerinde nadir görülürken Batı ülkelerinde çok nadir değildir. Tümör hücreleri tabakalar ve küçük trabeküller halinde olup hıyalin kollajen demetler ile lameller paternde birbirinden ayrılmıştır. Geniş ve poligonal hücrelerdir ve yoğun eozinofilik ve kaba granüler sitoplazmaları vardır. Eozinofilik granülerlik çok sayıda mitokondri dolayısıyla oluşmaktadır. Soluk cisimcikler sıklıkla görülür, boyanabilen bakır, safra ile birlikte nadiren gösterilebilir¹⁶.

- *İndiferansiye karsinom:*

İndiferansiye karsinom epitelyal karaciğer tümörlerinin %2'sinden azını oluşturacak şekilde nadirdir. Erkeklerde daha çok görülmekle birlikte coğrafik dağılımı le ilgili bilgi yoktur. Yerleşimi, klinik özellikleri, semptomları, bulguları ve tanısal prosedürler açısından hepatoselüler karsinomla farkı yoktur. Fakat HCC ile karşılaştırıldığında daha kötü bir prognozu olduğu söylene de bu konu daha geniş serileri olan çalışmalarla desteklenmelidir¹⁶.

DERECELENDİRME

Histolojik olarak HCC iyi, orta, az diferansiye ve indiferansiye olarak sınıflandırılmıştır¹⁶.

İyi diferansiye

İki cm'den küçük ve erken evre tümörlerde en sık görülen derecedir. İlerlemiş tümörlerde nadirdir. Lezyon, minimal atipi gösteren hücrelerden oluşup ince trabeküler patern içinde artmış nükleus/sitoplazma oranı, sıklıkla psödoglandüler ve asiner yapılar ve yağlı değişiklik içerir. Üç cm'den büyük tümörlerde, eğer varsa iyi diferansiye alanlar çoğunlukla lezyonun periferinde görülmektedir¹⁶.

Orta diferansiye

Genellikle 3 cm'den büyük tümörlerde görülür. Üç veya daha fazla hücre kalınlığında trabeküller halindedirler. Tümör hücrelerinde belirgin eozinofilik sitoplazma ve belirgin nükleollü yuvarlak nükleus vardır. Psödoglandüler bir paternde sık görülebilmekte olup bu psödoglandlar safra veya proteinöz sıvı içerebilmektedir¹⁶.

Az diferansiye

Bu histopatolojik derecede solid patern görülür ve sinüzoid benzeri boşluklar belirgin değildir. Neoplastik hücrelerde artmış nükleus/sitoplazma oranı, pleomorfizm ile bizar dev hücreler görülür. Erken evre küçük tümörlerde ise neredeyse hiç görülmez¹⁶.

HCC'nin malign progresyonu

HCC'nin tek bir nodül içinde bile histolojik olarak değişiklikler gösterdiği bilinmektedir¹⁶. Histolojik derece açısından bakıldığında, 1 cm'den küçük çaplı kanser nodüllerinin çoğunda uniform iyi diferansiye olduğu görülmektedir. 1-3 cm arasında çapa sahip kanser nodüllerinin yaklaşık %40'ında ise değişik diferansiyasyon dereceleri gösteren ikiden fazla farklı dokudan oluştuğu görülmektedir. Daha az diferansiye olan tümör dokuları her zaman nodülün iç kısmında yerleşmekte olup daha iyi diferansiye tümör dokusuyla çevrilmektedir. Tümör çapı büyüdükçe bu daha iyi diferansiye doku alanı da bozulmaya ve diferansiyasyonunu kaybetmeye başlar ve tümör yaklaşık 3cm çapa ulaştığında da tamamen daha az diferansiye kanser dokusuyla değişmiş olduğu görülür. İyi diferansiye bir tümör nodülünde daha az diferansiye alanlar ekspansil tarzda büyürse “nodül içinde nodül” görüntüsü oluşmaktadır¹⁶.

MOLEKÜLER BİYOLOJİ

DNA ve RNA analizleri, in situ hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyonu ve bu yöntemlerin farklı adaptasyonları klinik patolojik araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır¹⁷. Sıçan modellerindeki deneysel karsinogenezde, N-ras, C-myc, C-fos gibi hücrel proto-onkogenlerin aktivasyonu saptanmış olmakla birlikte, insan HCC'lerinde bu durumun daha az inandırıcı olduğu ve klinik veya tanısıl değeri olmadığı düşünölmektedir. C-myc amplifikasyonu ise p53 mutasyonu ile, dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olabilir. C-met proto-onkogeni, hepatosit büyüme faktörü için tirozin kinaz reseptörünü kodlar, potansiyel bir mitogendir ve bu da tümör büyümesi ve metastazına sebep olabilir. p53 ve Rb genleri gibi tümör supresör genleri de araştırılmaktadır. HCC'de özellikle aflatoksin ile ilişkili 249. kodon yerleşimli p53 mutasyonları sık görölmektedir. Ayrıca HBV X geninin de p53'ü inaktive ettiği düşünölmektedir. Rb gen mutasyonları daha nadir görölmekte olup aynı şekilde kötü prognoz parametreleri ile ilişkilidir. Konuyla ilgili diğer çalışmalar proliferasyon oranı, apoptoz ve tümörün az farklılaşması arasındaki ilişki, büyüme faktörlerinin, adezyon moleküllerinin ve integrinlerin rolü, hepatoselüler farklılaşma belirteci olarak albumin mRNA kullanımı ve genomda heterozigosite kaybı araştırılmaktadır. Son olarak artmış telomeraz aktivitesinin preneoplazi, karaciğer kanseri ve progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁷.

Elektron Mikroskopisi

HCC'de ultrastrüktürel özellikler tanımlanmıştır ve kullanışlıdır. Bu özelliklerden bazıları çok sayıda sitoplazmik organel, interselüler kanaliküller ve safra görölmesidir¹⁷.

MULTİSENTRİK HEPATOSELÜLER KARSİNOM GELİŞİMİ

HCC sıklıkla çok sayıda intrahepatik nodül şeklinde ortaya çıkar. HBV integrasyon paterni, kromozomal allel kaybı ve tümör supresör genlerinin mutasyonel inaktivasyonlarında genetik analiz yapıldığında bu nodüllerin birbirinden bağımsız multisentrik gelişim gösterdikleri saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, portal ven tümör trombusünden kaynaklı nodüller veya geniş ana tümör etrafında görölen satellit nodüller intrahepatik metastazlar olarak kabul edilmektedir. Multisentrik HCC tanısı için de

aşağıdaki kriterlerden herhangi biri olmalıdır¹⁶: (1) Çok sayıda, küçük erken evre HCC'ler veya eş zamanlı başlayan küçük erken evre HCC'ler ve klasik HCC'ler, (2) Her lezyonun veya küçük lezyonların periferinde iyi diferansiye HCC varlığı, (3) Belirgin olarak değişik histolojide çok sayıda HCC varlığı¹⁷.

Multisentrik HCC'lerde, küratif rezeksiyon sonrasında bile tedaviyi zorlaştıran ve prognozu kötüleştiren yüksek yineleme oranı dikkati çekmektedir^{18, 21-26}. Hiperplastik odaklar, küçük hücre displazisi, tümör dışı karaciğer dokusunda proliferatif aktivite varlığı ve zemindeki karaciğer hastalığında progresyon görülmesi multisentrik HCC gelişimi için risk faktörleridir¹⁷.

HEPATOSELÜLER KARSİNOM'DA YİNELEME

HCC'nin intrahepatik yineleme insidansı oldukça yüksektir^{57-59, 91}. Cerrahi rezeksiyon sonrasında karaciğerde görülen bu yinelemenin büyük çoğunluğu primer tümörün intrahepatik portal ven yoluyla oluşan metastazları ve ikinci yeni HCC oluşumu olmakla birlikte çok odaklı oluşumlar da bildirilmiştir^{11, 20, 28-32, 45, 64, 65}. Çok odaklı HCC'lerin daha iyi diferansiye olma eğiliminde olduğu ve daha az vasküler invazyon içerdiği, dolayısıyla yinelemenin daha az görüleceğini belirten yayınlar mevcuttur^{11, 66}.

Bazı yazarlar yinelemenin temel olarak tümör çapı, vasküler invazyon^{77, 78} ve mikrosatellit lezyonlar⁶¹ gibi tümör faktörleri ile ilişkili olduğunu belirtmiştir^{33, 34, 40, 41, 87}. Portal ven trombozu olan hastalarda da daha kötü bir prognoz ve daha yüksek bir yineleme riski olduğu söylenmektedir^{63, 89}.

Yakın zamanlarda, kanser dışı karaciğer dokusundaki aktif inflamasyonun yineleme üzerine etkisi araştırılmıştır^{67, 68, 71}. Bazı çalışmalar histolojik hepatit aktivitesinin çok odaklı tipte yineleme üzerine belirgin etkisi olduğunu göstermiştir⁷⁰. Buna karşın Adachi ve ark.⁷² kanser dışı faktörlerin (yüksek alanin aminotransferaz seviyesi, aktif inflamasyon ve yüksek proliferatif aktivite gibi) küçük çaplı HCC görülen hastalardaki yinelemenin öngörücüsü olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada yinelemenin mekanizmasının açık olmadığı söylenmiştir.

Tümörün yinelemesi, HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda en önemli ölüm nedenlerinden biri olduğundan, bu durumun önceden öngörülebilmesi, kötü bir prognozun daha yakın takip veya kemoterapi ile önlenmesi açısından oldukça yararlı olacaktır²⁷.

Morfometrik yöntemlerle değerlendirilen nükleer özellikler çoğu kanserde kullanışlı prognostik öngörücüler olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu bilgiler benign ve malign hücre ayırımında ve farklılaşmayı saptama açısından da başarılı bulunmuştur^{9, 14}. fakat literatürde bu bilgilerin HCC'nin yinelemesindeki değeri henüz değerlendirilmemiştir.

MORFOMETRİ

Hepatoselüler karsinomların kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konmaktadır. Bu incelemeyle tümörün farklılaşması, kapsül, lenfovasküler invazyon, mitotik aktivite, tümör paterni ve hücre tipi de belirlenir. Doku takibi, “intra” ve “inter-observer variability” ve örnekleme ile ilgili sorunlar histolojik incelemenin güvenilirliğini azaltabilmektedir. Histopatolojik incelemedeki değerlendirmeler subjektif olup değerlendirmeler arasındaki fark sebebiyle hastaların tanı, izlem ve tedavileri olumsuz etkilenebilmektedir.

Tümörlerin biyolojik davranışını önceden belirleyebilmek için güvenilir yöntemler geliştirme çabaları devam etmektedir. Histopatolojik bulgular ne kadar açık ve ayrıntılı da olsa, çoğu tümörde arada kalınan olgularda yardımcı ve daha objektif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı organlarda benign/malign ayırımı, lezyonların arasında kesin sınırlar omaması nedeniyle kolaylıkla yapılamayabilir. Bu nedenle, patoloji dünyasında kalitatif değerlerin yanı sıra kantitatif değerlere ihtiyaç duyulduğunu görmekteyiz. Bu ihtiyaç da morfometrik çalışmaların doğmasına neden olmuştur.

Morfometri, geometrik özelliklerin sayısal olarak ifade edilmesidir. Değerlendirilen nesnelere, belirli bir yüzey üstünde gelişigüzel bir biçimde ve birbirlerini maskeleyecek şekilde dağılmışlarsa, standart bir mikroskop ve mekanik bir sayaç, morfometri için yeterlidir. Morfometrik değişkenlere örnek olarak alan, çevre uzunluğu, en büyük çap, en küçük çap ve biçim faktörleri verilebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmış olan, 6 tanesinde yineleme olduğu bilinen 37 hastanın hepatektomi materyallerinden hazırlanan kesitler tekrar incelenmiştir.

Hepatoselüler karsinom nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmış olan 37 hasta, transplantasyon sonrasında HCC yinelemesi görülüp (Grup 1), görülmemesine göre (Grup 2) iki gruba ayrılmışlardır.

Patolojik İnceleme

Tüm hastaların raporları ve lamaları iki patolog tarafından kör olarak tekrar değerlendirildi. Her olgu 16 özellik (demografik, klinik, makroskopik ve histolojik) yönünden incelendi:

1. Yaş,
2. Cinsiyet,
3. Kronik karaciğer hastalığı (etiyoloji),
4. Tümör odağı sayısı,
5. En büyük odak çapı belirtildi.
6. Tümör sınırları: Psödokapsül olup olmadığı belirtildi (Resim 9),
7. Siroz inflamasyonu: 0-1-2-3 olmak üzere şiddetine göre skorlandı (Resim 1, 2, 3):
 - 0: İnflamasyon yok
 - 1: Hafif şiddette inflamasyon
 - 2: Orta şiddette inflamasyon
 - 3: Yoğun inflamasyon
8. Tümör inflamasyonu: Olup olmadığı değerlendirildi (Resim 15).
9. Yapı: Trabeküler (Resim 4), mikrotrabeküler (Resim 5), asiner veya solid büyüme paterni (baskın olan) belirtildi.
10. Nekroz: Koagülatif nekroz olup olmadığı belirtildi.
11. Hücre tipi: Onkosit (Resim 6), şeffaf hücre (Resim 7), dev / "bizarre" hücre ve sarkomatoid hücreler bildirildi.
12. Yağlı değişiklik olup olmadığı değerlendirildi (Resim 16),
13. Mallory cisimciği olup olmadığı değerlendirildi (Resim 13),

14. Nükleer inklüzyon olup olmadığı değerlendirildi (Resim 13),
15. Mikrovasküler invazyon: Hematoksilen-eozin boyamalarda, vasküler veya lenfatik boşluklarda görülen tümöral invazyon olup olmadığı bildirildi (Resim 14).
16. Mitoz: Tümörün mitotik olarak aktif olduğu alanlarda 10 büyük büyütme sahasında sayılarak ortalaması alındı.

Morfometrik İnceleme

Her olgudan, en az 50 tümör hücresi içerecek şekilde, x1000 büyük büyütmede immersiyon yağı ile çekilmiş en az 5 adet fotoğraf üzerinde morfometrik çalışma yapılmıştır. Fotoğraflar çekilirken tümörün en pleomorfik hücreler içeren alanları belirlenmiştir (Resim 17). Çekilen resimler ImageJ programına yüklenerek her resimdeki tüm nükleusların etrafı programın kontrol panelindeki kalem aracı kullanılarak işaretlenmiştir (Resim 18, 19). Aynı programa yüklenen komut dizisi (makro) ile nükleer çevre uzunluğu, nükleer alan ve nükleusların yuvarlaklık yüzdesi her resim için ayrı ayrı hesaplanmıştır (Resim 20, 21). Daha sonra her olgu için bu değerlerin ortalaması alınmıştır.

İstatiksel Analiz

Parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelip gelmediğini kontrol etmek amacıyla sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi. Normal dağılım göstermeyen veya grup varyansları homojen olmayan değişkenlere ilişkin iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi yöntemleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma, ortanca değer ve en küçük-en büyük değerler olarak ifade edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman-rho korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Parametrik testlerin ön şartlarını yerine getiren değişkenler için ise iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında Student's t testi, ikiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Tek Yönlü Varyans Analizi yöntemi (One Way ANOVA) kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare testi, Olabilirlik oran testi ve Fisher-Exact test kullanıldı. Sonuçlar n (%) olarak ifade edildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri setinin analizinde SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version 13.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Beş kadın (%13,5) ve 32 erkek (%86,5) hastanın oluşturduğu toplam 37 hastanın yaş ortalaması 44.11 ± 19 olup yineleyen ve yinelemeyen iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktur. 37 HCC olgusunun tümü siroz zemininde gelişmiştir .

Her iki grup arasında mitoz ortalaması ($p=0.54$), tümör odağı sayısı ortalaması ($p=0.13$), en büyük tümör odağı çapı ortalaması ($p=0.98$), tümör çevresinde psödokapsül görülmesi ($p=0.087$), tümör dokusu içinde yangısal hücre infiltrasyonu ($p=0.17$), nekroz ($p=0.34$), kolestaz ($p=0.072$), yağlı değişiklik ($p=0.17$), Mallory cisimciği ($p=0.096$), nükleer inklüzyon ($p=0.71$) ve vasküler invazyon ($p= 0.053$) açılarından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 1).

Grup 1'deki olguların 3 tanesinde kronik HBV enfeksiyonu, 2 tanesinde kronik HCV enfeksiyonu ve 1 tanesinde tirozinemi altta yatan karaciğer hastalığı olarak görülmektedir. Grup 2'deki olguların 20 tanesinde kronik HBV enfeksiyonu, 3 tanesinde kronik HCV enfeksiyonu, 3 tanesinde kriptojenik siroz, 2 tanesinde progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC) hastalığı, 2 tanesinde tirozinemi ve 1 tanesinde Wilson hastalığı altta yatan karaciğer hastalığı olarak görülmektedir. Altta yatan karaciğer hastalıkları açısından her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.48$) (Tablo 2).

Grup 1'deki olguların 5 tanesinde (%83.3) özel bir hücre tipi görülmezken, 1 tanesinde şeffaf hücre tipi (%16.7) baskın olarak görülmüştür. Grup 2'deki olguların 16 tanesinde (%51.6) özel bir hücre tipi görülmezken, 8 tanesinde (%25.8) onkositik hücre tipi ve 7 tanesinde (%22.6) şeffaf hücre tipi baskın olarak görülmüştür. Hücre tipleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.156$) (Tablo 3).

Grup 1'deki olguların 4 tanesi (%66.7) orta diferansiye iken, 1 tanesi (%16.7) iyi diferansiye ve 1 tanesi (%16.7) az diferansiye dir. Grup 2'deki olguların 22 tanesi (%71) orta diferansiye iken, 7 tanesi (%22.6) az diferansiye ve 2 tanesi (%6.5) iyi diferansiye dir. Tümör diferansiyasyonu açısından Grup 1'de az diferansiye tümör oranı anlamlı olarak Grup 2'den fazladır ($p=0.042$) (Tablo 4).

Grup 1'de 4 olguda (%66.7) solid ve trabeküler patern, 1 olguda (%16.7) asiner ve trabeküler, 1 olguda da (%16.7) mikrotrabeküler patern izlenmiştir. Grup 2'de 11 olguda (%35.5) trabeküler ve asiner patern, 9 olguda (%29) mikrotrabeküler, 6 olguda (%19.4) solid ve trabeküler patern, 2 olguda (%6.5), 1'er olguda da (%3.2) solid, solid ve makrotrabeküler, trabeküler paternler izlenmiştir. Tümör paternleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.42$) (Tablo 5).

Grup 1'de tümör dışı sirotik karaciğerde yangısal aktivite değerlendirildiğinde, olguların 3 (%50) tanesinde derece 1, 2 tanesinde (%33.3) derece 2 ve 1 tanesinde (%16.7) derece 3 olarak değerlendirilmiştir. Grup 2'de tümör dışı sirotik karaciğerde yangısal aktivite değerlendirildiğinde, olguların 12 tanesinde (%38.7) derece 2, 10 tanesinde (%32.3) derece 1 ve 9 tanesinde (%29) derece 3 olarak değerlendirilmiştir. Tümör dışı sirotik karaciğerde yangısal aktivite açısından her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.68$) (Tablo 6).

Grup 1'de nükleer alan ortalaması $207.86 \mu\text{m}^2$ iken, Grup 2'de $176.33 \mu\text{m}^2$ olup her iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.13$).

Grup 1'de nükleus çevresi uzunluğunun ortalama değeri $54.61 \mu\text{m}$ ölçülürken, Grup 2'de bu değer $51.16 \mu\text{m}$ olup her iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.21$).

Grup 1'de nükleus kontür yuvarlaklığı yüzdesi ortalama değeri 0.80 iken, Grup 2'de bu değer yine 0.80 olup her iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.46$) (Tablo 7).

Grup 1 ve Grup 2 verileri incelendiğinde nükleer alan ($p=0.321$) ve nükleer çevre uzunluğu ($p=0.154$) ile tümör farklılaşması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 1: Grup 1 ve 2'nin yaş ortalaması, tümör odağı sayısı, en büyük odak çapı, psödokapsül, tümör inflamasyonu, nekroz, kolestaz, yağlı değişiklik, Mallory cisimciği, nükleer inklüzyon ve mikrovasküler invazyon açısından karşılaştırması.

	GRUP 1 (n=6)	GRUP 2 (n=31)	<i>p değeri</i>
Yaş ortalaması	49.00	43.16	0.114
Tümör odağı sayısı ortalaması	7.67	5.39	0.138
En büyük odak çapı ortalaması (cm)	3.01	2.99	0.98
Psödokapsül varlığı	3 (%50)	5 (%16.1)	0.087
Tümör inflamasyon varlığı	1 (%16.7)	14 (%45.2)	0.17
Nekroz varlığı	1 (%16.7)	11 (%35.5)	0.34
Kolestaz varlığı	0 (%0)	8 (%25,8)	0.072
Yağlı değişiklik varlığı	1 (%16.7)	14 (%45.2)	0.17
Mallory cisimciği varlığı	0 (%0)	7 (%18,9)	0.096
Nükleer inklüzyon varlığı	3 (%50)	13 (%41.9)	0.71
Mikrovasküler invazyon varlığı	3 (%50)	4 (%12.9)	0.053

Tablo 2: Grup 1 ve 2'nin kronik karaciğer hastalığı etiyolojileri açısından karşılaştırması.

		Kronik Karaciğer Hastalığı Etiyolojileri						Toplam	
		Kr. HBV	Kr. HCV	PFIC	Tirozine mi	Kriptojenik siroz	Wilson hastalığı		
	Grup 1	Sayı (n)	3	2	0	1	0	0	6
		%Grup 1 içinde	50,0%	33,3%	,0%	16,7%	,0%	,0%	100,0%
		% Kc. Hastalığı içinde	13,0%	40,0%	,0%	33,3%	,0%	,0%	16,2%
		% Toplam	8,1%	5,4%	,0%	2,7%	,0%	,0%	16,2%
	Grup 2	Sayı (n)	20	3	2	2	3	1	31
		%Grup 2 içinde	64,5%	9,7%	6,5%	6,5%	9,7%	3,2%	100,0%
		% Kc. Hastalığı içinde	87,0%	60,0%	100,0%	66,7%	100,0%	100,0%	83,8%
		% Toplam	54,1%	8,1%	5,4%	5,4%	8,1%	2,7%	83,8%
Toplam		Sayı (n)	23	5	2	3	3	1	37
		%Gruplar içinde	62,2%	13,5%	5,4%	8,1%	8,1%	2,7%	100,0%
		% Kc. Hastalığı içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% Toplam	62,2%	13,5%	5,4%	8,1%	8,1%	2,7%	100,0%

Tablo 3: Grup 1 ve 2'nin tümör dokusundaki özel hücre tipleri açısından karşılaştırması.

		Hücre Tipi			Toplam	
		Şeffaf hücre	Onkositik hücre	Özel tip yok		
	Grup 1	Sayı (n)	1	0	5	6
		%Grup 1 içinde	16,7%	,0%	83,3%	100,0%
		% Hücre Tipi içinde	12,5%	,0%	23,8%	16,2%
		% Toplam	2,7%	,0%	13,5%	16,2%
	Grup 2	Sayı (n)	7	8	16	31
		%Grup 2 içinde	22,6%	25,8%	51,6%	100,0%
		% Hücre Tipi içinde	87,5%	100,0%	76,2%	83,8%
		% Toplam	18,9%	21,6%	43,2%	83,8%
Toplam	Sayı (n)	8	8	21	37	
	%Gruplar içinde	21,6%	21,6%	56,8%	100,0%	
	% Hücre Tipi içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% Toplam	21,6%	21,6%	56,8%	100,0%	

Tablo 4: Grup 1 ve 2'nin tümör farklılaşması açısından karşılaştırması.

		Farklılaşma Derecesi		Toplam		
		İyi	Orta	Az		
	Grup 1	Sayı (n)	1	1	4	6
		% Toplam	2,7%	2,7%	10,8%	16,2%
	Grup 2	Sayı (n)	2	22	7	31
		% Toplam	5,4%	59,5%	18,9%	83,8%
	Toplam	Sayı (n)	3	23	11	37
		% Toplam	8,1%	62,2%	29,7%	100,0%

Tablo 5: Grup 1 ve 2'nin tümör paternleri açısından karşılaştırması.

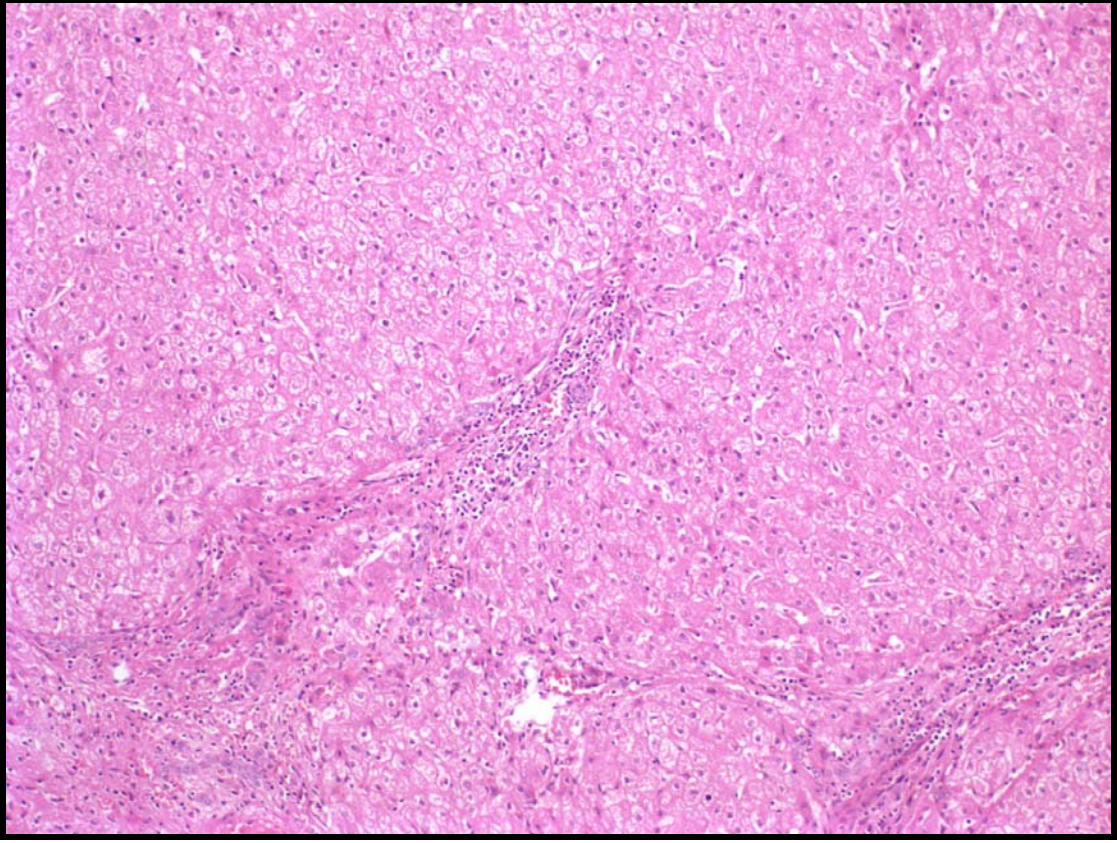
		Tümör Paterni							Toplam
		solid	makrotrabekül	mikrotrabekül	trabekül+asiner	solid+trabekül	solid+makro+mikrotrabekül	mikrotrabekül+makrotrabekül	
Grup 1	Sayı (n)	0	0	1	1	4	0	0	6
	%Grup 1 içinde	0,0%	,0%	16,7%	16,7%	66,7%	,0%	,0%	100,0%
	% Toplam	,0%	,0%	2,7%	2,7%	10,8%	,0%	,0%	16,2%
Grup 2	Sayı (n)	1	2	9	11	6	1	1	31
	%Grup 2 içinde	3,2%	6,5%	29,0%	35,5%	19,4%	3,2%	3,2%	100,0%
	% Toplam	2,7%	5,4%	24,3%	29,7%	16,2%	2,7%	2,7%	83,8%
Toplam	Sayı (n)	1	2	10	12	10	1	1	37
	%Gruplar içinde	2,7%	5,4%	27,0%	32,4%	27,0%	2,7%	2,7%	100,0%
	% Toplam	2,7%	5,4%	27,0%	32,4%	27,0%	2,7%	2,7%	100,0%

Tablo 6: Grup 1 ve 2'nin siroz aktivitesi açısından karşılaştırması.

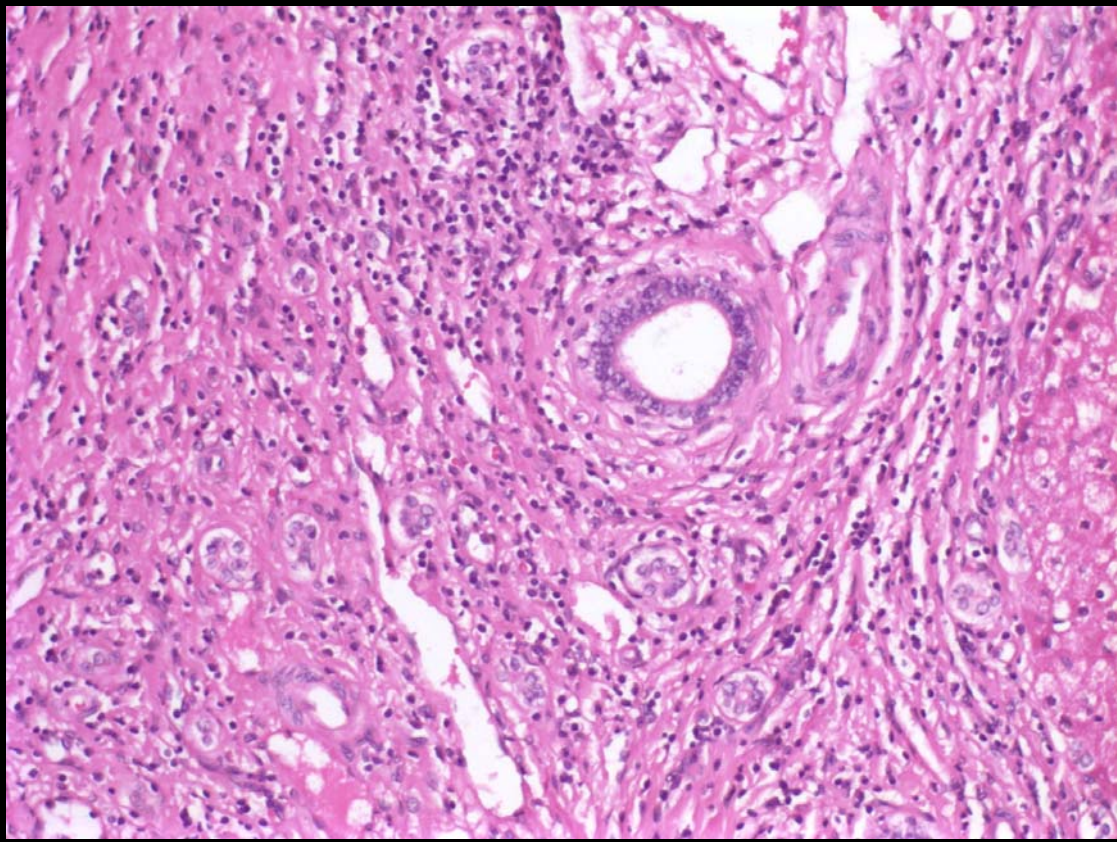
			Siroz aktivitesi			Toplam
			1	2	3	
	Grup 1	Sayı (n)	3	2	1	6
		%Grup 1 içinde	50,0%	33,3%	16,7%	100,0%
		% Siroz akt. İçinde	23,1%	14,3%	10,0%	16,2%
		% Toplam	8,1%	5,4%	2,7%	16,2%
	Grup 2	Sayı (n)	10	12	9	31
		%Grup 2 içinde	32,3%	38,7%	29,0%	100,0%
		% Siroz akt. İçinde	76,9%	85,7%	90,0%	83,8%
		% Toplam	27,0%	32,4%	24,3%	83,8%
Toplam	Sayı (n)	13	14	10	37	
	%Gruplar içinde	35,1%	37,8%	27,0%	100,0%	
	% Siroz akt. İçinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% Toplam	35,1%	37,8%	27,0%	100,0%	

Tablo 7: Grup 1 ve 2'nin nükleer morfolometrik özellikler açısından karşılaştırması.

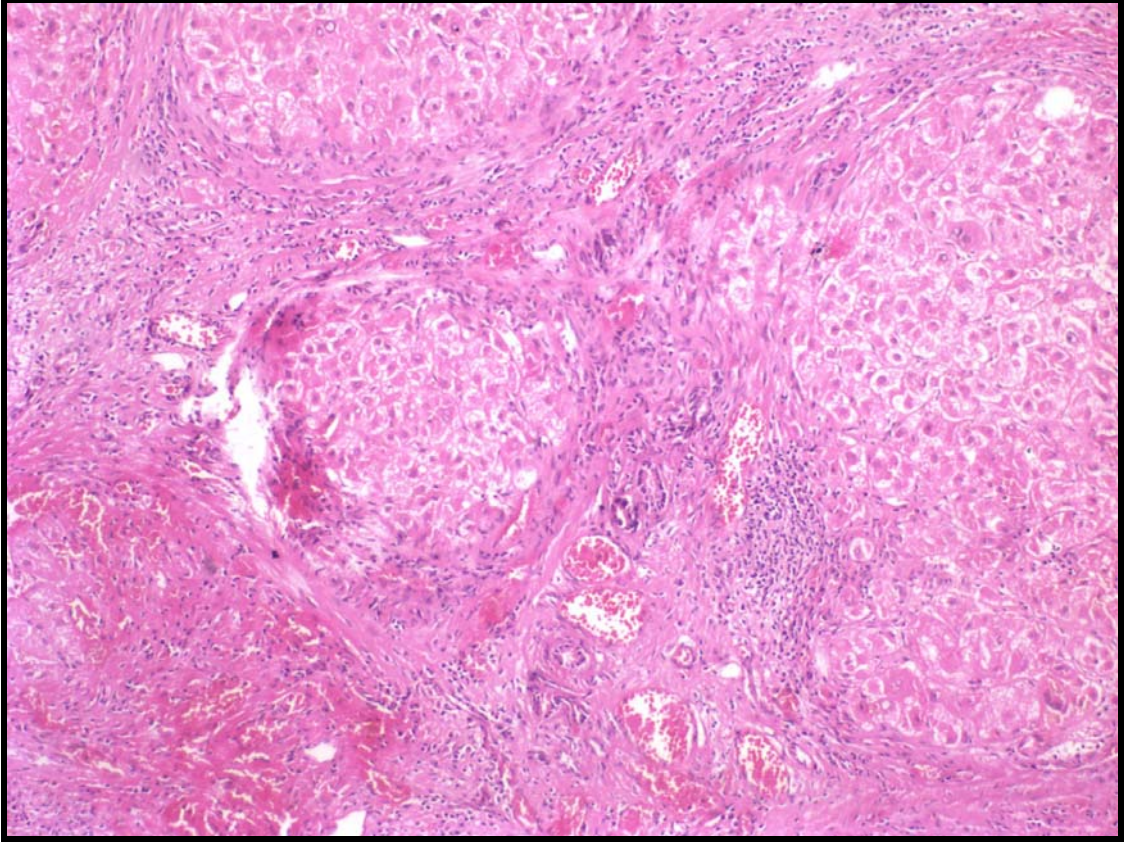
		Nükleer alan	Nükleer çevre uzunluğu	Nükleer yuvarlaklık yüzdesi
Grup 1	Ortalama	207,8617	54,6100	,8033
	Sayı (n)	6	6	6
	Std. Deviyasyon	77,89642	10,77215	,03777
	Mediyan	209,6250	55,8400	,8000
	Std. Ortalama hatası	31,80108	4,39771	,01542
	Minimum	104,05	38,52	,76
	Maksimum	315,53	67,57	,87
Grup 2	Ortalama	176,3346	51,1619	,8006
	Sayı (n)	31	31	31
	Std. Deviyasyon	53,97672	7,53127	,05633
	Mediyan	167,9800	50,9600	,8100
	Std. Ortalama hatası	9,69450	1,35266	,01012
	Minimum	77,78	34,24	,60
	Maksimum	317,97	68,07	,87
Toplam	Ortalama	181,4471	51,7211	,8011
	Sayı (n)	37	37	37
	Std. Deviyasyon	58,39056	8,06495	,05332
	Mediyan	170,2500	51,0300	,8100
	Std. Ortalama hatası	9,59935	1,32587	,00877
	Minimum	77,78	34,24	,60
	Maksimum	317,97	68,07	,87



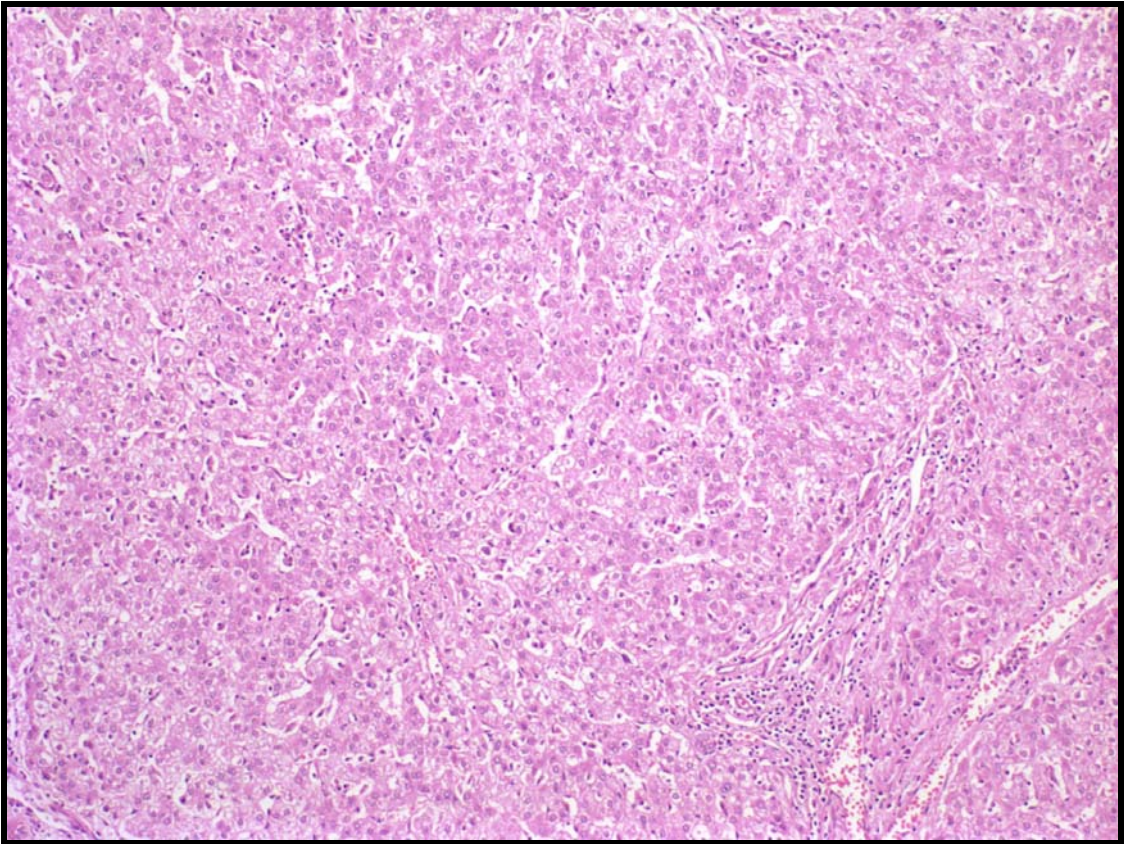
Resim 1: Derece 1 siroz aktivitesi (Hematoksilen&Eozin, x100 büyüme).



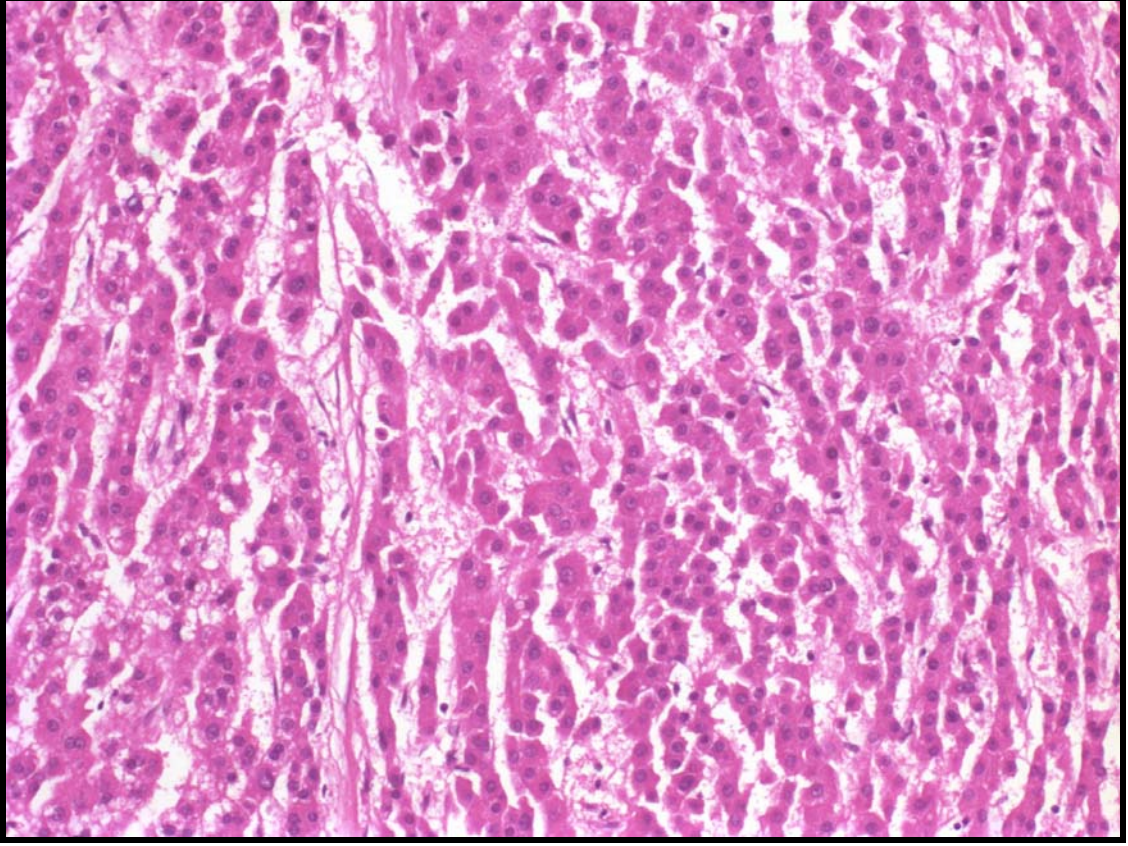
Resim 2: Derece 2 siroz aktivitesi (Hematoksilen&Eozin, x100 büyüme).



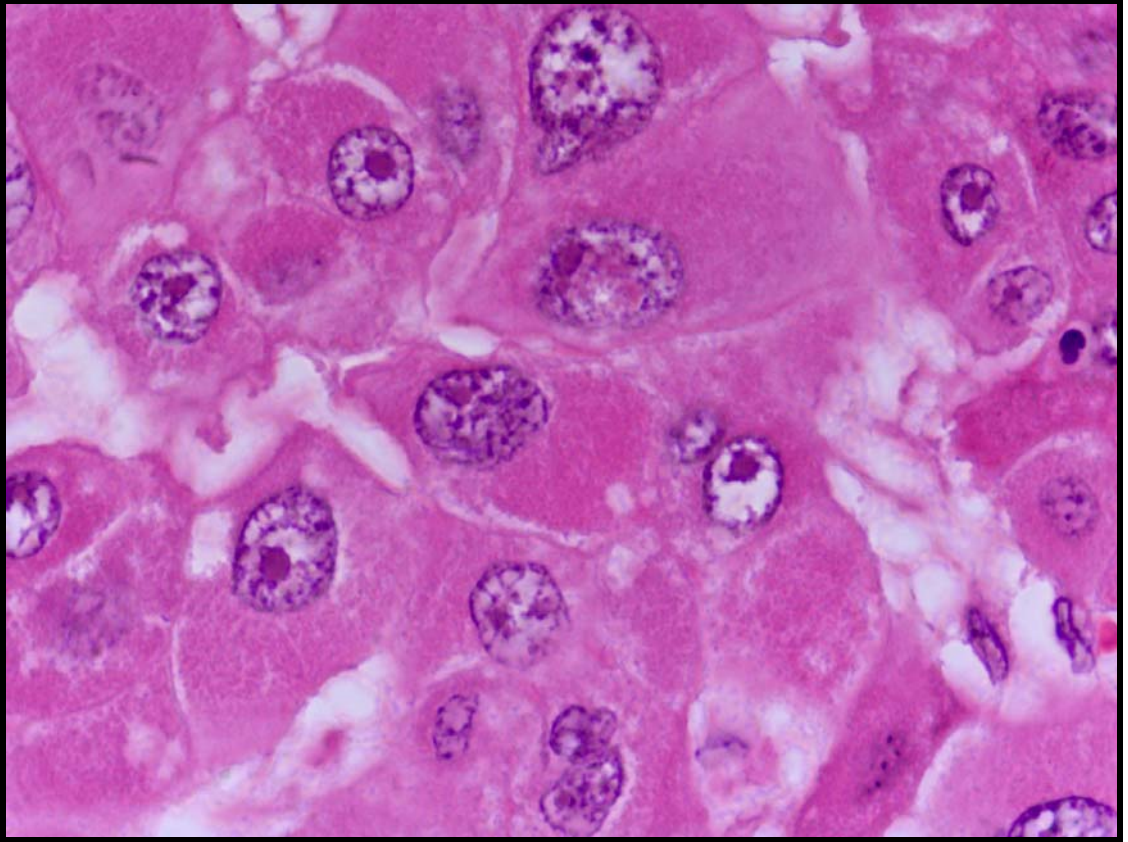
Resim 3: Derece 3 siroz aktivitesi (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



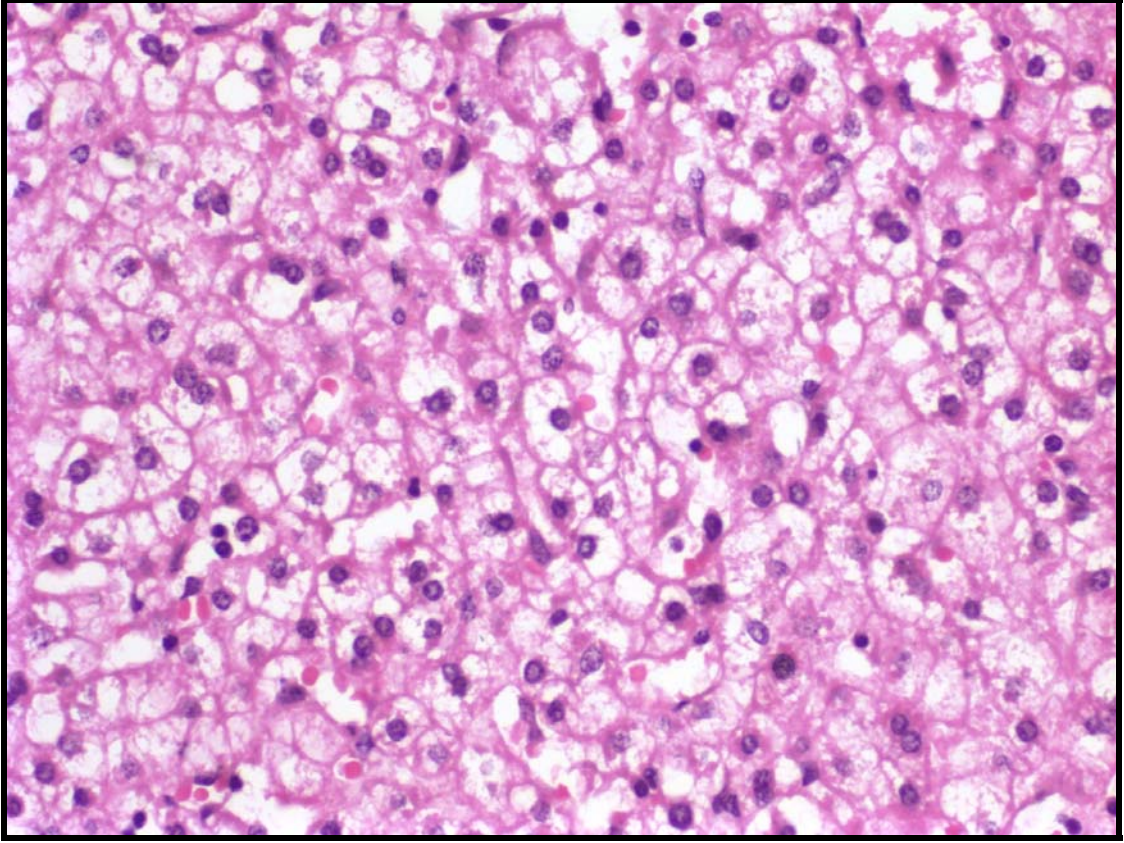
Resim 4: Trabeküler patern gösteren HCC (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



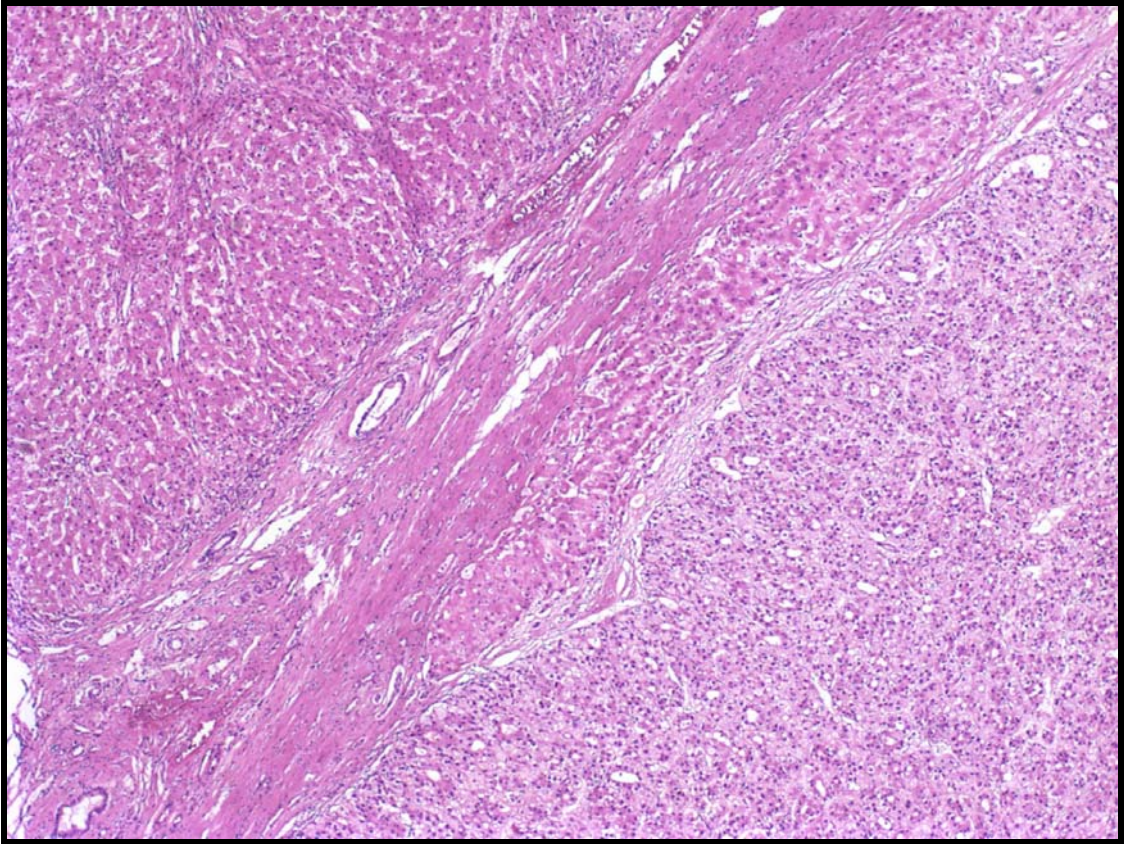
Resim 5: Mikrotrabeküler patern gösteren HCC (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



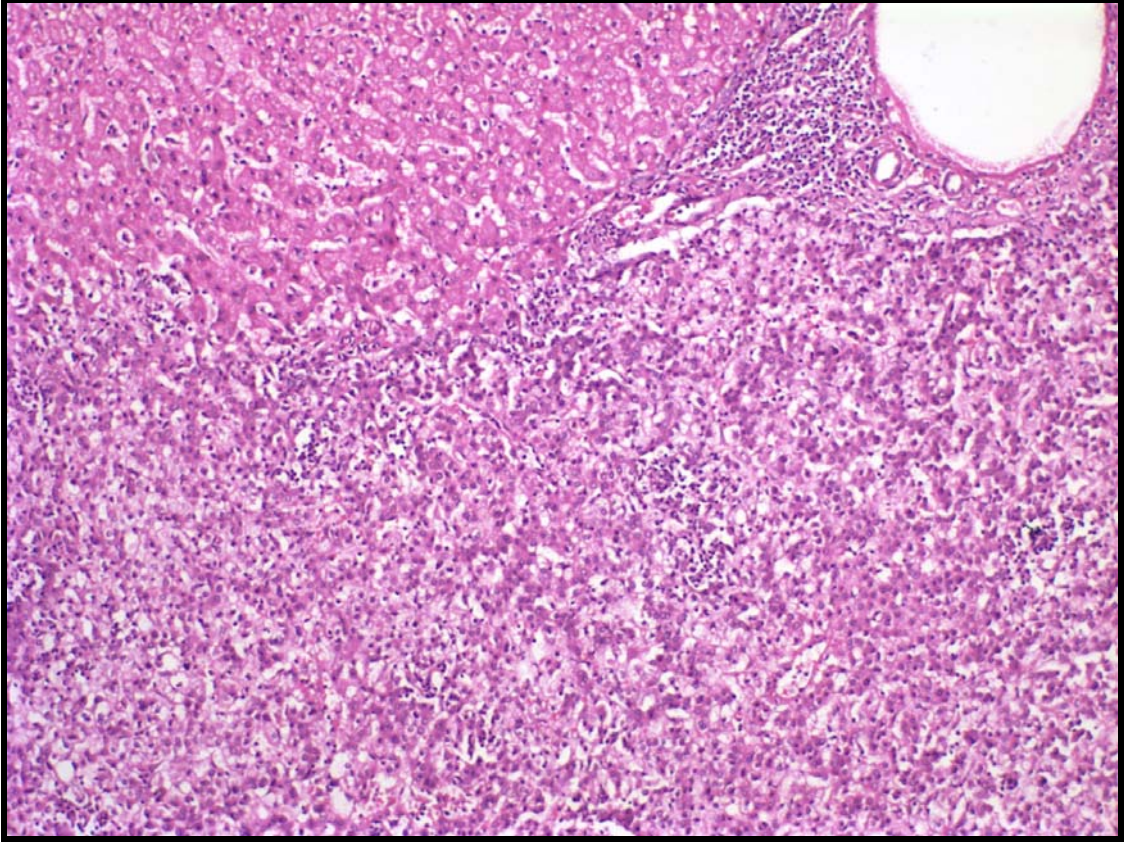
Resim 6: Onkositik hücre tipi içeren HCC (Hematoksilen&Eozin, immersiyon yağı ile x1000 büyütme).



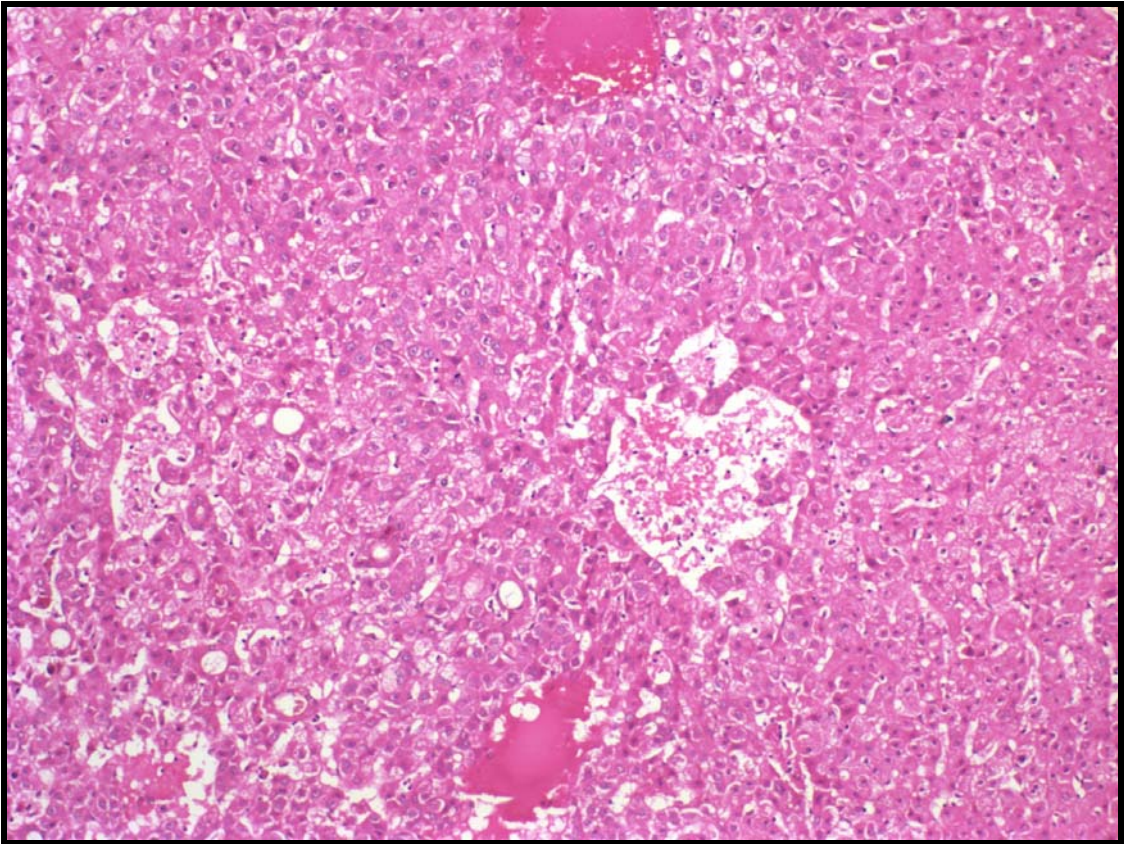
Resim 7: Şeffaf hücre tipi içeren HCC (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



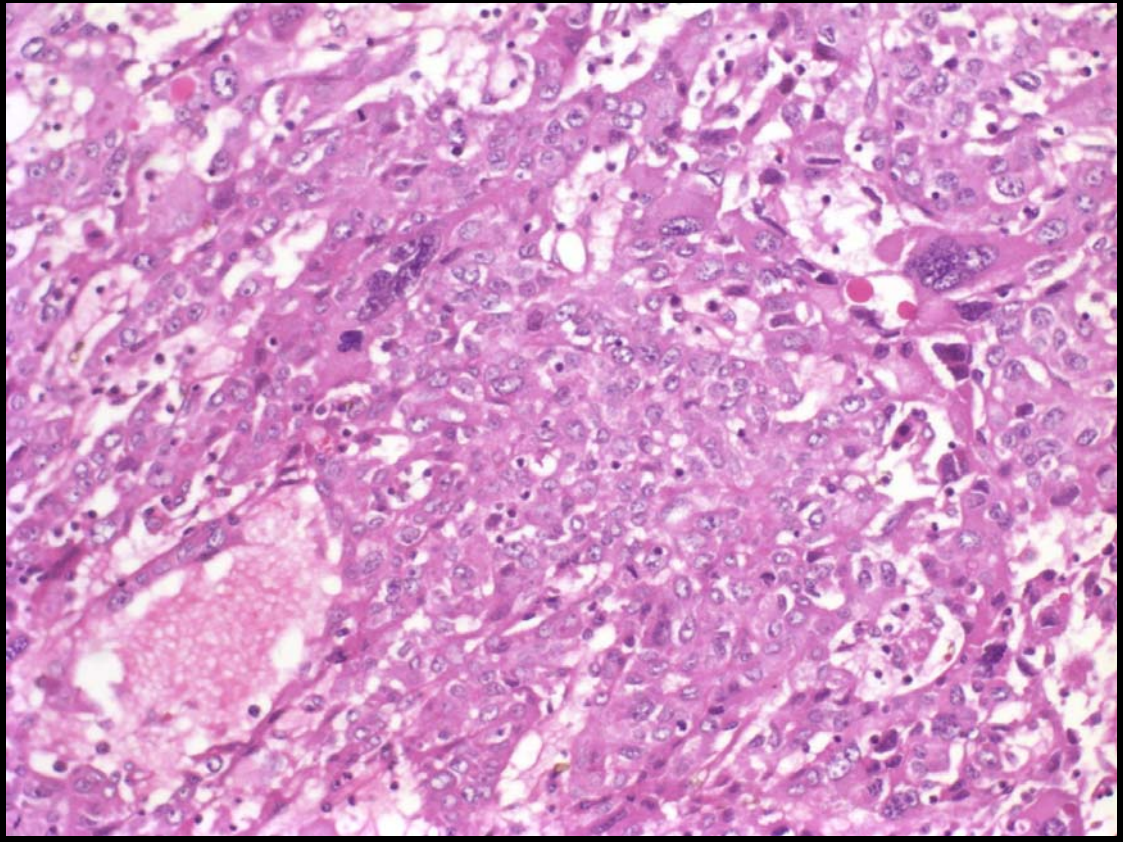
Resim 8: Psödokapsülü izlenen HCC (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



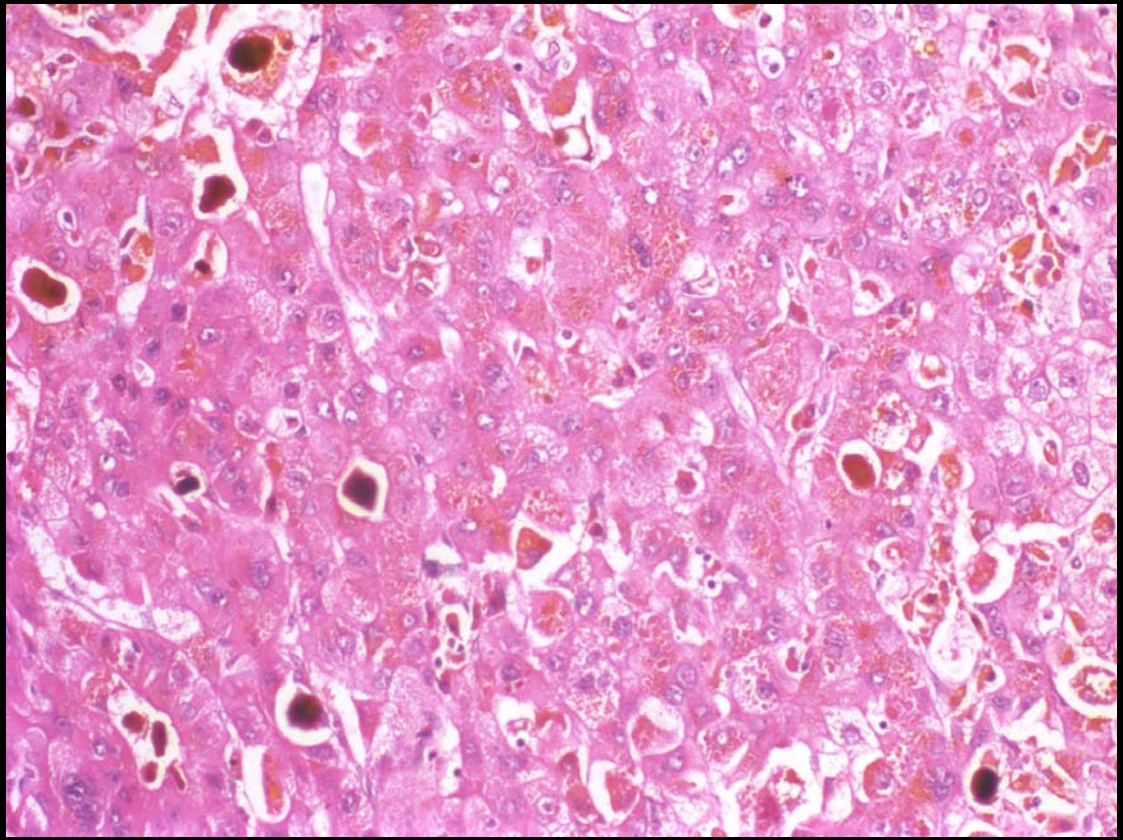
Resim 9: Psödokapsül içermeyen HCC (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



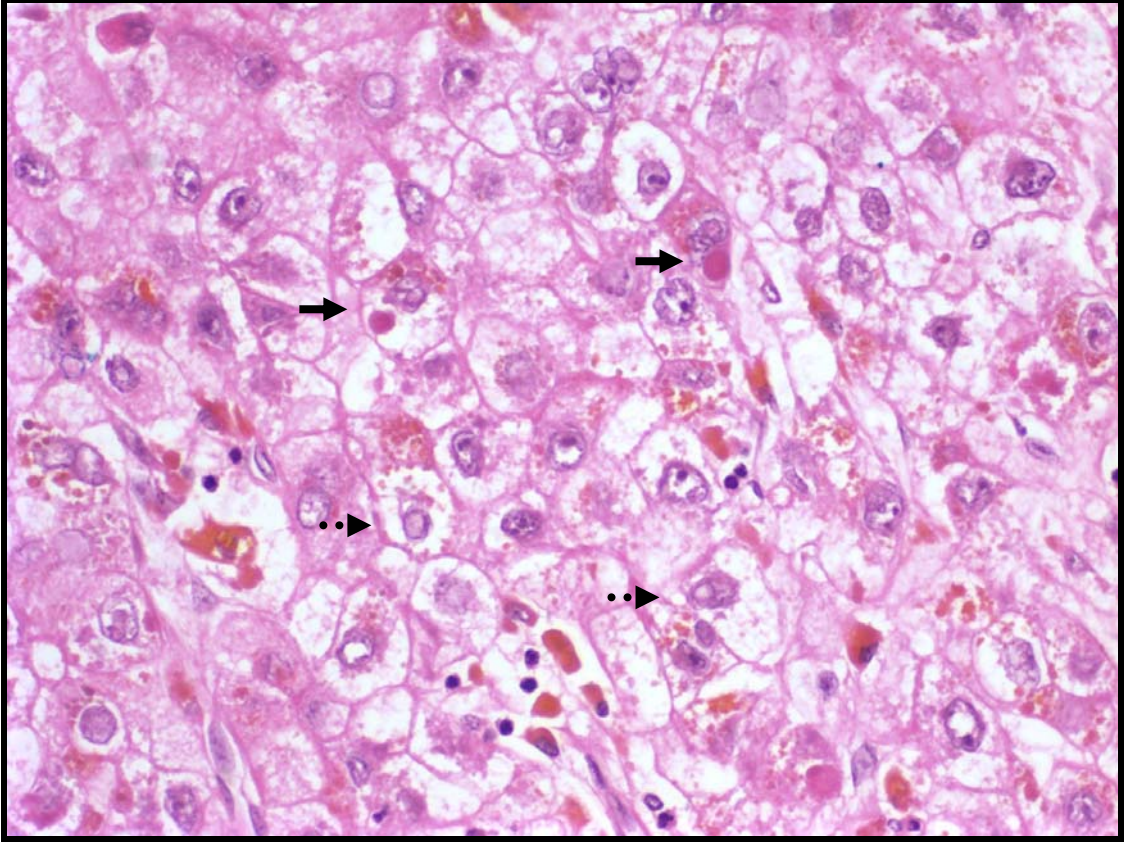
Resim 10: Orta derecede farklılaşma gösteren HCC (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



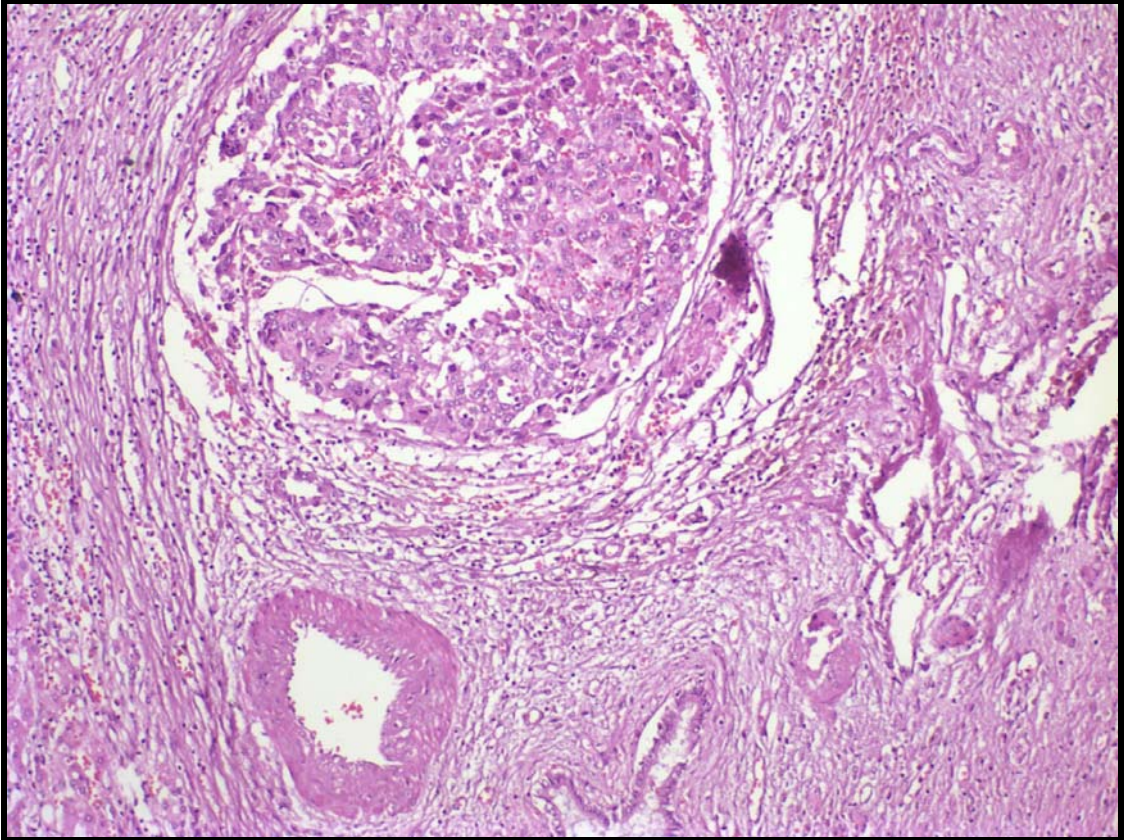
Resim 11: Az farklılaşma gösteren, artmış mitotik figürler içeren HCC (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



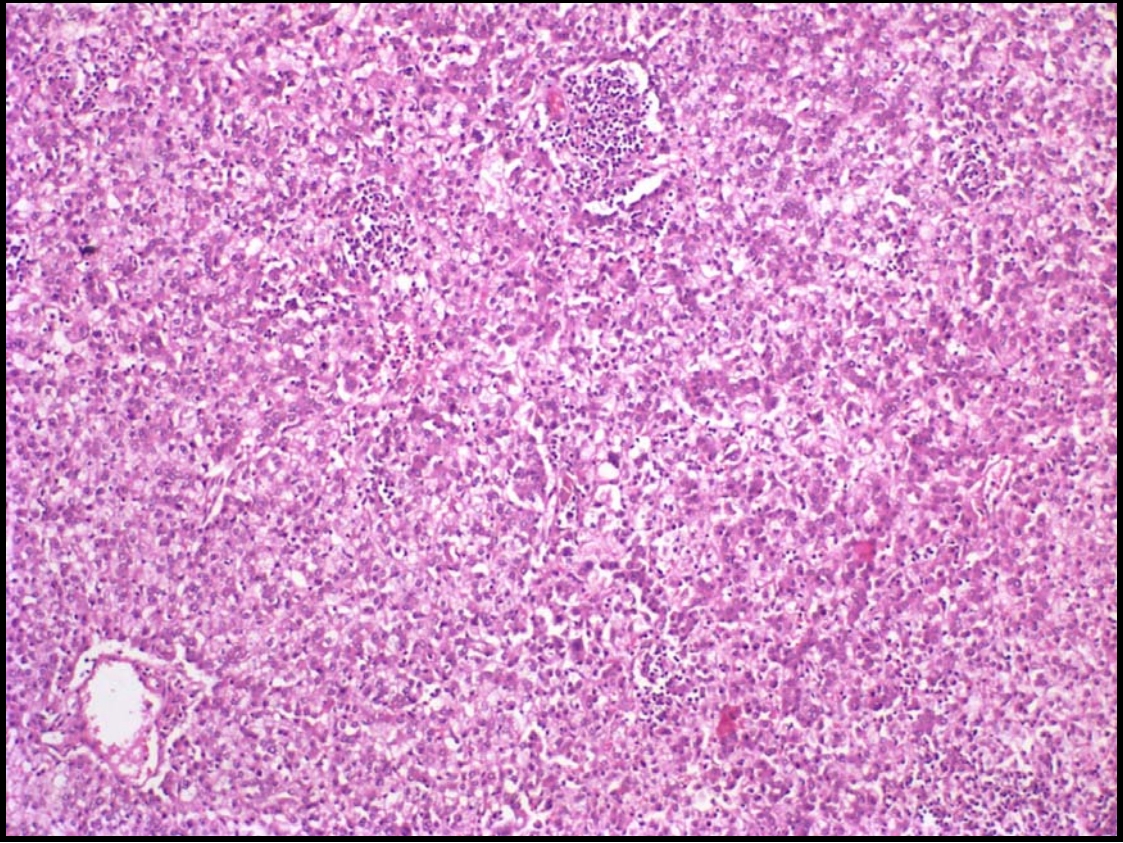
Resim 12: Kolestaz ve kolestatik tıkaçlar içeren HCC (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



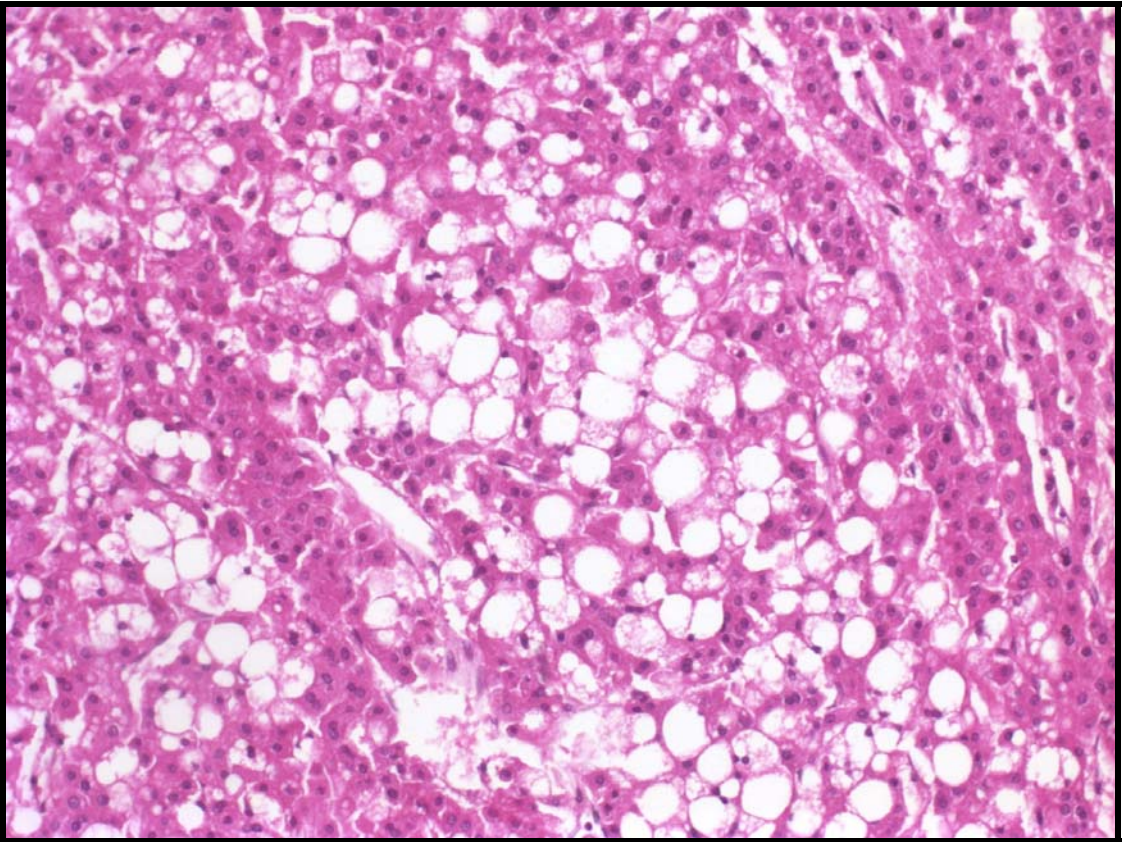
Resim 13: Mallory cisimcikleri (siyah ok işaretleri) ve nükleer inklüzyon (noktalı siyah ok işaretleri) içeren HCC (Hematoksilen&Eozin, x200 büyütme).



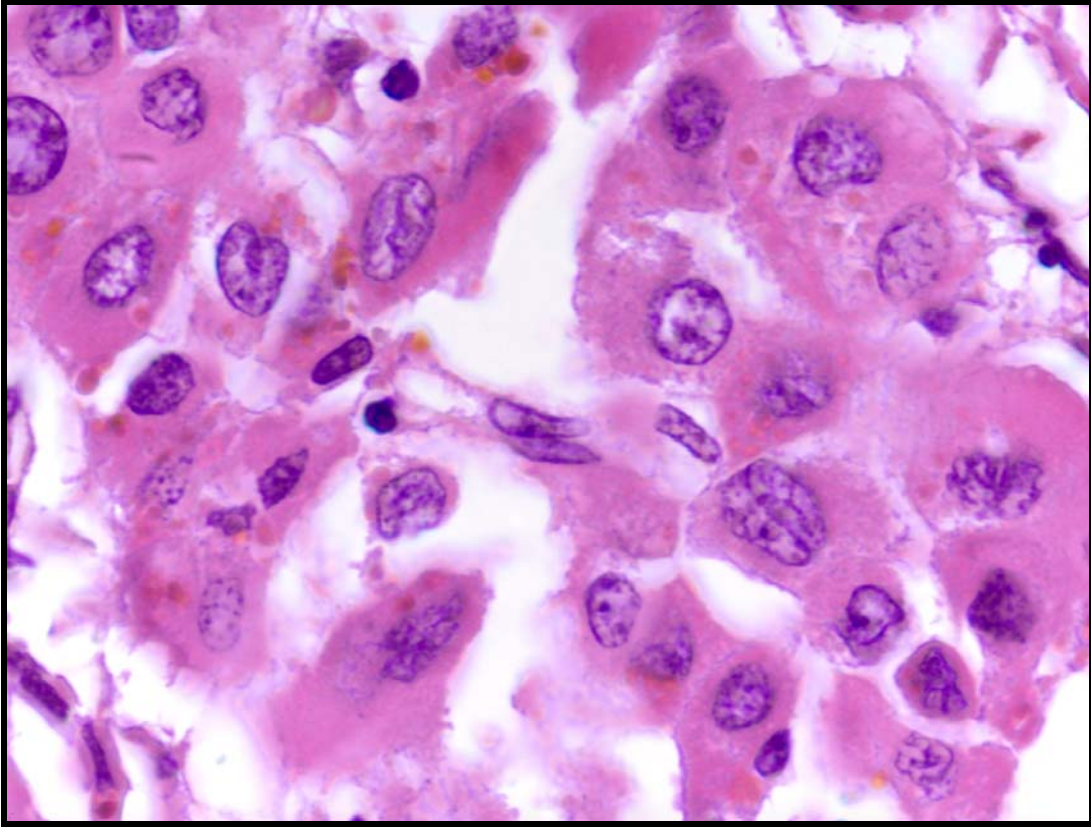
Resim 14: Portal ven dalında mikrovasküler HCC invazyonu (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



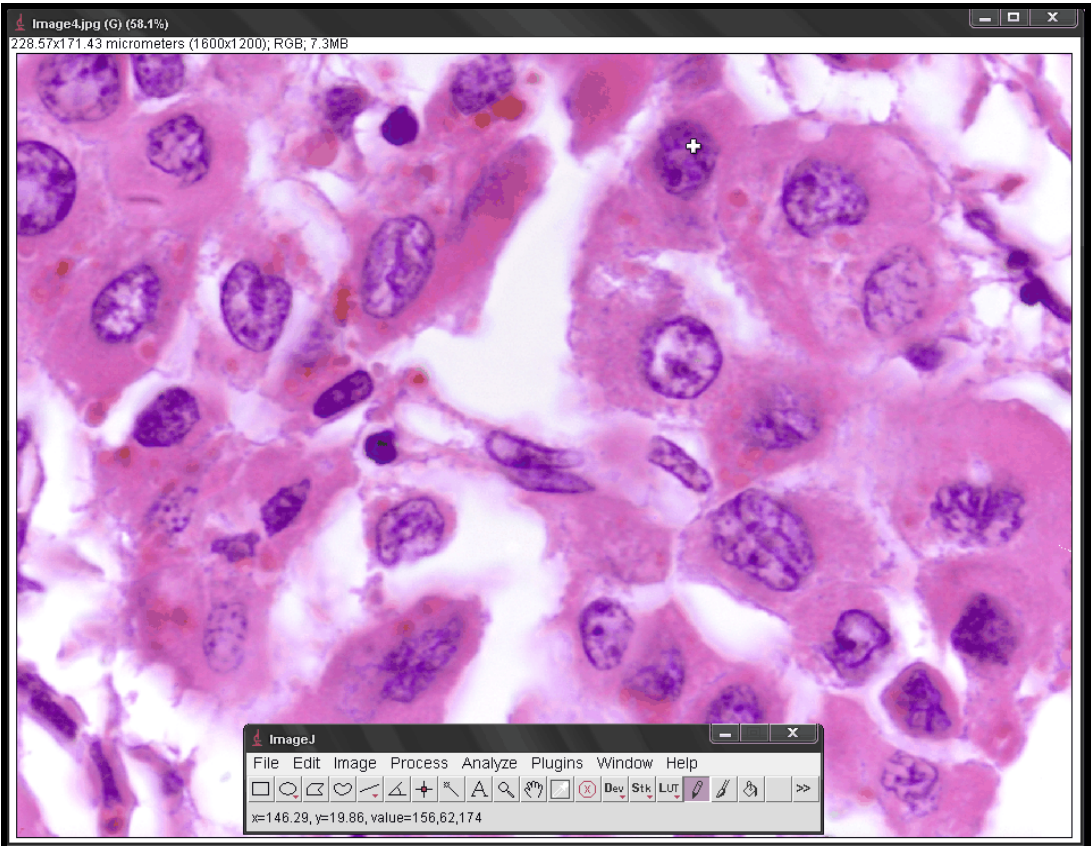
Resim 15: Yangısal infiltrasyon içeren HCC (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



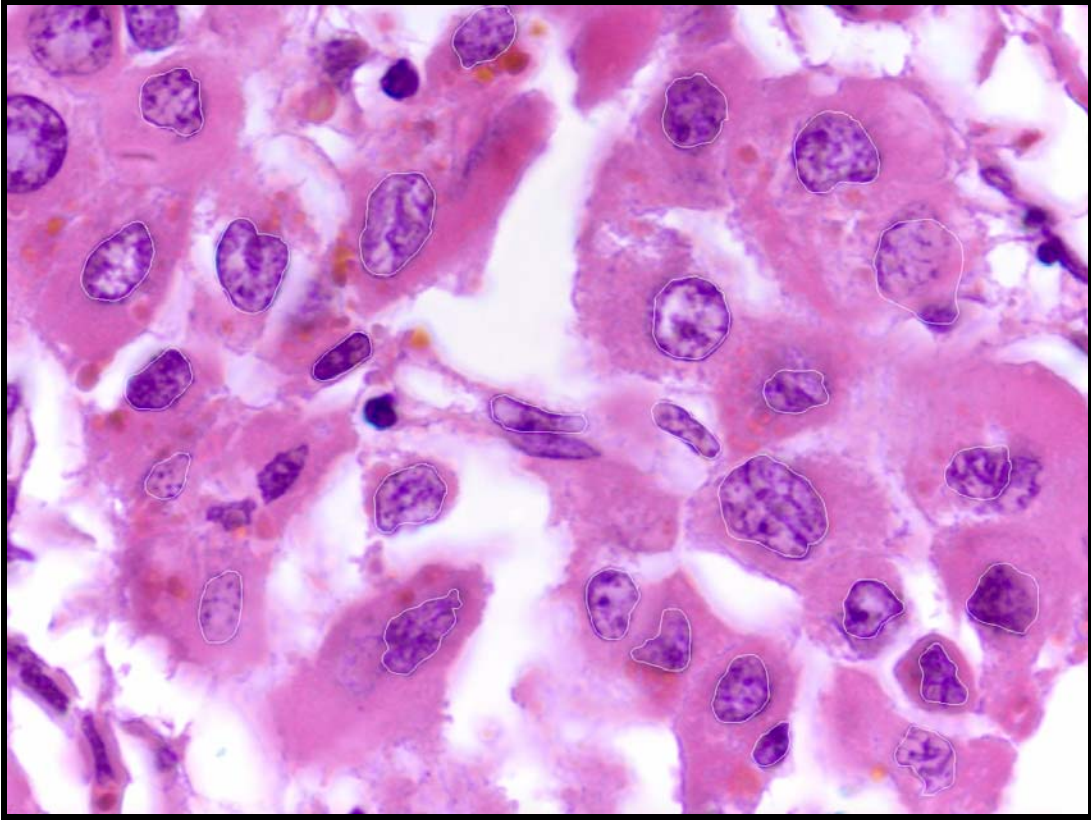
Resim 16: Yağlı değişiklik içeren HCC (Hematoksilen&Eozin, x100 büyütme).



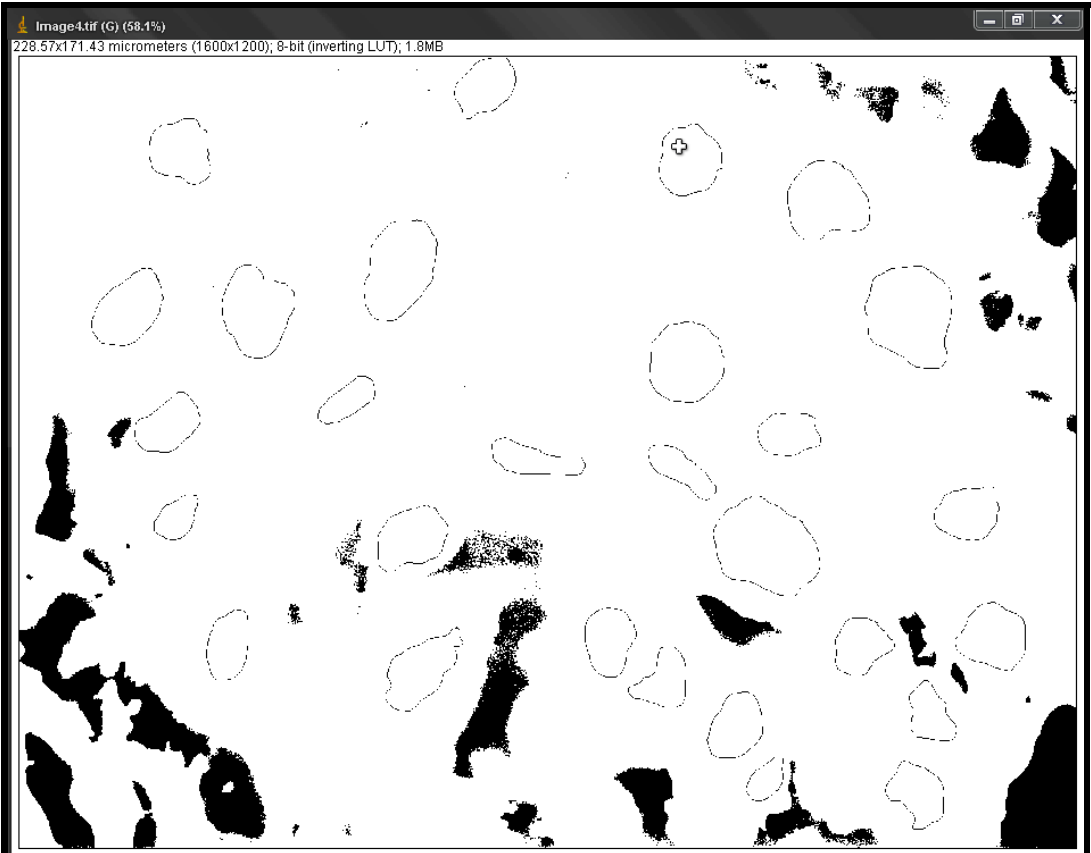
Resim 17: Morfometrik inceleme için immersiyon yağı ile x1000 büyük büyütmede çekilen HCC hücreleri fotoğrafı (Hematoksilen&Eozin, x1000 büyütme).



Resim 18: Resim 17'de görülen olgu fotoğrafının ImageJ programına yüklenerek kalem aracının seçilmesi (Hematoksilen&Eozin, x1000 büyütme).



Resim 19: Seçilen kalem aracıyla fotoğrafta net olarak görülebilen tüm nükleusların ImageJ programında işaretlenmiş hali (Hematoksilen&Eozin, x1000 büyütme).



Resim 20 : Etrafı çizilen nükleusların sonuçlarıyla birlikte ImageJ programında elde edilen görüntüsü.

Results										
File	Edit	Font								
	Label	Area	Perim.	BX	BY	Width	Height	Circ.	Feret	Slice
1	Image4.tif	123.84	43.67	94	0.14	13.43	13.29	0.82	15.86	1
2	Image4.tif	37.71	44.81	182.29	6.29	8	8	0.24	9.07	1
3	Image4.tif	128.27	65.59	205.43	6.71	13.71	17.43	0.37	17.91	1
4	Image4.tif	148.55	48.17	28	13.14	13.43	14.57	0.80	15.67	1
5	Image4.tif	165.37	49.47	138.29	14.43	13.86	15.71	0.85	16.19	1
6	Image4.tif	235.16	59.83	166.14	22.43	18	17.29	0.83	19.11	1
7	Image4.tif	259.41	63.40	74.43	35.29	16	22	0.81	23.77	1
8	Image4.tif	227.24	60.19	43.71	45	15.86	20.43	0.79	20.84	1
9	Image4.tif	327.88	71.28	182.86	45.29	19	22.29	0.81	24.43	1
10	Image4.tif	177.18	52.42	15.57	45.71	15.57	17	0.81	19.53	1
11	Image4.tif	40.61	36.77	207.57	50.57	7.43	9	0.38	9.04	1
12	Image4.tif	229.14	56.95	136.29	57.29	16.29	17.71	0.89	18.04	1
13	Image4.tif	73.39	36.43	64.57	69.14	12.43	10.43	0.70	14.52	1
14	Image4.tif	122.92	43.81	24.86	72.57	14.29	13.14	0.80	15.46	1
15	Image4.tif	102	40.03	159.57	77.14	13.86	9.43	0.80	14.03	1
16	Image4.tif	129.39	86.87	3.43	77.29	9.14	27.86	0.22	27.89	1
17	Image4.tif	17.33	23.26	19	78.14	5	6.71	0.40	7.54	1
18	Image4.tif	100.73	50.11	102.14	82.43	20.29	8.29	0.50	20.93	1
19	Image4.tif	87.10	42.75	136	84	14.71	12.14	0.60	17.36	1
20	Image4.tif	129.27	44.13	197.86	93.14	14.14	11.71	0.83	15.19	1
21	Image4.tif	64.29	32.28	29.14	94.86	9.57	9.86	0.78	12.02	1
22	Image4.tif	354.59	74.27	150	95.14	23.29	21.71	0.81	24.65	1
23	Image4.tif	160.53	50.53	77.43	97.14	15.43	14.57	0.79	17.73	1
24	Image4.tif	31.04	61.39	89.71	104.29	12.43	7.86	0.10	12.82	1
25	Image4.tif	22.61	60.63	102.71	104.29	10	6.14	0.08	10.94	1
26	Image4.tif	15.04	36.50	13.71	106.43	7	8.29	0.14	9.83	1
27	Image4.tif	15.39	57.10	68.86	106.86	6.57	9.29	0.06	10.78	1

Resim 21 : Etrafı çizilen nükleusların alan, çevre uzunluğu, X ve Y koordinatları, yükseklikleri ve yuvarlaklık yüzdelерinin ImageJ programı ile hesaplanmış listesi.

TARTIŞMA

Hepatoselüler karsinom prognozu kötü olduğu bilinen agresif bir kanser olup kanser ilişkili ölüm sebeplerinden üçüncüsü olarak da agresifliğini kanıtlamıştır². HCC'li hastalarda 3 yıllık sağ kalım %13'ten azdır⁴. Olgularda tümör eksizyonu, bu mümkün olmayan hastalarda ise karaciğer transplantasyonu (KT), seçilmiş hastalarda değerli bir tedavidir.

Tümörün yinelemesi, HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda en önemli ölüm nedenlerinden biri olduğundan, bu durumun önceden öngörülebilmesi, kötü prognozun daha yakın takip veya kemoterapi ile önlenmesi açısından oldukça yararlı olacaktır.

İntrahepatik yineleme insidansı oldukça yüksektir. Cerrahi rezeksiyon sonrasında karaciğerde görülen bu yinelemenin büyük çoğunluğu primer tümörün intrahepatik portal ven yoluyla oluşan metastazları ve ikinci yeni HCC oluşumu olmakla birlikte, çok odaklı oluşumlar da bildirilmiştir. Çok odaklı HCC'lerin daha iyi diferansiye olma eğiliminde olduğu ve daha az vasküler invazyon içerdiği, dolayısıyla yinelemenin az görüleceğini belirten yayınlar mevcuttur¹⁷.

Bazı yazarlar yinelemenin temel olarak tümör çapı, vasküler invazyon ve mikrosatellitler gibi tümör faktörleri ile ilişkili olduğunu belirtmiştir⁹⁹⁻¹⁰¹. Portal ven trombozu olan hastalarda daha kötü prognoz ve yüksek bir yineleme riski olduğu söylenmektedir.

Vasküler invazyon, çoğu tümörde prognostik faktör olarak kullanılan bir parametredir. Hem tümörün yayılma kapasitesinin, hem de olası yakın ve uzak metastazların belirteçidir. Vasküler invazyonun HCC'nin yineleme riskini de gösterebilecek bir parametre olduğu düşünülmektedir. Zou ve arkadaşlarının⁶ yaptığı, 48'inde tümörün yinelendiği bilinen 303 HCC olgusundan oluşan çalışmada vasküler invazyon, karaciğer transplantasyonundan sonra ölümcül yineleme için belirgin öngörücü faktörlerden biri olarak belirtilmiştir. Parfitt ve arkadaşlarının³ yapmış olduğu 20 tanesinin yineleme gösterdiği 75 HCC olgusunun dahil olduğu çalışmada da mikrovasküler invazyon yineleyen HCC'nin en kuvvetli ($p<0.004$) öngörücü faktörü olarak bulunmuştur. Sala ve arkadaşlarının¹⁴, tedavi olarak hem rezeksiyon hem de karaciğer transplantasyonu için aday olabilecek 17 HCC'li hastayı,

yüksek ve düşük riskli olarak ikiye ayırarak incelediği çalışmalarında, mikrovasküler invazyonun, tümör yinelemesi açısından yüksek riskli hastaları öngörmede anlamlı olarak başarılı bir parametre olduğu bildirilmiştir. Benckert ve arkadaşlarının⁹, 1471 HCC'li hastayı dahil ettikleri çalışmada yapılan multivaryant analizde vasküler invazyonun sağkalım süresini öngörebilecek prognostik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. Bizim verilerimize göre mikrovasküler invazyon, yineleme gösteren grupta daha çok oranda görülmüştür. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yakın zamanlarda, kanser dışı karaciğer dokusunda izlenen aktif inflamasyonun yineleme üzerine etkisi araştırılmıştır. Bazı çalışmalar histolojik hepatit aktivitesinin çok odaklı tipte yineleme üzerine belirgin etkisi olduğunu göstermiştir. Buna karşın Adachi ve ark.⁷² kanser dışı faktörlerin (yüksek alanin aminotransferaz seviyesi, aktif inflamasyon ve yüksek proliferatif aktivite gibi) küçük çaplı HCC görülen hastalarda yinelemenin öngörücüsü olabileceğini belirtmişlerdir. Ueno ve arkadaşlarının¹¹ yaptıkları 158 hastanın dahil olduğu çalışmalarında, orta derecede hepatit (HAİ skoru 6-9) olan hastalarda anlamlı olarak intrahepatik yineleme daha fazla oranda görülmüştür. Bizim çalışmamızda tümör dışı alanlarda izlenen sirozun aktivitesi 0-3 arası 4 ayrı derecede ifade edilmiştir. Fakat iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tümör farklılaşması, tümörün biyolojik davranışını gösteren önemli parametrelerden biridir. Benckert ve arkadaşlarının⁹ yaptıkları çalışmada tümör farklılaşmasının sağkalım süresini öngörebilecek prognostik faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir. Parfitt ve arkadaşlarının³ yapmış olduğu çalışmada ise, nükleer derece ve dev/"bizarre" hücrelerin islenmesi de vasküler invazyondan bağımsız olarak, yineleyen HCC'yi öngörmede anlamlı olarak faydalı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, az diferansiye tümörlerde daha fazla yineleme görülmüş olup, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tümör çapı ve sayısı ile serum AFP düzeyi, karaciğer transplantasyon kararının verilmesinde kullanılan önemli kriterlerdendir. Bu parametrelerin tümörün intrahepatik yayılımını gösterdiği düşünülmektedir. Zou ve arkadaşları, tümör çapının ≥ 6.5 cm ve preoperatif serum AFP seviyesinin ≥ 1000 µg/L olmasının, karaciğer transplantasyonundan sonra ölümcül yineleme için belirgin öngörücü faktörler olduğunu belirtmişlerdir⁶. Bu nedenle bu risk faktörlerinden 2 veya daha fazlası olan hastaların karaciğer transplantasyonu için iyi adaylar olmadığı söylenmiştir. Parfitt ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada, yineleyen HCC hastalarında preoperatif AFP>1000ng/mL olması ve postoperatif OKT3 kullanımı daha çok görülmüştür. Tümör çapı (≥ 3 cm) ve mikrosatellitöz izlenmesi de vasküler invazyondan bağımsız olarak, yineleyen HCC'yi öngörmeye anlamlı olarak faydalı bulunmuştur³. Sala ve arkadaşlarının¹⁴, 17 HCC'li hastayı, yüksek ve düşük riskli olarak ikiye ayırarak incelediği çalışmalarında, nodül sayısının tümör yinelemesi açısından yüksek riskli hastaları öngörmeye anlamlı olarak başarılı olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da en geniş tümör çapı ve tümör nodülü sayısı kullanılan parametreler arasında olup yineleyen ve yinelemeyen iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Fung ve arkadaşlarının⁷ 101 HCC'li hastayla yapmış oldukları çalışmada olguların patolojik incelemeleriyle yinelemenin öngörülemediği belirtilmiştir. Bu veriler bizim çalışmamızla kısmen uyum göstermektedir, çünkü olgu sayısı az olmasına rağmen; az farklılaşma gösteren tümör, yineleyen HCC grubunda, yinelemeyen gruba göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Morfometrinin histopatolojik özellikleri ve prognozu yansıtmadaki değeri ile ilgili literatürde birçok yayın vardır. Erler ve arkadaşlarının⁸ 42 malign primer karaciğer ve 26 benign lezyonu içeren çalışmalarında, hepatositler 22 ayrı morfometrik ve dansitometrik parametre açısından karşılaştırılmıştır. Benign ve malign hücrelerin ayırımında tek başına kullanılacak en iyi belirleyicinin en geniş nükleer çap olduğu, diğer verilerin ise birlikte kombinasyonlar halinde kullanılmasının anlamlı olarak değerli olduğu belirtilmiştir.

Ikeguchi ve arkadaşlarının⁵ yaptığı 76 olguluk çalışmada HCC'deki nükleer alanın hücre farklılaşması ve hücre proliferatif aktivitesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiş olup morfometrinin histopatolojik özellikler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Fakat bu çalışmada olguların yineleme gösterip göstermediği ve bunun morfometrik özellikler ile ilişkisi incelenmemiştir. Bununla birlikte bizim verilerimizde nükleer alan ve nükleer çevre uzunluğu ile tümör farklılaşması arasında anlamlı fark bulunamamış olup sonuçlar bu çalışmayı desteklememiştir.

Shen ve arkadaşlarının¹⁰ yaptığı çalışmada, morfometrinin, tümör etrafındaki sirotik doku ile tümör dışı sirotik doku ayırımında ve prekanseröz sirozu tanımda anlamlı derecede başarılı olduğu bildirilmiştir.

Kawai ve arkadaşları¹² hepatoselüler karsinomun morfometrik parametrelerinin prognoza olan etkisini 84 olguda incelemişlerdir. Bu çalışmada nükleus/sitoplazma alan oranı 0.28'in altında olan olgularda anlamlı olarak daha uzun sağkalım saptanarak morfometrik parametrelerin HCC olgularının prognozunu öngörmekte kullanışlı olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda, yineleme olan ve olmayan gruplar arasında bakılan özellikler olan; yaş, cinsiyet, en büyük tümör çapı, tümör sayısı, nekroz, yağlı değişiklik, zemindeki sirozun aktivitesi, tümördeki yangısal infiltrasyon, tümörde psödokapsül varlığı, kolestaz, Mallory cisimciği, tümör hücre tipi, vasküler invazyon, nükleer alan, nükleer çevre uzunluğu, nükleer kontür yuvarlaklık yüzdesi açısından anlamlı sonuç görülmemiştir. Az diferansiye HCC ise yineleyen grupta anlamlı olarak ($p=0.042$) daha fazla saptanmıştır. Bunun yanı sıra mikrovasküler invazyon istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Grup 1'de daha yüksek ($p=0.006$) olarak bulunmuştur. Nükleer alan ve çevre uzunluğu ile tümör farklılaşması arasındaki ilişki açısından ise iki grup arasında fark görülmemiştir. Tüm bu değerlendirmelerin literatürdeki çoğu çalışmanın aksine anlamlı bulunmamasında, çalışmamızda özellikle yineleyen HCC grubu olmak üzere olgu sayısının kısıtlılığının büyük rol oynadığı düşünülmüştür.

Tüm bu bilgilerin ışığında sınırlı sayıda olguyla yapılmış olan bu çalışmada, literatür bilgisini destekleyecek şekilde mikrovasküler invazyonun yineleyen HCC için öngörücü bir faktör olabileceği bir kez daha hatırlatılmış olmaktadır. Literatürde belirtilen tümör çapı, sayısı, dev hücrelerin varlığı ve mikrosatellitozun da belirtilmesi gereken önemli faktörler olduğu unutulmamalıdır. HCC'lerde yinelemenin öngörülmesi, daha çok olguyla desteklenecek daha kapsamlı çalışmaları gerektiren, hastalar, cerrahlar ve patoloğlar için önemli veriler içermektedir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer*. 41:184.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* , 94:153-156, 2001.
3. Jeremy R. Parfitt . Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: Use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver transplantation* 13:543-551, 2007.
4. G.Moray, F. Karakayalı, U. Yılmaz, F. Ozcay, B. Bilezikci, M. Haberal. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma and liver transplantation. *Transplantation proceedings*, 39, 1171-1174, 2007.
5. M. Ikeguchi. Computerized nuclear morphometry of hepatocellular carcinoma and ist reallion to proliferative activity, *Journal of Surgical Oncology*, Vol 68, ıss 4, 225-230, 1998.
6. Zou WL . Risk factors for fatal recurrence of hepatocellular carcinoma and their role in selecting candidates for liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. Apr; 7(2):145-51, 2008.
7. Fung SK. Predictive value of pathology for recurrence of hepatocellular carcinoma.
8. Erler BS. A study of hepatocellular carcinoma using morphometric and densitometric image analysis. *Am J Clin Pathol*. Aug;100(2):151-7, 1993.
9. Benckert C. Liver transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Prognostic Parametrics. *Transplantation Proceedings*, 37, 1693-1694, 2005.
10. Li Juan Shen. Computed morphometric analysis and expression of alpha fetoprotein in hepatocellular carcinoma and its related lesion. *World of Gastroentero*, 6(3):415-416, 2000.
11. Ueno S. Postoperative Prediction of and Strategy for Metastatic Recurrent Hepatocellular Carcinoma According to Histologic Activity of Hepatitis. *Cancer*; 248-54, 1999.
12. Kawai Y. Prognosis After Hepatic Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma, Estimated on the Basis of the Morphometric Indices. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, Vol33, Supp1, January, 1994.

13. Kondo F. Morphometric Analysis of Hepatocellular carcinoma. *Virchows Archiv*, Vol413 (5), 1988.
14. Sala M. High Pathological Risk of Recurrence After Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma: An Indication for Salvage Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, Vol10, No 10(October), pp 1294-1300, 2004.
15. Robbins and Cotran. *Pathologic Basis of Disease*, 7th edition, Chapter18: Liver and Biliary Tract p:877-938.
16. Hamilton R.S., Aaltonen L.A.,WHO, *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Chapter 8, p:157-202, Lyon, 2000.
17. MacSween R.N.M., *Pathology of the Liver*, 4th edition.Chapter 15, p:711-826.
18. W.-T. Chen. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: Prognostic factors and long-term outcome. *EJSO* 30, 414–420, 2004.
19. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*;340:745—750, 1999.
20. Poon RTP, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*;232:10—24, 2000.
- 21- Chau GY, Wu CC, Lui WY. Serum interleukin-10 but not interleukin-6 is related to clinical outcome in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*;231: 552—558, 2000.
- 22- Lee PH, Lin WJ, Tsang YM. Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*;222: 670—676, 1995.
- 23- Shimada M, Takenaka K, Taguchi K. Prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*;227:80—85, 1998.
24. Poon RTP, Fan ST, O’Suilleabhain CB, Wong J. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg*; 195:311—318, 2002.
25. Lee NH, Chau GY, Lui WY, King KL, Tsay SH, Wu CW. Surgical treatment and outcome in patients with a hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter. *Br J Surg*; 85:1654—1657, 1998.
- 26- Lui WY, Chau GY. Operative approaches to hepatocellular carcinoma in the cirrhotic patient. In: Wanebo HJ (ed.) *Surgery for gastrointestinal cancer: a multidisciplinary approach*. Pennsylvania: Lippincott-Raven, 533—539, 1997.

27. Yukinori Kurokawa. Molecular-based prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 41, 284–291, 2004.
28. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* ; 221:291–298, 1995.
29. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng IO, Liu CL, Lam CM. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg*; 234:63–70, 2001.
- 30- Liver Cancer Study Group of Japan, The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 3rd ed. Tokyo: Kanehara Press; 1992.
- 31- Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. *AJCC cancer staging manual*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997.
- 32- Chiappa A, Zbar AP, Podda M, Audisio RA, Bertani E, Biella F. Prognostic value of the modified TNM (Izumi) classification of hepatocellular carcinoma in 53 cirrhotic patients undergoing resection. *Hepatogastroenterology*;48:229–234, 2001.
33. Shimul A. Shah, MD, Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: Risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery*;141:330-9, 2007.
34. Akriadiadis EA, Llovet JM, Efremidis SC, Shouval D, Canelo R, Ringe B. Hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*;85:1319-31, 1998.
35. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*; 61:1942-56, 1988.
36. Bruix J, Llovet JM. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*;39(suppl):S59-63, 2003.
37. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van Der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*; 233:652-9, 2001.
38. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl*;8:765-74, 2002.
39. Schwartz ME. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The best treatment, but for which patient? *Hepatology*; 24:1539-41, 1996.
40. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* ;25:181-200, 2005.

41. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*; 27:1572-7, 1998.
42. Vincenzo Mazzaferro, MD. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 15(4):1001–1007 .
43. Botha JF, Langnas AN. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an update. *J Natl Compr Canc Netw*; 8:762–7, 2006.
44. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg*; 2:270–85, 1991.
45. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, Settmacher U, Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*; 5:1080–6, 2001.
46. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidencebased decision. *Liver Transpl*; 7:700–2, 2003.
47. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*; 6:1394–40, 2001.
48. McMaster P, Mirza D, Harrison JD: Surgical options for primary hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 80:1365, 1993.
49. Dalgic A, Mirza DF, Gunson BK. Role of total hepatectomy and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 26:3564, 1994.
50. Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ. Appraisal of transplantation for malignant tumours of the liver with special reference to early stage hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 24:60, 1998.
51. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M. Sirolimusbased immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 10:1301, 2004.
52. Ohnishi S. Androgen and estrogen receptors in hepatocellular carcinoma and in the surrounding non-cancerous liver tissue. *Hepatology*, 3:440-443, 1986.
53. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol*;35:421–430, 2001.

- 54.. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*;30:1434–1440, 1999.
55. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*;19:311–322, 1999.
56. Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada T, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a european series. *Ann Surg*;297–302, 1993.
57. Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Arase Y, Chayama K, Kumada H, et al. Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*;71:19–25, 1993.
58. Nagasue N, Uchida M, Makino Y, Takemoto Y, Yamanoi A, Hayashi T. Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*;105:488–494, 1993.
59. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*;106:1618–1624, 1994.
60. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*;27:1572–1577, 1998.
61. Plessier A, Codes L, Consigny Y, Sommacale D, Dondero F, Cortes A. Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*;10:S86–S90, 2004.
62. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:885–893.
63. Shinichi Ueno, Postoperative Prediction of and Strategy for Metastatic Recurrent Hepatocellular Carcinoma According to Histologic Activity of Hepatitis. *Cancer*;86:248–54, 1999.
64. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriya S. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*;25:87–92, 1997.

65. Takenaka K, Adachi E, Nishizaki T, Hiroshige K, Ikeda T, Tunetoshi M. Possible multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study. *Hepatology*;19:889–94, 1994.
66. Okusaka T, Okada S, Nose H, Ishii H, Nakasuka H, Nakayama H. The prognosis of patients with hepatocellular carcinoma of multicentric origin. *Hepatogastroenterology*;43:919–25, 1996.
67. Tarao K, Shimizu A, Ohkawa S, Harada M, Ito Y, Tamai S. Development of hepatocellular carcinoma associated with increases in DNA synthesis in the surrounding cirrhosis. *Gastroenterology*;103:595–600, 1992.
68. Chiu JH, Wu LH, Kao HL, Chang HM, Tsay SH, Loong CC. Can determination of the proliferating capacity of the nontumor portion predict the risk of tumor recurrence in the liver remnant after resection of human hepatocellular carcinoma? *Hepatology*;18:96–102, 1993.
69. Ikeda K, Saitoh S, Koide I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*;18:47–53, 1993.
70. Shirabe K, Takenaka K, Taketomi A, Kawahara N, Yamamoto K, Shimada M. Postoperative hepatitis status as a significant risk factor for recurrence in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma. *Cancer*;77:1050–5, 1996.
71. Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Aomatsu Y, Kin T. Significant influence of accompanying chronic hepatitis status on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Ann Surg*; 224:591–5, 1996.
72. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, Shirabe K, Kinukawa N, Sugimachi K. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*;108:768–75, 1995.
73. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N. Formulation and application of anumerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*;1:431–5, 1981.
74. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*;19:1409–17, 1995.
75. Dyer Z, Peltekian K, Veldhuyzen Van Zanten S. Review article: the changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Canada. *Aliment Pharmacol Ther*;22:17–22, 2005.

76. Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*;127:S268–S276, 2004.
77. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*;11:1086-1092, 2005.
78. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*;33:1080-1086, 2001.
79. Kirimlioglu H, Dvorchick I, Ruppert K, Finkelstein S, Marsh JW, Iwatsuki S. Hepatocellular carcinomas in native livers from patients treated with orthotopic liver transplantation: biologic and therapeutic implications. *Hepatology*;34:502-510, 2001.
80. Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Florentino M, Cescon M, Golfieri R. Partial necrosis on hepatocellular carcinoma nodules facilitates tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation*;78:1780-1786, 2004.
81. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*;20:1527-1536, 2002.
82. Batts K, Ludwig J. Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*;19:1409-1417, 1995.
83. Tang ZY. Advances in clinical research of hepatocellular carcinoma in China. *World J Gastroenterol*; 4(Suppl 2):4-7, 1998.
84. Yip D, Findlay M, Boyer M, Tattersall MH. Hepatocellular carcinoma in central Sydney: a 10-year review of patients seen in a medical oncology department. *World J Gastroenterol*; 5:483-487, 1999.
85. Parks RW, Garden OJ. Liver resection for cancer. *World J Gastroenterol*;7:766-771, 2001.
86. Wu MC, Shen F. Progress in research of liver surgery in China. *World J Gastroenterol*; 7:773-776, 2000.
87. Paquet KJ, Lazar A, Heine WP, Jachmann-Jahn V. Small unilobar hepatocellular carcinoma (0<5cm) in patients with liver cirrhosis. Early diagnosis, surgical indications, resection and prognosis. *Zentralbl Chir*; 125:629-636, 2000.
88. Liver cancer study group of Japan. Survey and follow-up study of primary liver cancer in Japan-Report 11. *Liver*; 36:208-217, 1995.

89. Rabe C, Pilz T, Klostermann C, Berna M, Schild HH, Sauerbruch T, Caselmann WH. Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*; 7:208-215, 2001.
90. Wu MC. Clinical research advances in primary liver cancer. *World J Gastroenterol*; 4:471-474, 1998.
91. Jiang YF, Yang ZH, Hu JQ. Recurrence or metastasis of HCC: predictors, early detection and experimental antiangiogenic therapy. *World J Gastroenterol*; 6:61-65, 2000.
92. Zhang ZJ, Wu MC, Shen F, He J, chen H, Yang GS, Cong WM, Zong M. Significance of TNM classification in prognostic evaluation of hepatocellular carcinoma following surgical resection. *Zhonghua Zhongliu Zazhi*; 21:293-295, 1999.
93. Bosch, F. X., Ribes, J., and Borrás, J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin. Liver Dis.*, 19: 271–285, 1999.
94. Schafer, D. F., and Sorrell, M. F. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 353: 1253–1257, 1999.
95. Ercolani, G., Grazi, G. L., Ravaioli, M., Del Gaudio, M., Gardini, A., Cescon, M., Varotti, G., Cetta, F., and Cavallai, A. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Ann. Surg.*, 237: 536–543, 2001.
96. Iwatsuki, S., Dvorchik, I., Marsh, J. W., Madariaga, J. R., Carr, B., Fung, J. J., and Starzl, T. E. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J. Am. Coll. Surg.*, 191: 389–394, 2000.
97. Klintmalm, G. B. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann. Surg.*, 228: 479–490, 1998.
98. Tamura, S., Kato, T., Berho, M., Misiakos, E. P., O'Brien, C., Reddy, K. R., Nery, J. R., Burke, G. W., Schiff, E. R., Miller, J., and Tzakis, A. G. Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch. Surg.*, 136: 25–30, 2001.
99. Jonas, S., Bechstein, W. O., Steinmuller, T., Herrmann, M., Radke, C., Berg, T., Settmacher, U., and Neuhaus, P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*, 33: 1080–1086, 2001.

100. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 31: 840–845, 2000.
101. Watanabe S, Okita K, Harada T, Kodama T, Numa Y, Takemoto T, Takahashi T. Morphologic studies of the liver cell dysplasia. *Cancer*, 51:2197-2205, 1983.
102. Monowski Z. Liver cell dysplasia and early liver transplantation in hereditary tyrosinemia. *Mod Pathol*, 3:694-701, 1990.