

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

REZEKSİYON UYGULANMIŞ PRİMER KARACİĞER
KANSERLERİNİN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep NURKABUL
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yard.Doç.Dr.Emine TÜRKMEN ŞAMDANCI

MALATYA-2011

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**REZEKSİYON UYGULANMIŞ PRİMER KARACİĞER
KANSERLERİNİN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep NURKABUL
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yard.Doç.Dr.Emine TÜRKMEN ŞAMDANCI

İÇİNDEKİLER	Sayfa
İçindekiler	i
Şekiller Dizini	iii
Resimler Dizini	v
Tablo	vi
Kısaltmalar	vii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1.Karaciğer Anatomisi	2
2.2.Karaciğer Histolojisi	2
2.3.Hepatoselüler Karsinom	4
2.3.1.Epidemiyoloji	4
2.3.2.Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	5
2.3.3.Etyoloji	5
2.3.4.Klinik Özellikleri	6
2.3.5.Makroskopi	7
2.3.6.Histopatoloji	7
2.3.7.Özel Karsinom Tipleri	9
2.3.8.Dereceleme	10
2.3.9.Öncü veya Erken Lezyonlar	11
2.3.10.Moleküler Patoloji	15
2.3.11.Prognoz ve Prediktif Faktörler	16
2.3.12.Karaciğer Tümörlerinin DSÖ Sınıflaması	16
2.3.13.HSK'nın TNM Klasifikasyonu	17
3.Materyal ve Metod	19
4.Bulgular	20
5.Tartışma	36

6.Sonuçlar	42
7.Özet	44
8.Summary	46
9.Kaynaklar	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: HSK'nın cinsiyete göre yaş dağılımı

Şekil 2: HSK'nın yerleşim yüzdeleri

Şekil 3: HSK'nın cinsiyete göre çap dağılımı

Şekil 4: HSK'nın cinsiyete göre etyolojik etkeni

Şekil 5: HSK'nın cinsiyete göre diferansiasyon dağılımı

Şekil 6: HSK'nın cinsiyete göre paternleri

Şekil 7: HSK'nın yaşa göre paternleri

Şekil 8: HSK'da cinsiyete göre anjiolenfatik invazyon

Şekil 9: HSK'nın yaşa göre anjiolenfatik invazyonu

Şekil 10: HSK'nın diferansiasyona göre anjiolenfatik invazyonu

Şekil 11: HSK'daki perinöral invazyonun, cinsiyete göre dağılımı

Şekil 12: HSK'daki perinöral invazyonun, yaşa göre dağılımı

Şekil 13: HSK'daki perinöral invazyonun, diferansiasyona göre dağılımı

Şekil 14: HSK'nın büyük portal ven veya hepatik ven invazyonunun, cinsiyete göre dağılımı

Şekil 15: HSK'nın büyük portal ven veya hepatik ven invazyonunun, yaşa göre dağılımı

Şekil 16: HSK'nın büyük portal ven veya hepatik ven invazyonunun, diferansiasyona göre dağılımı

Şekil 17: HSK'nın kapsül invazyonunun cinsiyete göre dağılımı

Şekil 18: HSK'nın kapsül invazyonunun yaşa göre dağılımı

Şekil 19: HSK'nın kapsül invazyonunun diferansiasyona göre dağılımı

Şekil 20: HSK'da T değerlendirilmesinin cinsiyete göre dağılımı

Şekil 21: HSK’da T değeriendirilmesinin yaşa göre dağılımı

Şekil 22: HSK’da T değeriendirilmesinin diferansiasyona göre dağılımı

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Fibrolameller varyant (HEX100)

Resim 2: İyi diferansiye HSK, trabeküler patern (HEX100)

Resim 3: İyi diferansiye HSK, asiner patern (HEX100)

Resim 4: Az diferansiye HSK, solid patern (HEX40)

Resim 5 HSK'da anjiolenfatik invazyon (HEX40)

Resim 6: HSK'da perinöral invazyon (HEX100)

Resim 7: Portal ven tümör trombüsü (HEX100)

TABLO

Tablo: HSK'da etyoloji

KISALTMALAR

A: Adenin

AFP: Alfa-fetoprotein

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTAP: Arteriyel portografi esnasında bilgisayarlı tomografi

BTHA: Hepatik arteriografi esnasında bilgisayarlı tomografi

C: Sitozin

CK: Sitokeratin

DN: Displastik nodül

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

dPAS: Diastaz dirençli periyodik asit schiff boyası

EBV: Epstein-Barr virus

E/K: Erkek kadın oranı

FLK: Fibrolameller karsinom

GPC3: Glypican 3

G: Guanin

HBcAg: Hepatit B core antijen

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HSK: Hepatoselüler karsinom

HCV: Hepatit C virüsü

HDV: Hepatit D virüsü

HE: Hematoksilen eozin

HepPar1: Karbomoylfosfat sentetaz-1

HGDN: Yüksek dereceli displastik nodül

HIV: İnsan immun yetmezlik virüsü
HSP70: Isı şok proteini 70
IGF2: İnsülin benzeri büyüme faktörü 2
IL6: İnterlökin 6
LGDN: Düşük dereceli displastik nodül
MRG: Manyetik rözenans görüntüleme
mRNA: mesenger ribonükleik asit
N/S: Nükleus sitoplazma oranı
PAS: Periyodik asit schiff boyası
PIVKA-II: Protein-induced by vitamin k absence or antagonist II
RNA: Ribonükleik asit
STAT3: Signal transducers and activators of transcription
TERT: Telomeraz ters transkriptaz
TGF α : Tümör growth faktör alfa
T: Timin
TNF: Tümör nekroz faktör
USG: Ultrasonografi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer karaciğer kanserleri (HSK) bütün kanserlerin yaklaşık %5,4'ünü oluşturur. HSK'lı olguların büyük bir kısmı Asya ülkelerinde görülmektedir (1).

Yaş, cinsiyet, kimyasallar, virüsler, hormonlar, alkol kullanımı ve beslenmeyi kapsayan birçok faktör HSK gelişimi ile ilişkilidir. Ayrıca HSK'nın sık görüldüğü toplumlarda hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu yaygındır (2). Patogeneizde rol oynayan diğer bir etken de siroz gelişimidir (3).

HSK makroskopik olarak unifokal, multifokal ve diffüz infiltratif olmak üzere 3 şekilde görülebilir. Bütün paternlerde vasküler yapıları invaze etme eğilimleri vardır.

Histomorfolojik olarak HSK'lar iyi diferansiasyondan az diferansiasyona kadar değişiklik gösterir. Trabeküler, asiner, psödoglandüler ve pleomorfik bizar hücre morfolojisine sahip olabilirler.

Çalışmamız retrospektif olup 2005-2010 yılları arasındaki İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda karaciğerdeki tümör nedeni ile rezeksiyon yapılan ve histopatolojik olarak HSK tanısı almış 82 olguyu kapsamaktadır. Çalışmada etyopatogeneizdeki etkili olan faktörler (yaş, cinsiyet, HBV gibi) ile tümörün mikroskopik paterni, diferansiasyonu, lenfovasküler invazyon ve prognostik parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer sağ hipokondriumun büyük bölümünü ve epigastriumu doldurarak sol hipokondriuma uzanmaktadır. Ağırlığı erişkinde vücut ağırlığının %2'si ve infantlarda %5'i kadardır. Normalde alt kenarı sağ arkus kostarumun hemen altındadır. Karaciğer vena kava inferior, safra kesesi fossaları ve bare area dışında periton ile kaplıdır (4,5). Karaciğer, safra kesesi ve vena kava inferior arasından geçtiği kabul edilen bir hat ile topografik olarak sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılır. Her lobun kendi arterial, venöz yapısı ve safra kanalı mevcuttur. Kaudat lob; ligamentum venosum fissürü ve vena kava inferior fossası arasında, süperiorunda porta hepatis ile çevrelenmiş ayrı bir lob şeklindedir. Kuadrat lob sol lobun fonksiyonel bir bölümü olarak, ligamentum teres fissürünün alt sınırı ile safra kesesi fossası arasında yer alır (5). 1957 yılında Coinaud tarafından modern segmental karaciğer anatomisi tanımlanmıştır. Her segmentin kendi vasküler, lenfatik ve bilier drenajının olması temel alınmıştır (4, 6).

Karaciğerin hepatik arterden (%30) ve portal venden (%70) olmak üzere çift arterial beslenmesi vardır. Ana hepatik arter çölyak trunkusundan çıkar. Karaciğerin derin lenfatik damarlarının çoğu porta hepatisteki hepatik lenf nodlarına toplanırlar. Buradan çıkan efferent lenf damarları çölyak lenf nodlarına, buradan da duktus torasikusa direne olurlar. Karaciğerin innervasyonu ise sağ-sol nervus vagus ve sağ nervus frenikusun ulaştığı çölyak pleksusun bir uzantısı olan hepatik pleksus aracılığı ile sağlanır (4, 5, 7).

2.2. Karaciğer Histolojisi

Karaciğerin fonksiyonel ünitesi hepatik lobülle veya Rappaport (8, 9) tarafından tanımlanmış hepatik asinüs ile gösterilir. Hepatik asinüsde portal alanda terminal hepatik portal venül ve terminal hepatik arteriyolün oluşturduğu kan, asiner sinüzoidlerden terminal hepatik venüle doğru periferden santrale doğru akar. Hepatik lobül ise efferent ven etrafında ışınal tarzda dizilmiş hepatosit kordonları ve birçok periferel portal alandan oluşmuştur (10). Klasik lobülde karaciğer parankimi sentrilobüler, midzonal, periferel olarak ayrılır. Rappopart asinüsde ise azalan oksijenizasyona göre zon 1, zon 2, zon 3 şeklinde alt gruplara ayrılır. Portal alana yakın zon 1'deki hepatositler, klasik lobülde periferel alana tekabül eder (11).

Hepatositler, yetişkinlerde normalde bir hücre kalınlığında sinüzoidlerle ayrılmış sünger tarzı tabakalar şeklinde, çocuklarda 5-6 yaşına kadar ise iki hücreden oluşmuş tabakalar şeklinde düzenlenmiştir. Hepatosit 25µm çapında poligonal epitelial hücredir. Plazma membranı sinüzoidal yüzeyi oluşturan basolateral, safra kanalikülüni oluşturan hücreler arası boşlukla sınırlı safra kanaliküler kısım ve geri kalan interselüler boşluk yüzeyi olmak üzere üç özel bölgeye ayrılır (12). Bir veya daha fazla nükleol içeren yuvarlak santral yerleşimli nükleusu vardır. Nükleus binükleer olabileceği gibi değişik büyüklükte de olabilir. Mitoz nadirdir (13). Hepatositler ince bazofilik granüllere sahip geniş eozinofilik sitoplâzmalıdır. Sitoplâzmalarında glikojen bulundurlar. Yaşamın ilk haftasında hepatositlerde hemosiderin ve bakır bol miktarda bulunur, 6-9 aylık iken tamamen kaybolmalıdır. Lipofuksin, zon 3 hepatositlerde, açık kahverenkli, sitoplazmik granüllerdir. Demir ve bakır, kaba granüler olup, ışığı çift kırma özelliğine sahiptir, daha çok zon 1 hepatositlerde yer alır (12).

Normal karaciğerde sinüzoidler birkaç kan hücresi içeren yarık tarzında boşluklardır. Hepatik sinüzoidler hepatik kordonlardan retikülin lifleri ile destekli sinüzoidal kordonları döşeyen hücreler tarafından ayrılır. Bu hücreler; savunma sistemi ile ilişkili Kupffer ve endotel hücreleridir (14-16). Kupffer hücrelerinin fasülye şeklinde nükleusu ve yıldız şeklinde uzantılara sahip dolgun sitoplâzması mevcuttur (17). Kupffer hücreleri portal alan çevresinde daha fazladır. Endotel hücreleri ve hepatositler arasında Disse aralığı uzanır. Disse aralığı plazma, normal karaciğerin çatısını oluşturan az miktarda bağ doku ve hepatik 'stellate' hücreleri ('İto' hücreleri, interstisyel yağ depolayan hücreler, hepatik lipositler), pit hücreleri gibi perisinüzoidal hücreleri içerir. Normal sinüzoidlerde elastik membran ve bazal tabaka yoktur (18, 19). Normal

karaciğer biyopsi materyallerinde Disse aralığı seçilemez, fakat postmortem karaciğer biyopsilerinde hepatositler büzülmüştür, perisellüler ödem oluşur, Disse aralığı belirginleşir (12). Işık mikroskopunda hepatik ‘stellate’ hücrelerinin sinüzoidal döşeyici hücrelerinden ayrımı zordur. Hepatik ‘stellate’ hücreleri, yağ ve vitamin A depolayabilen, hepatosit büyüme faktörü ve kollajen üretebilen modifiye fibroblastlardır (20, 21). Pit hücreleri elektron mikroskopik inceleme ile ayırt edilebilirler (22).

Hepatik terminal venüller ile portal alanda hepatik arter ve portal venin dalları arasında direkt olmayan tanımlanmış uzaysal bir ilişki vardır (23).

Her bir portal alan bir safra kanalı, birçok safra duktülü, bir hepatik arter dalı, bir portal ven dalı ve lenfatik kanalların içine gömüldüğü bağ dokusundan oluşmaktadır. Portal alanların büyüklüğü yaklaşık olarak hepatik arter dalının çapının üç ya da dört katı kadardır. Bağ dokusunu esas olarak kollajen tip I oluşturmaktadır (24).

İntrahepatik veya septal safra kanalları bazalde yerleşmiş oval nükleuslu, eozinofilik sitoplâzmalı, kolumnar epitelial hücrelerle döşelidir (25, 26). İnterlobüler safra kanalları kuboidal epitelial hücreler ile döşelidir. Safra kanalları her zaman bir portal vene ve bir hepatik artere eşlik eder (26). Safra kanalları safra kanalikülleri ile safra duktülleri ve hering kanalı ile bağlantılıdır. Safra duktüllerinin proliferasyonu çeşitli kronik karaciğer hastalıklarında görülür (27).

Portal alanı sınırlayan hepatositler bir araya gelerek sınırlayıcı tabaka olarak isimlendirilen farklı bir sıra oluşturlar (28, 29).

Karaciğerde hem interstisyel hem de bazal membran kollajenleri bulunur (30). Kollajen tip I portal alanlarda, hepatik ven duvarında bulunur. Kollajen tip III ve tip IV sinüzoidlerde bulunur (31). Bağ dokusu boyaları ile kollajen tip I, gümüş yöntemi ile kollajen tip III gösterilebilir. Bazal membran kollajenleri kollajen tip IV ve tip V ve laminin damarların, safra kanalları ve duktüllerinin bazal membranlarında bulunur, fakat normal insan karaciğer sinüzoidlerinde bulunmaz (18, 30). Elastik liflerin dağılımı kollajen tip I’e benzerdir (19). Ekstraselüler matriks glikoproteini olan fibronektin sinüzoidal yüzeyde, portal alanda diffüz olarak bulunur (31).

2.3. Hepatoselüler Karsinom

2.3.1. Epidemiyoloji:

HSK, dünya çapında dördüncü sıklıkta görülen tümördür (32). Asya'da ikinci, Afrika'da dördüncü sıklıkta görülmektedir. 2002'de tespit edilmiş erkek olgu sayısı 442 119, iken kadın olgular 184 043'dür (33, 34). Histolojik olarak tanımlanmış HSK insidansı Kuzey Amerika ve Avrupa'da Asya'dan daha yüksektir (35).

2.3.2.Yaş ve Cinsiyet Dağılımı:

25-49 yaş aralığındaki erkeklerde HSK Asya'da ikinci, Afrika'da üçüncü en sık görülen tümör olmasına karşın 50-69 yaş erkeklerde HSK Afrika'da ikinci, Asya'da üçüncü en sık görülen tümördür. Kadınlarda karaciğer kanseri Afrika'da 50-69 yaş grubunda beşinci en sık, 70'li yaşlarda ise üçüncü en sık görülen kanserdir. Coğrafik dağılım erkekler ve kadınlar için benzerdir, fakat erkekler HSK gelişimi açısından önemli derecede risk taşımaktadır (33, 34).

2.3.3.Etyoloji:

Kronik viral enfeksiyon (HBV veya HCV veya koenfeksiyon) HSK vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturan en önemli nedendir (36, 37). Alkole bağlı karaciğer hasarı viral olmayan risk faktörlerinin en önemlisini oluşturmaktadır (38). Sigara içimi HSK için son zamanlarda tanımlanmış risk faktörüdür (39). Güney Çin'de ve Afrika'nın bazı bölgelerinde özellikle HBV ile enfekte kişilerde aflotoksinin diyetle yüksek miktarda alınması ise çevresel bir tehlikedir (40). Özellikle kalıtsal Hemokromatoziste fazla demir yükü de ekzojen bir risk faktörüdür (41). Alfa-1 antitripsin eksikliği HSK gelişme riskini büyük ölçüde artırmaktadır. Obezite ve eşlik eden diyabet mellitus ve steatohepatit gibi problemlerin viral enfeksiyon olmadan HSK riskini artırabileceği artık bilinmektedir (42, 43). Eğer birden fazla risk faktörü varsa HSK olma riski de artar (38, 44).

Karaciğer Sirozu: HSK için karaciğer sirozu çoğunlukla etyolojiden bağımsız olarak major klinik risk faktörü olduğu halde sirozun kendisi premalign olarak kabul edilmez (3, 45).

HBV: HBV Hepadnavirus grubuna ait bir DNA virusüdür. HBV'nin HSK gelişiminde onkojenik rolünü birçok olaylar zinciri göstermektedir. Bunlar: 1-HSK'larda kromozomal DNA'ya HBV DNA'nın integrasyonu, 2-HBV ilişkili HSK'larda HBV ve geninin patogenezeindeki rolü, 3-Kronik HBV enfeksiyonlu hayvan

modellerinde HSK gelişimi, 4-Yoğun HBV aşılamasından sonra HSK insidansında azalmadır (46).

HCV: HCV, 3010-3033 aminoasitten oluşan tek bir poliprotein kodlayan tek iplikli RNA genomu içermektedir (47). Farklı coğrafik bölgelerden izole edilen HCV formları en az altı farklı genotip ve farklı paternde coğrafik dağılıma sahip belirgin genetik heterojenite göstermektedir. HCV genomu çabucak mutasyon göstermektedir. Hızlı replikasyon ve düzeltici fonksiyonunun olmaması HCV' nin muazzam genetik değişkenliğini ve HCV enfeksiyonunda çoklu ilaç tedavisinde karşılaşılan zorlukları açıklar. HCV'ye karşı koruyucu aşı yoktur (48). HCV ilişkili HSK enfeksiyondan 20-30 yıl sonra gelişir ve genellikle fakat her zaman olmamakla birlikte sirozdan önce meydana gelir. Henüz kadar HSK patogenezinde HCV'nin moleküler rolünü doğrudan açıklayan bulgu yoktur (49).

Hepatit D Virüsü (HDV): HDV (delta) enfeksiyon için HBV'ye gereksinim gösteren RNA-defektif virustür (50). Kronik HDV enfeksiyonunun yalnız HBV enfeksiyonundan daha fazla HSK gelişme riskini artırıp artırmadığı net değildir (51).

Obezite: Obeziteye bağımlı HSK gelişimi karaciğer inflamasyonuna ve onkogenetik transkripsiyon faktörü STAT 3'ün aktivasyonuna neden olan interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör'ün (TNF) artmış üretimine bağlıdır (52). 2003 yılındaki prospektif bir çalışmada Calle ve ark. artmış beden kitle indeksinin bütün kanserlerde artmış ölüm oranları ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada HSK, beden kitle indeksi 35 ve üzeri olan erkeklerde artmış en yüksek riski göstermektedir. Oysa kadınlarda erkeklere göre daha az bir artış mevcuttur (53).

2.3.4.Klinik Özellikleri:

Semptom ve Bulgular: Semptom ve bulgular tümörün kendine ya da ilerlemiş kronik karaciğer hastalığına bağlı olabilir. Karın ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, gibi semptomlar sıktır. Hepatomegali, sarılık, splenomegali genel klinik bulgular arasında sayılabilir. Artmış serum α -fetoprotein (AFP) seviyeleri (400ng/ml'den fazla veya 100ng/ml'den düşükse devamlı artış) HSK'yı güçlü bir şekilde düşündürmelidir. Erken evre HSK'ların çoğu artmış AFP seviyeleri ile ilişkili değildir. Dolayısıyla klinik semptomlar, bulgular, görüntüleme yöntemleri eşliğinde değerlendirilmelidir (48).

Görüntüleme: USG, kontrast-artırıcı USG, BT, MRG, anjiyografi, hepatik arteriyografi esnasında BT (BTHA), ve arteriyel portografi esnasında BT (BTAP) gibi yöntemleri içerir. HSK ile ilişkili tipik bulgular dinamik BT’de, dinamik MRG veya kontrast-artırıcı USG’de artmış arteriyel hipervaskülarite ile birlikte venöz solukluktur (54). Erken HSK tanısında problemli konu, bulguların sıklıkla displastik nodüllerde (DN) de benzer olmasıdır (54,55). Erken HSK’nın displastik nodüllerden ayrımında Godolinium-ethoxybenizyl DTPA MRG en sensitif görüntüleme aracıdır (56).

2.3.5.Makroskopi:

Çoğu HSK’lar nodüler lezyonlardır. Makroskopik özellikler tümörün boyutuna, sirozun varlığına veya yokluğuna göre değişir. Siroz varlığında HSK sıklıkla fibröz psödokapsüllü, siroz yokluğunda kapsülsüz olma eğilimindedir. Çevre karaciğerden daha yumuşaktır. Tümör tek bir odak (unifokal) veya birçok odak halinde (multifokal) olabilir. Tümör nodülleri karaciğer parankimi ile belirgin olarak birbirinden ayrılmışsa multifokal olarak tanımlanır. Multifokal tümörler aynı zamanda gelişmiş HSK’ların (multisentrik HSK) veya primer tümörün intrahepatik metastazları sonucu gelişmiş olabilir. Unifokal tümörler tek bir nodül veya birbiriyle devamlı nodüller şeklinde büyüyebilirler. Diffüz veya siroz benzeri HSK, sirozda rejeneratif nodüllere benzer karaciğere dağılmış küçük tümör nodülleri şeklinde nadir bir büyüme paternine sahiptir. HSK değişik oranlarda nekroz içerebilir (48).

Tümör Yayılımı: HSK, lenfatik ve hematojen yolla yayılabilir. Portal ven üzerinden intrahepatik yayılım sıklıkla ve tümör büyüklüğü arttıkça sıklığı da artar. Major safra kanallarının tümör ile infiltre olması klinik olarak nadirdir ve otopsi vakalarının %5’inde bulunur. Ekstrahepatik metastazlarının çoğu akciğerlere olur (57).

2.3.6.Histopatoloji:

Klasik HSK:

HSK, genellikle hepatositlere benzeyen tümör hücrelerinden oluşmuştur. Stroma tek tabakalı endotel hücreleri ile döşeli sinüzoid benzeri boşluklardan meydana gelmiştir. HSK’da hücreler normal karaciğerdeki sinüzoidal endotelial hücrelere benzemeyen ‘kapillerizasyon’ olarak adlandırılan, immunohistokimyasal olarak da gösterilebilen CD34, Faktör VIII ilişkili antijen, subendotelial laminin ve tip IV kollajen

içeren normal kapillere benzer değişiklikleri göstermektedir (58-60). HSK'da kan akımı portal alanların bir parçası olmayan yeni oluşmuş arterler (aberran damar gelişimi) tarafından sağlanır. Portal alan HSK'da bulunmaz. Ancak tümörün periferinde invaziv tümör hücreleri arasına sıkışmış portal alanlar görülebilir (48).

HSK yapısal ve sitolojik olarak çeşitlilik göstermektedir. Farklı yapısal paternler ve sitolojik varyantlar sıklıkla bir arada bulunur. İmmünohistokimyasal olarak HSK'nın karbomoyl fosfat sentetaz-1'e (HepPar1) karşı antikorlar ile sitoplazmik pozitif boyanması karakteristiktir. HSK'ların %90'nı HepPar1 pozitifliği göstermektedir. Az diferansiye ve skiröz HSK'lar daha az sıklıkla HepPar1 pozitifliği göstermektedir (61). Karsinoembriyonik antijenlere karşı poliklonal antikorlar, CD10'a karşı antikorlar veya ABCB1/MDR1 ile immünohistokimyasal olarak kanaliküler paternde boyanma görülebilir. HSK, AFP, fibrinojen, CK8 ve CK18 ile sıklıkla pozitif boyanırken genellikle CK19 ve CK20, epitelyal membran antijen ile boyanma göstermez (48).

Yapısal Paternler:

Trabeküler (plate-like) patern: İyi ve orta derecede diferansiye HSK'larda en sık görülen paterndir. Tümör hücreleri sinüzoid benzeri kan boşlukları ile ayrılan değişik kalınlıkta kordonlar oluşturur. İyi diferansiye tümörlerin ince trabeküler paterni vardır ve dediferansiye oldukça trabeküller kalınlaşır (48).

Psödoglandüler veya asiner patern: HSK sıklıkla trabeküler patern ile genellikle karışık bez benzeri paterne sahiptir. 'Gland benzeri' yapılar veya 'psödoasini' olarak adlandırılır çünkü gerçek bez yoktur, fakat tümör hücreleri arasında anormal safra kanalikülü oluşmaktadır. Genellikle yapı tek sıra tümör hücrelerinden oluşur. Genellikle psödoglandüler yapılar iyi diferansiye tümörlerde orta derecede diferansiye tümörlerden daha küçüktür (48).

Solid patern: Sinüzoid benzeri boşluklar belirsizdir ve yarık benzeri görünümde olup tümöre solid görünüm verir. Az diferansiye tümörlerde kompakt patern sıktır (48).

Sitolojik Varyantlar:

Pleomorfik Hücreler: Tümör hücreleri hücresel ve nükleer boyut, şekil ve boyanmada belirgin değişiklik gösterir. Bizar multinükleer veya mononükleer dev hücreler sıklıkla bulunur. Osteoklast benzeri dev hücreler nadirdir (48).

Berrak Hücreler: Tümör hücreleri bol miktarda glikojen varlığı nedeniyle berrak sitoplazmalıdır. Eğer tümör baskın olarak bu tipte ise bazen metastatik renal hücreli karsinomun berrak hücre tipinden ayırımı güç olabilir (48).

İğsi hücreler: İğsi hücreler sarkomatoid HSK' da görülür (48).

Yağlı Değişiklik: Küçük erken evre tümörlerde sıklıkla diffüz yağlı değişiklik bulunur. Sıklığı tümör boyutu arttıkça azalır ve ileri evre tümörlerde nadirdir. (48).

Safra Üretimi: Kanaliküllerde veya psödoglandlarda tıkaçlar şeklinde görülebilir (48).

Hyalin Cisimler: Mallory-Denk cisimleri intrasitoplazmik, irregüler şekilli, eozinofilik ve PAS negatiftir. Bazıları globül şeklini alabilir ve globüler hyalin cisim olarak adlandırılır. İntermediate filament agregatlarından oluşmuştur ve ubiquitin ve keratinlere karşı antikorlar ile pozitif boyanır. (48).

Soluk cisimler: Bunlar intrasitoplazmik yuvarlak, ovoid veya şekilsiz, açık eozinofilik renktedir. Kistik dilate endoplazmik retikulumda fibrinojen ile boyanabilen şekilsiz materyal birikiminden oluşmaktadır (62).

Buzlu Cam İnküzyonları: HBsAg pozitif hastalarda gelişen HSK'da nadir olarak neoplastik hücrelerde görülebilir. Histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak boyanabilir (48).

2.3.7.Özel Karsinom Tipleri:

Fibrolameller karsinom (FLK): FLK çocuklarda ve gençlerde görülür. Klinik, histolojik ve moleküler seviyelerde klasik HSK'dan farklıdır (63). Çeşitli vaka serilerinde FLK'lar primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %0,5-9,0'nu oluştururlar. FLK, Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerine göre Asya ve Afrika'da daha az görülmektedir. FLK'nın etyolojisi ve risk faktörleri bilinmiyor. Nonsirotik karaciğerden gelişir (48). Belirgin bir cinsiyet eğilimi yoktur. Tanı anında yaş dağılımı 25 yaşında uninodal pik yapmakta ve %85'i 35 yaş ve altında görülmektedir. Vakaların 2/3'ünde sol lob tutulmuştur. Makroskopik olarak FLK kirlisarı renkte ve sert kıvamlıdır. Vakaların %75' inde santral skar bulunabilir (48). Histolojik olarak FLK geniş itici tarzda büyür ve bazen portal alanlar büyüyen tümör içinde kalabilir. FLK, bol

miktarda eozinofilik (onkositik) sitoplazmalı, büyük veziküler nükleuslu, büyük nükleollü büyük poligonal hücrelerden oluşmuştur. Bu farklı sitolojik bulgular lameller fibrozis ile birleştiğinde FLK'nın ayırıcı özelliğini oluşturmaktadır. FLK'da prognoz nonsirotik karaciğer zemininden gelişen tipik HSK'ya benzer olup sirotik zeminden gelişen HSK'dan daha iyidir (48).

Skiröz HSK: HSK'ların yaklaşık %5'i sinüzoid benzeri boşluklarda belirgin fibrozis ile birlikte değişen derecede tümör trabeküllerinde atrofi ile karakterize skiröz büyüme paterni göstermektedir (64). Bu tümörlerin çoğu subkapsülerdir. Bazı çalışmalarda daha iyi prognoz raporlanmıştır. Ek olarak benzer fibrotik değişiklikler kemoterapi, radyasyon ve transarteriyel kemoembolizasyonda da görülebilir, bu durumların skiröz HSK'dan ayrımı yapılmalıdır (65).

Andiferansiye Karsinom: Andiferansiye karsinomlar, immünohistokimyasal olarak karsinom tanısı alan fakat daha ileri sınıflandırılmayan primer karaciğer tümörleridir. Erkeklerde daha sık görülür. HSK ile karşılaştırıldığında lokalizasyon, klinik özellikleri, semptom ve bulgular, tanısal yaklaşım arasında fark yoktur (65, 66).

Lenfoepitelioma benzeri karsinom: Lenfoepitelioma benzeri karsinom birçok lenfosit ile iç içe pleomorfik tümör hücrelerinden oluşmuştur. Tümör hücreleri fokal sinsityal büyüme ile küçük olma eğilimindedir. Bazı vakalarda tümör hücreleri EBV ile pozitif boyanmaktadır (67).

Sarkomatoid HSK: Bazen HSK kısmen veya tamamen malign işsi hücrelerden oluşmuştur ve çeşitli sarkomlardan ayrımı zor olabilir. Yeterince örneklenirse çoğu sarkomatoid HSK'ların tipik HSK alanları görülebilir (68).

2.3.8.Dereceleme:

HSK' nın histolojik olarak derecelendirilmesi tümör diferansiasyonuna dayanır. İyi, orta, az diferansiye ve andiferansiye tipler tanımlanmıştır (48).

İyi diferansiye HSK: İyi diferansiye HSK, genel olarak 2cm'den küçük erken evre tümörlerdir. Nadiren ileri evredir. Lezyonlar sıklıkla psödoglandüler yapılar da içeren ince trabeküler paterne sahiptir. Hafif atipi ve artmış N/S oranı mevcuttur (48).

Orta Derecede Diferansiye HSK: Orta derecede diferansiye HSK'ların çoğu 3cm'den büyüktür. Üç veya daha fazla kalınlıkta trabeküler büyüme paterni ile karakterizedir. Tümör hücreleri bol miktarda eozinofilik sitoplâzmalı, belirgin nükleollü, yuvarlak nükleusludur. Psödoglandüler patern sıktır (48).

Az Diferansiye HSK: Az diferansiye HSK, küçük ve erken evre tümörlerde oldukça nadirdir. Belirgin sinüzoid benzeri boşluklar oluşturmada solid büyüme paternine sahiptir. Sadece büyük tümör adalarında yarık benzeri damarlar gözlenir. Neoplastik hücrelerin N/S oranı artmıştır, orta-belirgin derecede pleomorfizm mevcuttur (48).

Andiferansiye HSK: Andiferansiye tümör hücreleri solid büyüme paternine sahip dar sitoplâzmalı iğsi ya da yuvarlak şekilli hücrelerdir (48).

Edmondson ve Steiner HSK'ların derecelendirilmesi için nükleer ve hücreyel atipiyi temel alan grade 1'den grade 4'e kadar değişen bir gösterge çizelgesi oluşturmuşlardır. Bununla beraber N/S oranı ve/veya proliferasyon indeksinin kullanımı ile ilgili yaklaşımlar HSK'nın rutin tanısal uygulamasında geniş olarak kullanılmamaktadır (48).

Tek nodül olsa bile HSK'daki histolojik çeşitliliğin sık olduğunu akılda tutmak gerekir. Histolojik dereceye göre çoğu 1cm'den küçük primer kanser nodülleri tek düze olup iyi diferansiye iken 1,0-3,0cm çapındaki nodüllerin yaklaşık %40'ı farklı histolojik gradeler ile farklı neoplastik doku tiplerinden oluşmaktadır (69). Az diferansiye dokular her zaman santralde lokalizedir ve iyi diferansiye tümör ile çevrelenmişlerdir. Tümör 3cm'yi geçerse daha az diferansiye alanlar baskın hale gelir (70, 71).

2.3.9.Öncü ve Erken Lezyonlar:

Displastik Odak: Kronik karaciğer hastalığında çoğu karsinogenez ile ilişkili hepatoselüler değişiklikler; küçük hücre değişikliği, büyük hücre değişikliği ve demir içermeyen odağı içerir (48). Küçük hücre değişikliği nükleer kalabalıklaşma izlenimini veren hepatositlerin hücre volümünde azalma göstermesi, artmış N/S oranı, hafif nükleer pleomorfizm ve hiperkromazi, sitoplazmik bazofili ile tanımlanır. Küçük hücre değişikliği çevredeki hepatositlerden yüksek proliferasyon indeksi, kromozomal kayıp

veya kazanımlar, telomer kısalması, morfolojik olarak erken HSK'ya benzemesi, histolojik olarak HSK'nın devamı olması ile ayrılır (72-76).

Büyük hücre değişikliği hepatositlerde hem nükleer hem de sitoplazmik büyüme (bundan dolayı N/S oranı korunmuştur), nükleer pleomorfizm, nükleer hiperkromazi ve multinükleasyonla tanımlanır. Bu tarz değişikliklerin natürü ile ilişkili verilerde uyumsuzluk mevcuttur ve bu da büyük hücre değişikliğinin heterojen bir antite olabileceğini akla getirmektedir (75, 76, 77-81). Kronik hepatit B veya C ilişkili sirozda büyük hücre değişikliğinin varlığı, HSK gelişimi açısından bağımsız önemli bir risk faktörüdür (82, 83).

1995'te yayımlanan makalede uluslararası konsensus tarafından 'displastik odak' terimi önerilmiştir (84). Bu terim rastlantısal olarak histolojik incelemede tanımlanabilen prekanseröz değişiklikleri akla getiren özellikte bir grup hepatositi tanımlamak için kullanılmaktadır. Displastik odak çap olarak 1mm'den küçüktür. Displastik odakların çoğu sirotik karaciğerde tanımlanır ve sıklıkla birden fazladır (48). Histolojik olarak tanımlanabilen çoğu displastik, odak küçük hücre değişikliği gösteren ekspansil hepatosit gruplarından oluşur (74). Diğer bir displastik odak örneği herediter hemokromatozisli karaciğerde öncü demir içermeyen odaklardır (85). Displastik odaklarda görülebilen diğer sitolojik değişiklikler büyük hücre değişikliğinin bir grubunu içerir. (85).

Displastik Nodüller: DN'ler genellikle sirotik karaciğerde bulunur fakat bazen siroz gelişmeden de kronik karaciğer hastalığında da görülebilir (55, 74, 84, 86). Tek veya birden fazla olabilirler. Makroskopik incelemede sınırları belirsiz veya belirlidir. Boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişir fakat çoğu 15mm'den küçük çaptadır. Karaciğerin kesit yüzünde boyut, renk, yapı veya taşma derecesi ile çevredeki sirotik nodüllerden ayrılırlar. Fakat bu lezyonların tanımlanması histolojik incelemeyi gerektirir. Uluslararası konsensusa göre DN'ler atipinin derecesine göre düşük dereceli veya yüksek dereceli olarak sınıflandırılır (84, 86).

Mikroskopik incelemede DN'ler komşu karaciğer parankimi ile karşılaştırıldığında sıklıkla hiperselüler görünümündedir. Artmış hücre yoğunluğu yüksek dereceli DN'lerde (HGDN) belirgin olabilir (55). Hem düşük dereceli DN'ler (LGDN) hem de HGDN'ler demir veya bakır birikimi veya steatoz gibi klonal hücre varlığını

düşündüren özellikler gösterebilirler. DN'ler kan akımını hem portal alandan hem de yeni oluşmuş arterlerden sağlar (87-89). Portal alanlar genellikle görülür fakat az ve dağınık halde olabilir. DN'nin yeni oluşmuş arterleri hem sayı hem de boyut olarak LGDN'de daha az belirgindir ve HGDN ve erken HSK gelişim evrelerinde artış gösterir (48).

Diffüz veya fokal küçük hücre değişikliği genellikle, HGDN'lerde bulunur. HGDN'yi LGDN'den ayıran atipi göstergesi olan diğer sitolojik değişiklikler; berrak hücre değişikliği, Mallory-Denk cisimleri ile birlikte fokal yağlı değişiklik ve demir negatifliği içerir. HGDN'de kalın hücre tabakaları (üç hücre kalınlığına kadar), bazen psödoglandüler yapılar ve sıklıkla nodüldeki diğer hücrelerden farklı derecede sitolojik atipi ve hücre proliferasyon hızı ile ayrılabilen yapısal atipinin varlığını gösteren ekspansif odaklar olabilir. HGDN tanısını koymak için lezyonda görülen atipi HSK tanısı için yetersiz olmalıdır. Bazen DN odağında HSK için tanısız özellikler görülebilir. Bu tarz lezyonlar için en uygun terim 'DN'den gelişen HSK'dır. HGDN ve iyi diferansiye HSK'nın tam olarak ayrımı özellikle iğne biyopsilerinde çok zor veya imkânsızdır. Son zamanlarda geliştirilmiş immünohistokimya markerları bu durumda yardımcı olabilir (48).

Büyük bir nodülde portal alana ait olmayan arterlerin veya klon benzeri hücre popülasyonunun varlığı rejeneratif nodülden ziyade LGDN olduğuna işaret eder (55).

Erken HSK: Makroskopik ve mikroskopik olarak fark edilmesi zor olabilen erken evre, düşük dereceli tümördür. Erken HSK'nın patolojik özellikleri son iki dekada Japon otörleri tarafından iyi tanımlanmıştır (90-93). Makroskopik olarak erken HSK genellikle 2cm'den küçük çapta, kötü sınırlı nodüler bir lezyondur (48). Mikroskopik incelemede erken HSK çevre hepatik parankim ile belirsiz sınırlı genellikle küçük hepatosit benzeri hücrelerden oluşan iyi tanımlanmış bir neoplazidir. Karakteristik özellikler sıklıkla bir arada görülür. Bu özellikler: 1-komşu karaciğer parankiminin 2 katından fazla artmış hücre yoğunluğu ve artmış N/S oranı, 2- ince düzensiz trabeküler büyüme paterni, 3-psödoglandüler yapılar, 4-yagli değişiklik, 5-yeni oluşmuş arterler, 6-intratümöral portal alanlar (55, 86). Bu özelliklerin herhangi biri tümörde diffüz olarak bulunabilir veya ekspansil odakta görülebilir. Yukarıda listelenen histolojik özellikler; hem erken HSK'da hem de HGDN'de görülebilir, özellikle biyopsi

materyallerinde iki tip arasındaki farkı ayırtetmek imkânsız olabilir (94). Bununla birlikte stromal invazyonun mevcut olması halinde lezyon, HSK olarak adlandırılır (55). Eğer şüpheli bir invazyon varsa keratin 7 veya 19 ile immünohistokimyasal olarak duktüler reaksiyonun saptanması psödoinvazyonu destekler (95).

Bütün küçük HSK'ların (uluslararası konsensus tarafından oluşturulmuş makalede 1995'te HSK'ların 2cm'den küçük olması ile tanımlanmıştır) erken HSK olmayabilecekleri vurgulanmalıdır (84). Kural olarak açıkça nodüler küçük HSK'lar büyük klasik HSK örnekleri ile çeşitli diferansiasyonda neoplastik hücre popülasyonu, iyi gelişmiş trabeküler yapı, portal alana ait olmayan arterler, portal alan yokluğu, tümör kenarında fibröz psödokapsül varlığını içeren benzer histolojik özellikler gösterir. Nodüler küçük HSK'lar vakaların önemli bir kısmında portal ven dalının invazyonu ve intrahepatik metastazlar gibi biyolojik olarak ilerleyen lezyonlardır (55, 86). Bununla beraber erken HSK'lar açıkça nodüler HSK'lara göre erken evre tümör olarak kabul edilir. Erken HSK'ların karakteristik histolojik özelliği bazen 2cm'den büyük çaptaki tümörlerde de görülebilir (48).

Erken HSK (portal damarlar, değişen sayıda yeni oluşmuş arterler) ve belirgin nodüler HSK (portal damar yokluğu, iyi gelişmiş yeni oluşmuş arterler) arasındaki vasküler desteğin farkı onların görüntüleme bulgularını yansıtmaktadır (96, 97).

Hepatoselüler Adenom: Hepatoselüler adenom hepatositlerden oluşmuş benign karaciğer neoplazmidir. Vakaların % 85'i genç kadınlardır. Major risk faktörü östrojenik veya androjenik steroidlerdir (48). Hepatoselüler adenomun makroskopisi tipik olarak hepatik kapsülde belirgin damarlanması olan büyük globüler bir tümördür. Kesit yüzü yumuşak, uniform görünümlüdür. Konjesyon, kanama, nekroz, fibrozis sıktır. Lezyon kötü sınırlıdır. Büyüklük mikroskopik boyuttan 20cm'ye kadar değişebilir. Zemindeki karaciğer sıklıkla normaldir. Yağlı karaciğer hastalığına, glikojen depo hastalığına veya aşırı demir birikimine bağlı renk değişikliği olabilir. Hepatoselüler adenomun histopatolojisi bir veya en fazla iki hücre kalınlığında düzenli tabakalar yapan benign hepatositlerden oluşmuştur. Sitoplâzmaları normal, berrak, steatotik olabilir. Pigment içerebilir. Nükleer atipi ve mitoz nadirdir. Tümör parankimini safra kanallarının eşlik etmediği izole arterler besler. Hepatoselüler adenomun HSK'ya dönüşümü nadir olarak kabul edilir. Bununla beraber son zamanlardaki moleküler

çalışmalar β -katenin kodlayan gende aktif mutasyonla artmış malign dönüşüm riski ile ilişkili bir alt grup tanımlamışlardır (48, 98).

2.3.10. Moleküler Patoloji:

HSK'ların çok büyük bir kısmı hepatosit ve/veya hepatik progenitör hücrelerin klonal büyümesi ile ilişkili genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimi sonucu kronik karaciğer hastalığından gelişir. Hepatokarsinogeneze sebep olan erken moleküler değişiklikler siroz oluşmadan önce ortaya çıkmaktadır ve TGF α ve IGF-2 gibi büyüme faktörlerinin fazla ekspresyonunu ve aynı zamanda promotor metilasyonu ile gen inaktivasyonunu içeren epigenetik natürdedir (99, 100). Ek olarak kronik hepatit B'de viral X proteini onkoprotein gibi davranmaktadır (101, 102). Klonal büyüme telomeraz aktivasyonu ile azalmış apoptozla artar. Aktive telomeraz sirotik nodüllerde DN ve HSK'da bulunabilir (103, 104). Kromozomal amplifikasyonları, mutasyonları, heterozigozite kaybı, global DNA hipometilasyon ve promotor hipermetilasyonu içeren genetik ve epigenetik değişikliklerdeki büyük oranda görülen çeşitlilik prekanseröz hepatik lezyonlar ve HSK'da tanımlanabilir (99, 102, 105).

Erken HSK'nın Moleküler Tanısı: Çoğu erken HSK'larda serum belirleyicileri (AFP ve PIVKA-II) negatiftir, tipik radyolojik bulgular yoktur ve göreceli hafif histolojik atipi gösterir. Bundan dolayı bu tümörlerde kolayca uygulanabilir immün markerları tanımlamak için gen ekspresyonu büyük tarama metodları ile çalışılmıştır (48). Erken HSK'da mRNA ve ısı şok proteini 70 (HSP70) ekspresyonunun upregüle edilmesi, multibasamak olan hepatokarsinogenez oluşumunun göstergesidir. Pozitifliği erken HSK'ların %80'inde ve nadiren DN'ler ve diğer nonkanseroz nodüllerde raporlanmıştır (106, 107). Glypican 3 (GPC 3), onkofetal proteindir. Fetal karaciğerde bol miktarda ekspresse olur. Normal yetişkin karaciğerinde inaktiftir. HSK'da sıklıkla reaktif olur (108). GPC 3, siroz ve DN'lere göre HSK'da daha yüksek miktarda bulunur. HSK tanısında, GPC 3'ün sensitivitesi %77, spesifitesi %96'dır (48). Glutamil sentetaz ekspresyonu β -katenin iletiminde hedefdir. İmmünohistokimyasal olarak, görülebilen prekanseröz lezyondan HSK'ya kadar basamak tarzında artış gösterir (109). %10 ve daha fazla boyanma maligniteyi akla getirmelidir (48). HSP70, GPC 3, glutamin sentetazın panel şeklinde uygulanmasıyla özellikle biyopsi

spesmenlerinde stromal invazyon görülmeden tanı konulmasında yardımcıdır (95, 110).

Multisentrik HSK'nın Moleküler tanısı: HBV integrasyon paterni, kromozomal allel kaybı, tümör süpressör genlerde mutasyonal inaktivasyon, sıklıkla multisentritiseyi gösterir (111, 112). Multisentrik HSK tanımlamasında aşağıdaki histolojik kriterler önerilir; 1-birden fazla erken HSK veya erken HSK ve klasik HSK aynı anda bulunması, 2-küçük lezyonlarda periferik alanların iyi diferansiye olması, 3-farklı histolojide birden fazla HSK olması (48).

2.3.11.Prognoz ve Prediktif Faktörler:

Klasik HSK'lı hastaların prognozu, özellikle tanı anında AFP seviyeleri 100ng/ml üstünde, parsiyel veya tam portal ven trombozu, TP53 gen mutasyonu varlığında genellikle çok kötüdür (113, 114). Morfolojik olarak saf HSK vakalarında keratin 19 pozitifliği, negatifliğine göre prognoz daha kötü olduğunu, yüksek oranda rekürrens ve lenf nodu metastazı yaptığını göstermektedir (115). Spontan gerileme, nadiren raporlanmıştır. Birçok çalışma, semptomatik HSK'lı hastalarda 5 yıllık sağ kalımın %5'in altında olduğunu göstermiştir. HSK'ların çoğu radyo/kemoterapiye dirençlidir. Bir hasta grubunun sorafenib'e (birçok tirozin protein kinazları inhibe eden yeni bir ilaç) cevap verdiği gösterilmiştir (116). Yalnızca rezeksiyon veya perkütanöz etanol veya asetik asit enjeksiyonu ve perkütanöz radiofrekans termal ablasyon gibi cerrahi dışı metodlarla tedavi edilebilen küçük asemptomatik HSK'lı hastalarda uzun dönem sağ kalım mümkündür (116).

2.3.12.Karaciğer Tümörlerinin DSÖ Sınıflaması (48):

Epitelial tümörler: hepatoselüler

Benign Hepatoselüler adenom

Fokal nodüler hiperplazi

Malignite ilişkili ve premalign lezyonlar

Büyük hücre değişikliği

Küçük hücre değişikliği

Displastik nodüller Düşük dereceli

Yüksek dereceli

Malign Hepatoselüler karsinom

Hepatoselüler karsinom, fibrolameller varyant

Hepatoblastoma, epiteliyal varyant

Andiferansiye karsinom

Epitelyal tümörler: biliyer

Mikst veya orjini bilinmeyen maligniteler

Mezenkimal tümörler

Germ hücreli tümörler

Lenfomalar

İkincil tümörler

2.3.13.HSK'nın TNM Klasifikasyonu (117, 118):

T: Primer tümör

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör bulgusu yok

T1: Vasküler invazyonun olmadığı soliter tümör

T2: Vasküler invazyonun olduğu soliter tümör veya en büyük çapı 5cm'yi aşmayan birden çok tümörler

T3: Herhangi biri 5cm'den büyük, birden çok tümör veya büyük portal veya hepatik ven dalının invazyonu

T3a: Herhangi biri 5cm'den büyük birden çok tümör

T3b: Büyük portal veya hepatik ven dalının invazyonu

T4: Safra kesesi hariç diğer komşu organlara doğrudan tümör invazyonu veya visseral peritonun perforasyonu

N:Bölgesel lenf nodları

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

M:Uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Grup evrelemesi

Evre	T	N	M
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIIA	T3a	N0	M0
Evre IIIB	T3b	N0	M0
Evre IIIC	T4	N0	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

MATERYAL VE METOD

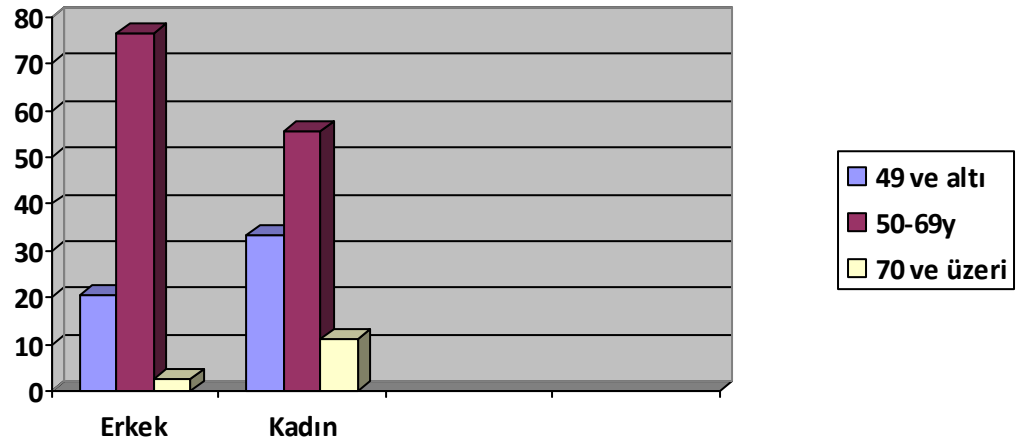
Bu çalışmada geriye dönük olarak arşiv taraması ile 2005 ve 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında rezeksiyon yapılan ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında tanı almış 82 adet HSK olgusu incelendi.

Demografik bilgilerin yanısıra olguların hematoksilen-eozin (HE) ve Perl's Prusya mavisi ile boyanmış kesitleri 2 patolog tarafından değerlendirildi. Çalışmada etyopatogenezdaki etkili olan faktörler (yaş, cinsiyet, HBV gibi) ile tümörün mikroskopik paterni, diferansiasyonu, lenfovasküler invazyon ve prognostik parametreler arasındaki ilişki incelendi. Çalışmadaki kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş ve grafiksel gösterimlerle dağılımları sunulmuştur.

BULGULAR

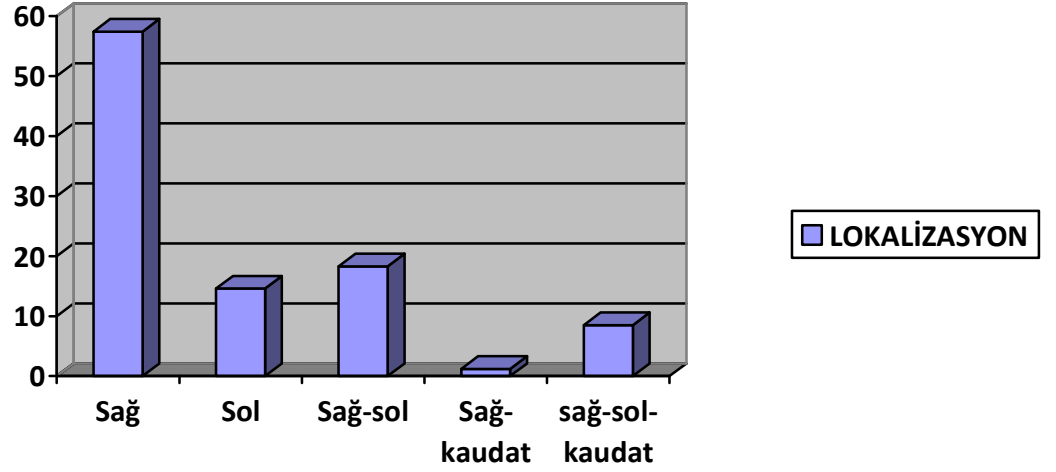
Çalışmaya dahil edilen 82 olgunun yaşları 11-76 arasında değişmekteydi. (ortalama yaş 53.47). Olguların 73'ü (%89) erkek (erkeklerin ortalama yaşları 53,6), 9'u (%11) kadındı (kadınların ortalama yaşları 51,66). E/K oranı 8,1 olarak saptandı. Erkeklerde olguların %77'si 50-69 yaş arasında, %20'si 49 ve altı, %3'ü de 70 ve üzeri yaşta idi. Kadınlarda olguların %55'i 50-69 yaş arasında, %33'ü 49 ve altı, %11'i 70 ve üzeri yaşta idi (Şekil 1).

Şekil 1: HSK'nın cinsiyete göre yaş dağılımı



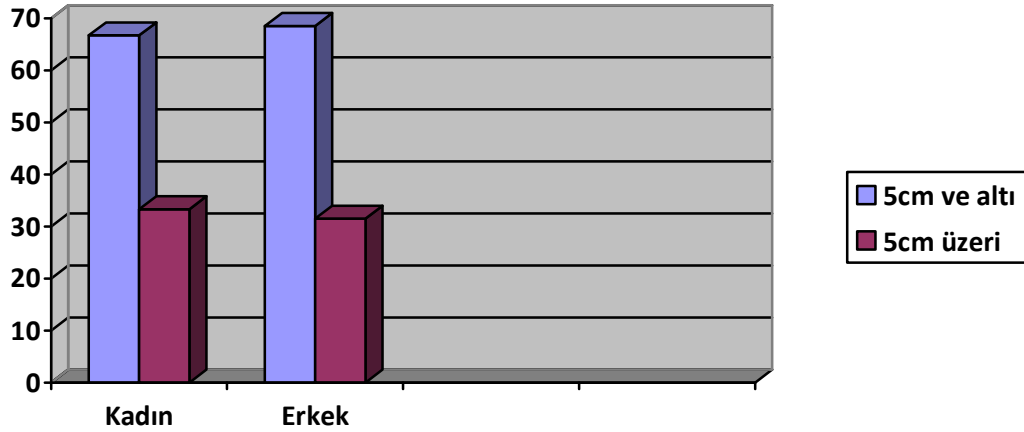
HSK'nın %57,4'ü sağ lob, %14,6'sı sol lob, %18,3'ü sağ-sol lob, %1,2'si sağ-kaudat lob, %8,5'i sağ-sol-kaudat lob yerleşimliydi (Şekil 2).

Şekil 2: HSK'nın yerleşim yüzdeleri



En büyük tümör çapı 20cm (kadın hasta), en küçük tümör çapı 0.3cm (erkek hasta) olarak ölçüldü (ortalama çap 4.5cm). Kadınlarda ortalama çap 6,5cm, erkeklerde ortalama çap 4,9cm'ydı (Şekil 3).

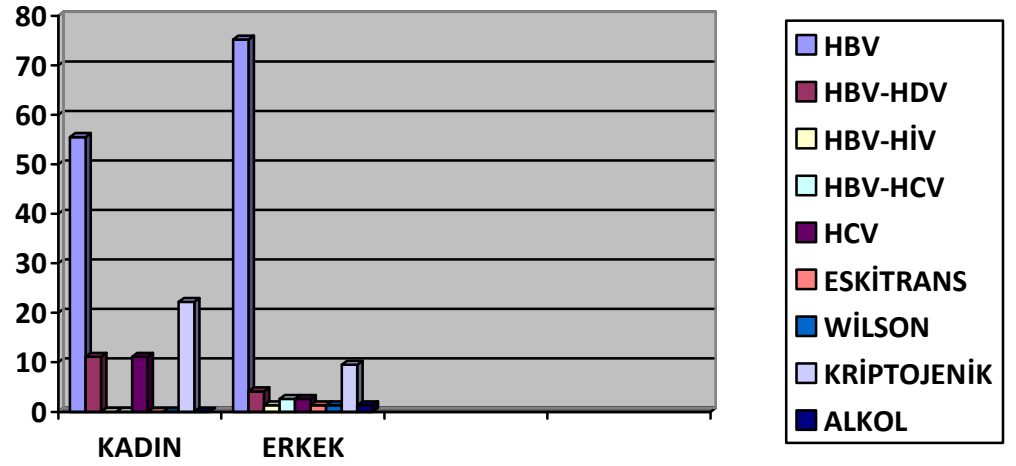
Şekil 3: HSK'nın cinsiyete göre çap dağılımı



HSK'lı hastaların çoğunda etken kronik HBV enfeksiyonuydu (kadınlarda %55,5, erkeklerde %75,3). Kronik HBV enfeksiyonunu kriptojenik siroz takip etmekteydi (kadınlarda %22,2, erkeklerde %9,5). Diğer etkenler kronik HBV-HDV koenfeksiyonu (kadınlarda %11,1, erkeklerde %4,1), kronik HBV-HİV koenfeksiyonu (kadınlarda %0, erkeklerde %1,3), kronik HBV-HCV koenfeksiyonu (kadınlarda %0, erkeklerde %2,6), kronik HCV enfeksiyonu (kadınlarda %11,1, erkeklerde %2,6),

karaciğer transplantasyonu sonrası HSK gelişimi (kadınlarda %0, erkeklerde %1,3), Wilson hastalığı (kadınlarda %0, erkeklerde %1,3), ve alkol ilişkili HSK (kadınlarda %0, erkeklerde %1,3) olarak tanımlandı (Şekil 4). 7 olgu (%8,5) hariç (6'sı HBV'li, 1'i eski transplantasyon hastası) diğer geri kalan 75 olguda (%91,5) zeminde siroz mevcuttu. Tüm olguların %37,5'inde (24 olguda) displastik nodül mevcuttu. Kronik viral hepatitli hastaların 25 tanesinde (%35,7) demir pozitifliği.

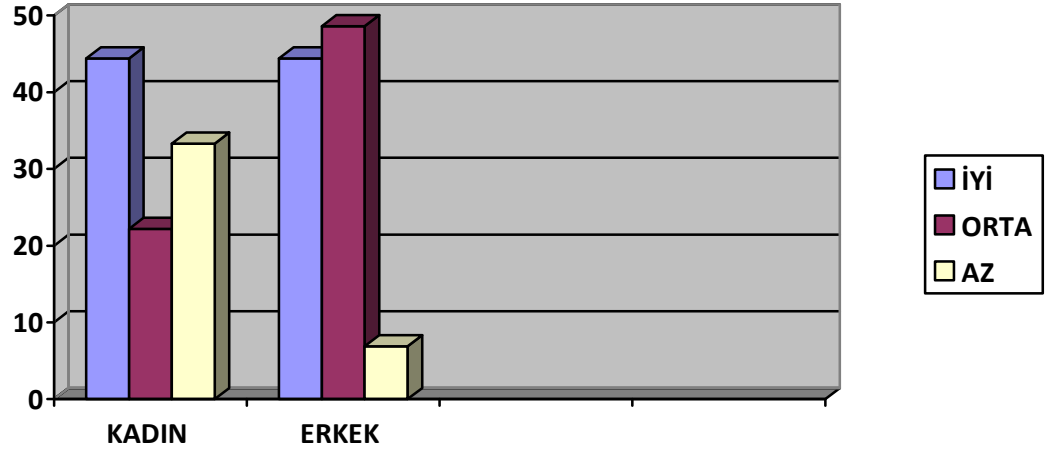
Şekil 4: HSK'nın cinsiyete göre etyolojik etkeni



HSK özel tipleri içinde yer alan fibrolameller karsinom 1 olguda (%1,2) görüldü (Resim 1).

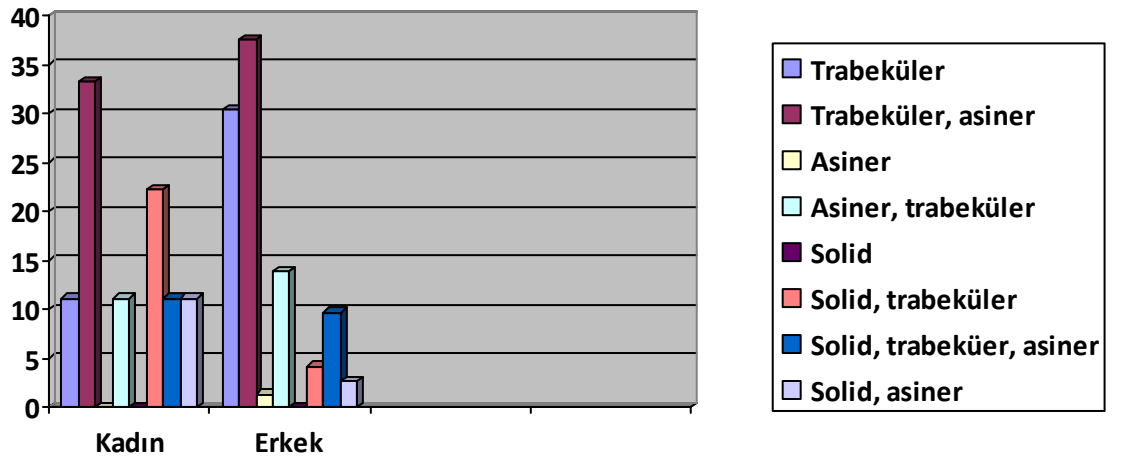
Olguların %43,9'u iyi diferansiye, %45'i orta derecede diferansiye, %9,7'si az diferansiye idi (Şekil 5). Serimizde andiferansiye olgu mevcut değildi.

Şekil 5: HSK'nın cinsiyete göre diferansiasyon dağılımı



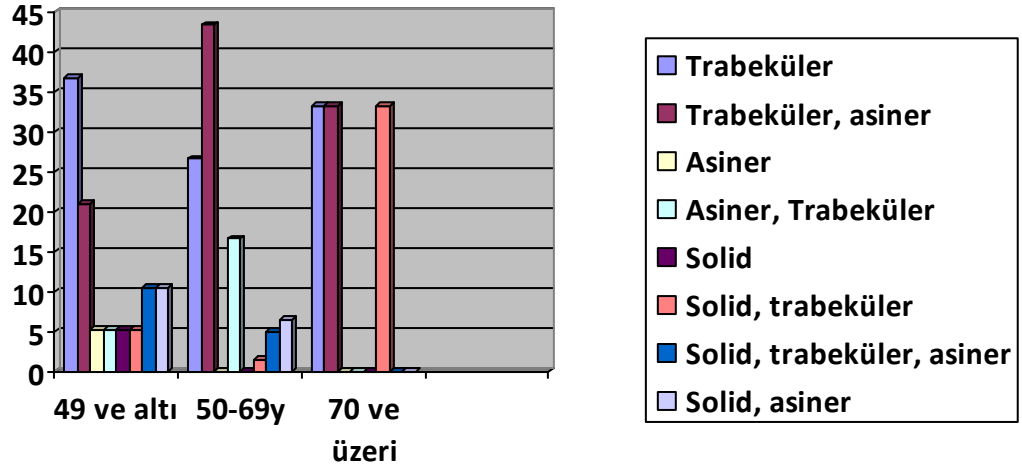
Olguların %28,1'i trabeküler (Resim 2), %36,5'i trabeküler ve asiner, %1,2'si asiner, (Resim 3) %13,4'ü asiner ve trabeküler, %6,1'i solid (Resim 4) ve trabeküler, %9,7'si solid, trabeküler, asiner, %3,6'sı solid, asiner paterne sahipti. Olguların histolojik paternlerinin cinsiyete göre dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.

Şekil 6: HSK'nın cinsiyete göre paternleri



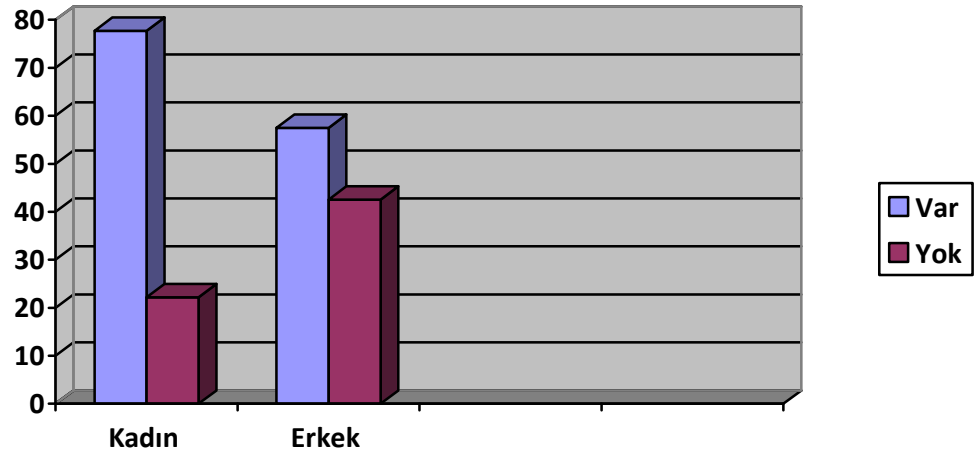
49 yaş ve altındaki olgularda en sık trabeküler patern (%36,8), 50-69 yaş arasındaki olgularda en sık trabeküler asiner patern (%43,3), 70 yaş ve üzerindeki olgularda trabeküler, trabeküler asiner, solid trabeküler patern aynı oranda (%33,3) görüldü (Şekil 7).

Şekil 7: HSK'nın yaşa göre paternleri



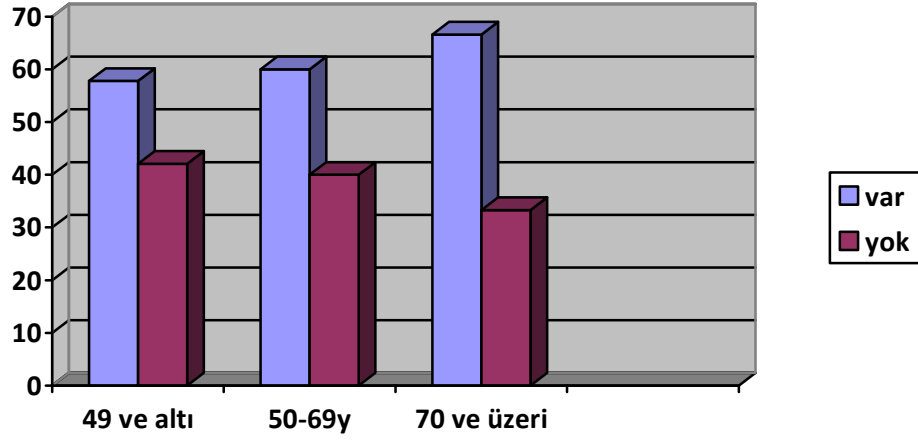
Olguların 49'unda (kadınların %77,7'sinde, erkeklerin %57,5'inde) anjiolenfatik invazyon mevcuttu (Resim 5). Anjiolenfatik invazyonun cinsiyete göre dağılımı Şekil 8'de belirtilmiştir.

Şekil 8: HSK'da cinsiyete göre anjiolenfatik invazyon



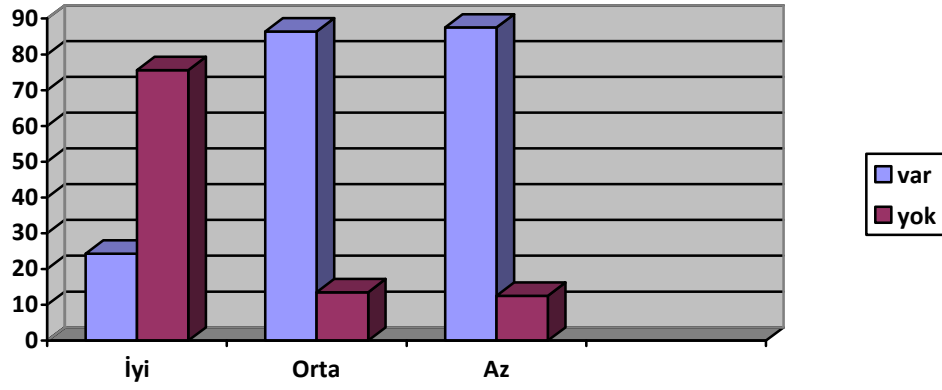
49 yaş ve altı olguların %57,8'inde, 50 69 yaş arasındaki olguların %60'ında, 70 yaş ve üzeri olguların %66,6'sında anjiolenfatik invazyon görüldü (Şekil 9).

Şekil 9: HSK'nın yaşa göre anjiolenfatik invazyonu



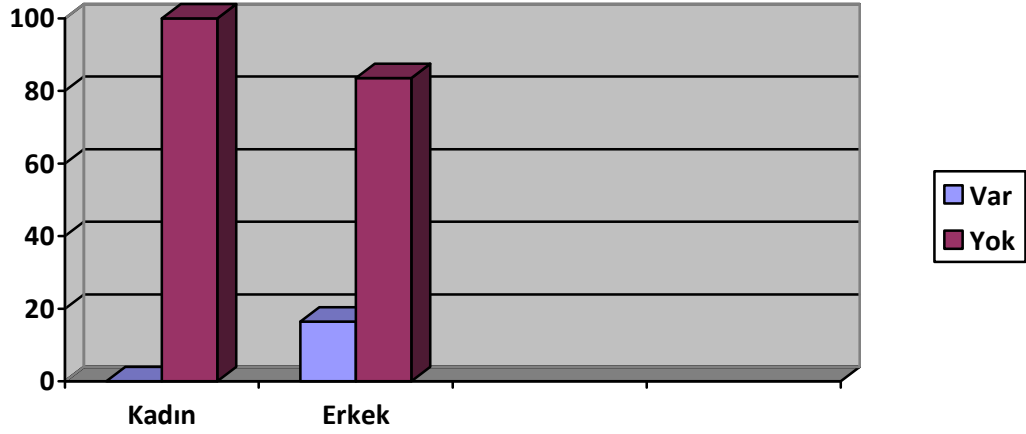
İyi diferansiye HSK olgularının %24,3'ünde, orta derecede diferansiye HSK olgularının %86,4'ünde, az diferansiye HSK olgularının %87,5'inde anjiolenfatik invazyon mevcuttu (Şekil 10).

Şekil 10: HSK'nın diferansiasyona göre anjiolenfatik invazyonu



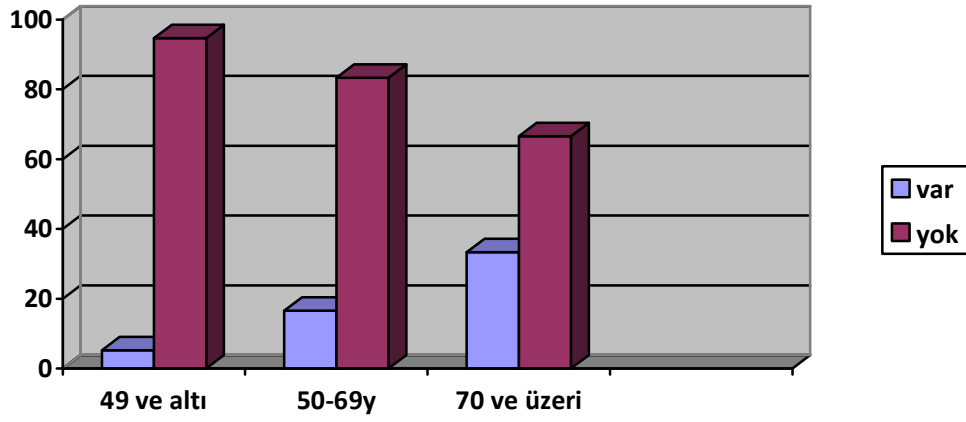
Olguların 12'sinde perinöral invazyon mevcuttu (Resim 6). Perinöral invazyonun cinsiyete göre dağılımı Şekil 11'de belirtilmiştir.

Şekil 11: HSK'daki perinöral invazyonun, cinsiyete göre dağılımı



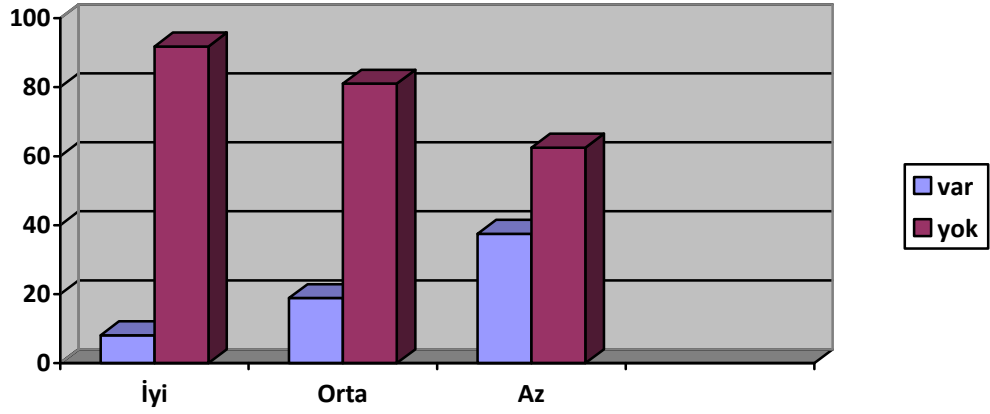
49 yaş ve altı olguların %5,2'sinde, 50-69 yaş arasındaki olguların %16,6'sında, 70 yaş ve üzeri olguların %33,3'ünde perinöral invazyon görüldü (Şekil 12).

Şekil 12: HSK'daki perinöral invazyonun, yaşa göre dağılımı



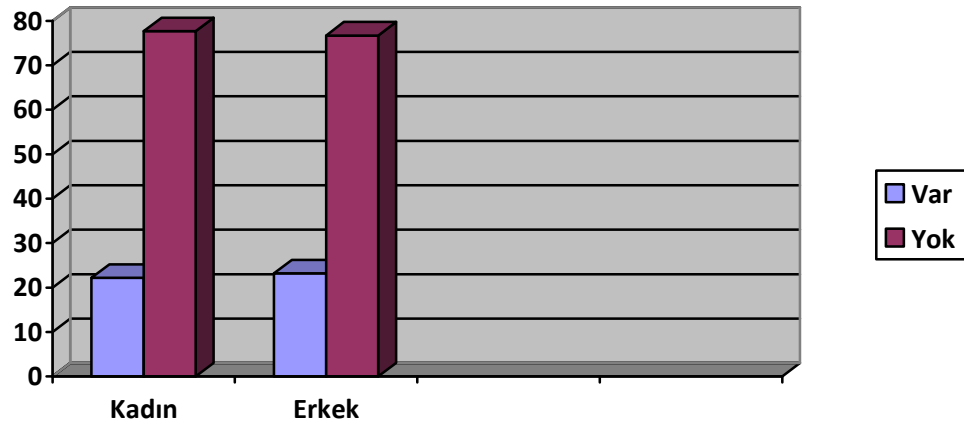
İyi diferansiye HSK olgularının %8,1'inde, orta derecede diferansiye HSK olgularının %18,9'ünde, az diferansiye HSK olgularının %37,5'inde perinöral invazyon mevcuttu (Şekil 13).

Şekil 13: HSK'daki perinöral invazyonun, diferansiasyona göre dağılımı



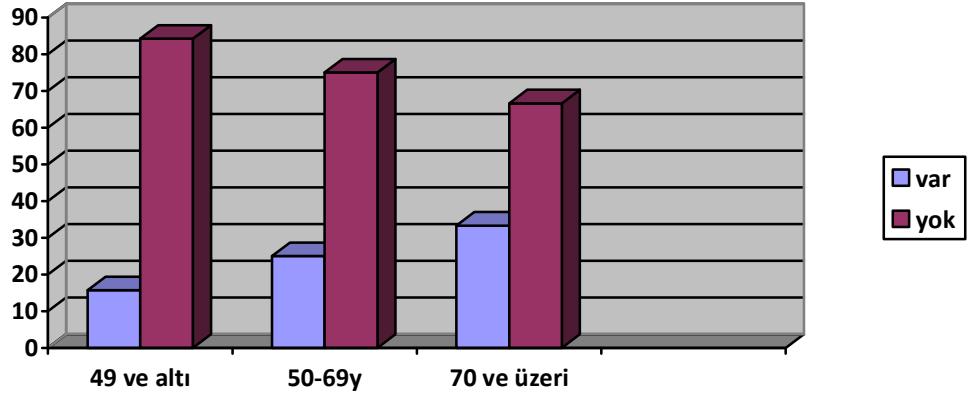
Olguların 19'unda büyük portal ven veya hepatik ven invazyonu mevcuttu (Resim 7). Büyük portal ven veya hepatik ven invazyonun cinsiyete göre dağılımı Şekil 14'de belirtilmiştir.

Şekil 14: HSK'nın büyük portal ven veya hepatik ven invazyonunun, cinsiyete göre dağılımı



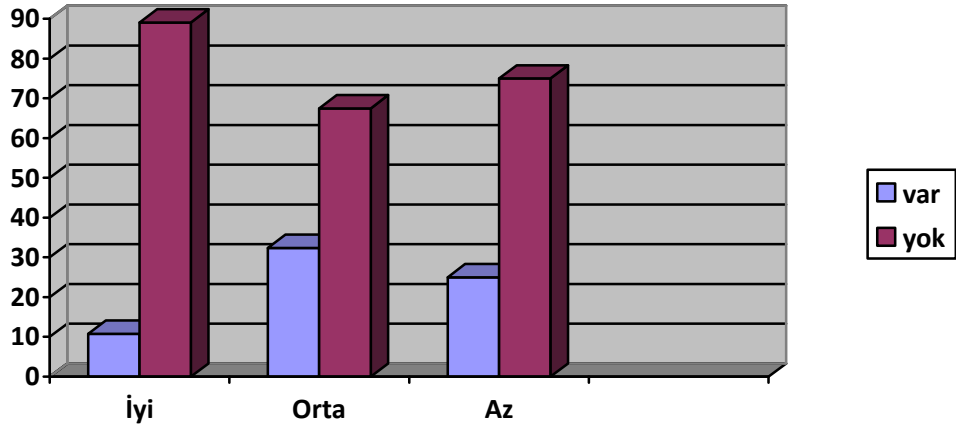
49 yaş ve altı olguların %15,7'sinde, 50 69 yaş arasındaki olguların %25'inde, 70 yaş ve üzeri olguların %33,3'ünde büyük portal ven veya hepatik ven invazyonu görüldü (Şekil 15).

Şekil 15: HSK'nın büyük portal ven veya hepatik ven invazyonunun, yaşa göre dağılımı



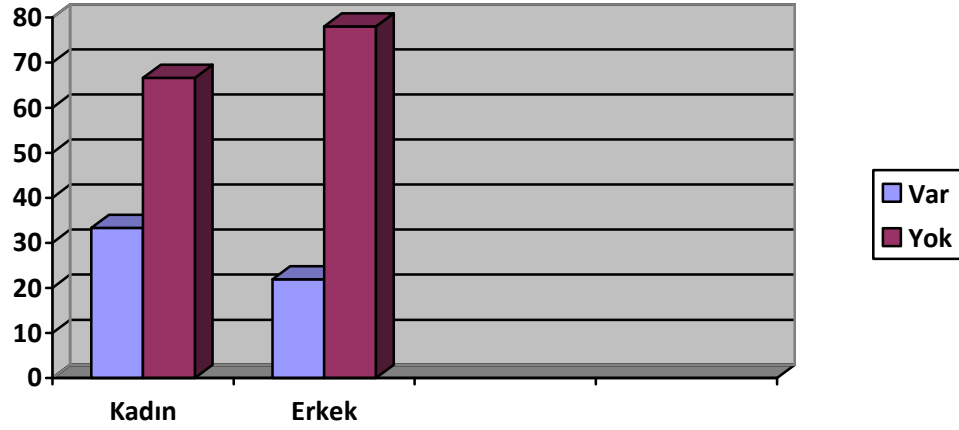
İyi diferansiye HSK olgularının %10,8'inde, orta derecede diferansiye HSK olgularının %32,4'ünde, az diferansiye HSK olgularının %25'inde büyük portal ven veya hepatik ven invazyonu mevcuttu (Şekil 16).

Şekil 16: HSK'nın büyük portal ven veya hepatik ven invazyonunun, diferansiasyona göre dağılımı



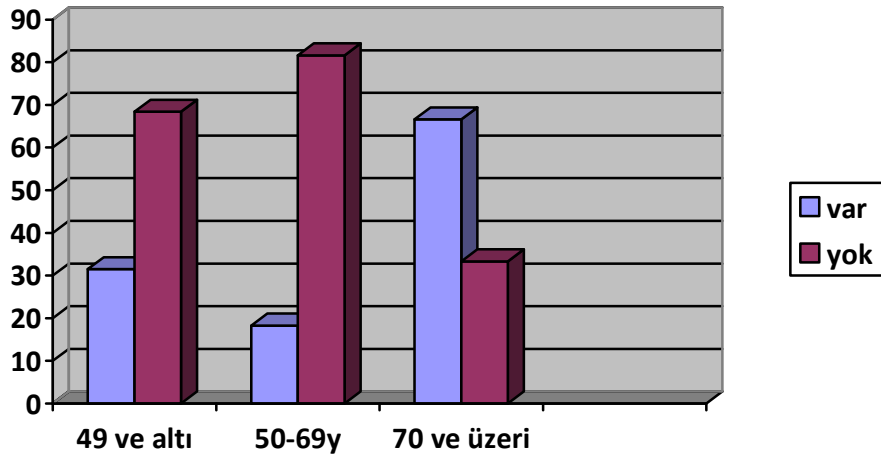
Olguların 19'unda (kadınların %33,3'ünde, erkeklerin %21,9'unda) kapsül invazyonu mevcuttu (Şekil 17).

Şekil 17: HSK'nın kapsül invazyonunun cinsiyete göre dağılımı



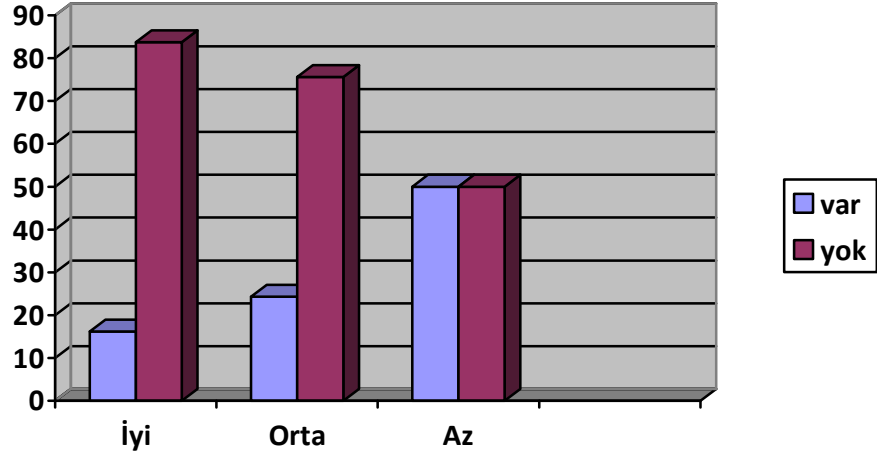
49 yaş ve altı olguların %31,5'inde, 50-69 yaş arasındaki olguların %18,3'ünde, 70 yaş ve üzeri olguların %66,6'sında kapsül invazyonu görüldü (Şekil 18).

Şekil 18: HSK'nın kapsül invazyonunun yaşa göre dağılımı



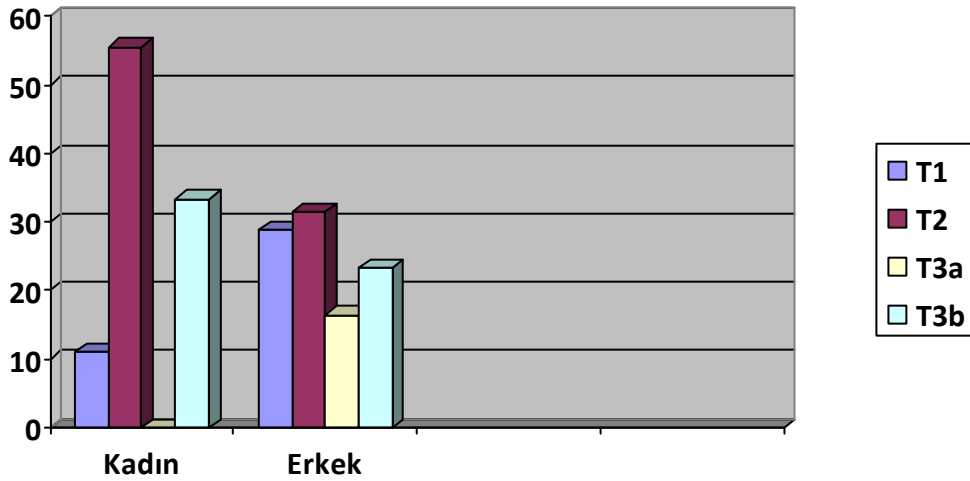
İyi diferansiye HSK olgularının %16,2'sinde, orta derecede diferansiye HSK olgularının %24,3'ünde, az diferansiye HSK olgularının %50'sinde kapsül invazyonu mevcuttu (Şekil 19).

Şekil 19: HSK'nın kapsül invazyonunun diferansiasyona göre dağılımı



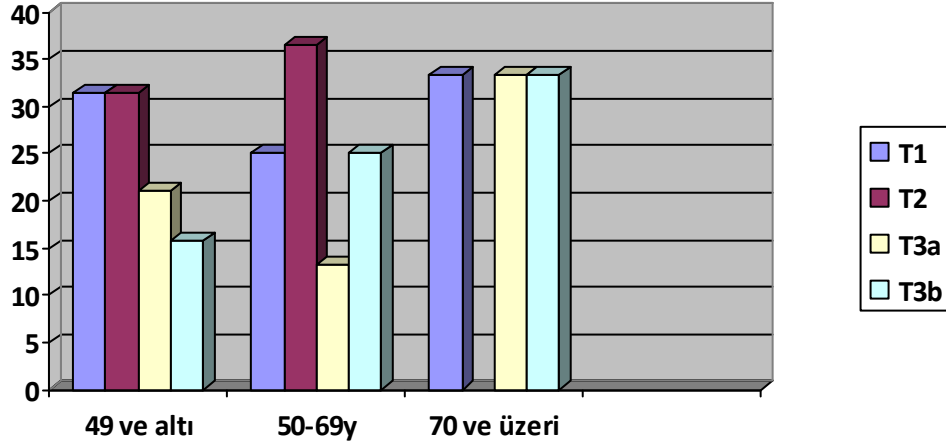
Evre açısından değerlendirildiğinde kadınlarda olguların %11,1'i T1, %55,5'i T2, %0'ı T3a, %33,3'ü T3b'ydi. Erkeklerde olguların %28,76'sı T1, %31,4'ü T2, %16,4'ü T3a, %23,2'si T3b'ydi (Şekil 20).

Şekil 20: HSK'da T değerlendirilmesinin cinsiyete göre dağılımı



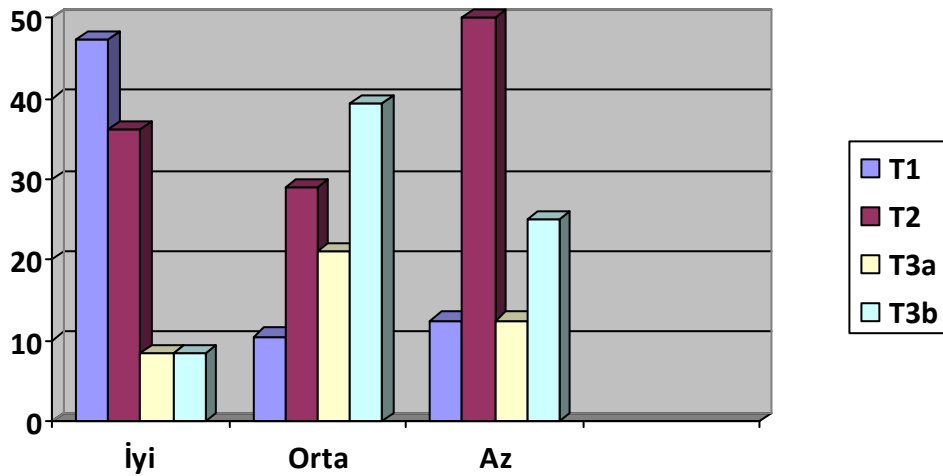
49 yaş ve altı olguların %31,5'i T1, %31,5'i T2, %21'i T3a, %15,7'si T3b, 50-69 yaş arasındaki olguların %25'i T1, %36,6'sı T2, %13,3'ü T3a, %25'i T3b, 70 yaş ve üzeri olguların %33,3'ü T1, %0'ı T2, %33,3'ü T3a, %33,3'ü T3b idi (Şekil 21).

Şekil 21: HSK'da T değerlendirilmesinin yaşa göre dağılımı

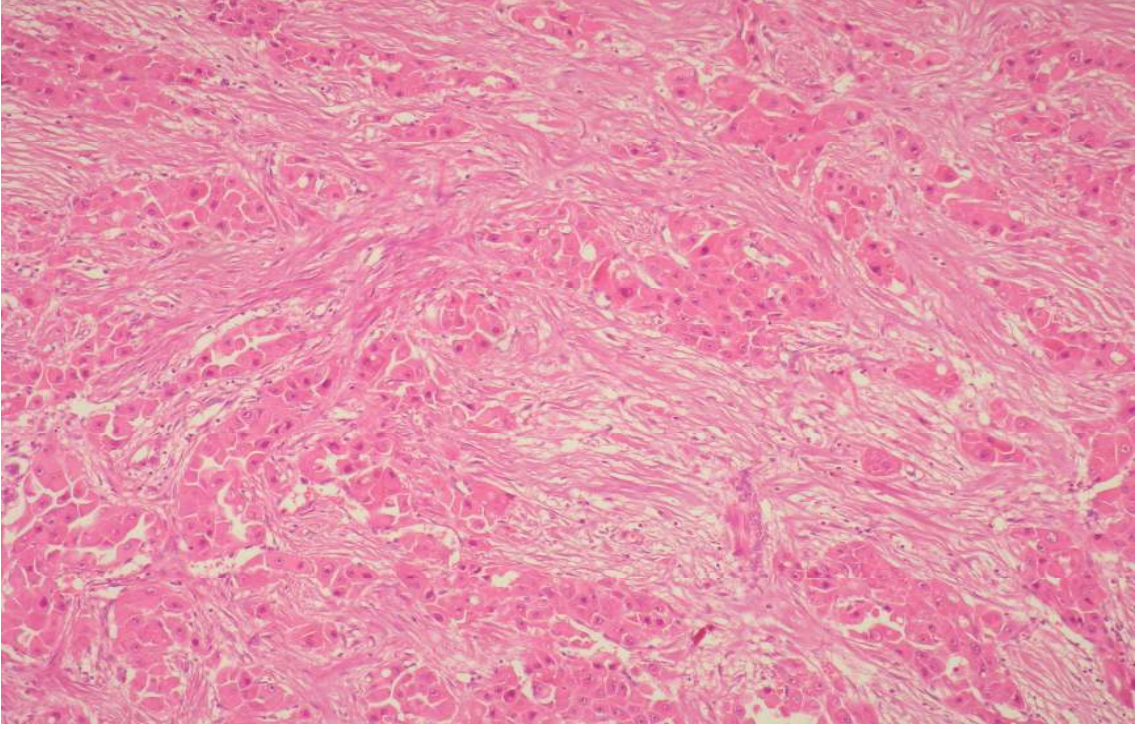


Diferansiasyon ile evre (T) karşılaştırıldığında iyi diferansiye HSK'ların %47,2'si T1, %36,1'i T2, %8,3'ü T3a, %8,3'ü T3b idi. Orta derecede diferansiye HSK'ların %10,5'i T1, %28,9'u T2, %21,1'i T3a, %39,4'ü T3b idi. Az diferansiye HSK'ların %12,5'i T1, %50'si T2, %12,5'i T3a, %25'i T3b idi (Şekil 22).

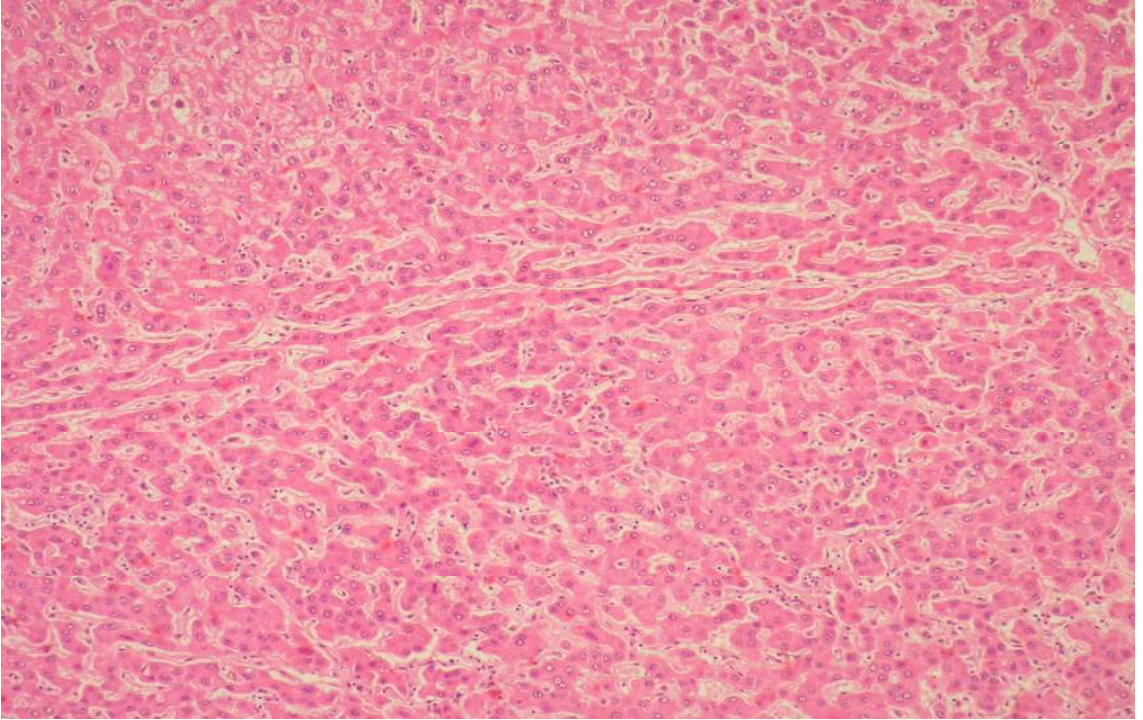
Şekil 22: HSK'da T değerlendirilmesinin diferansiasyona göre dağılımı



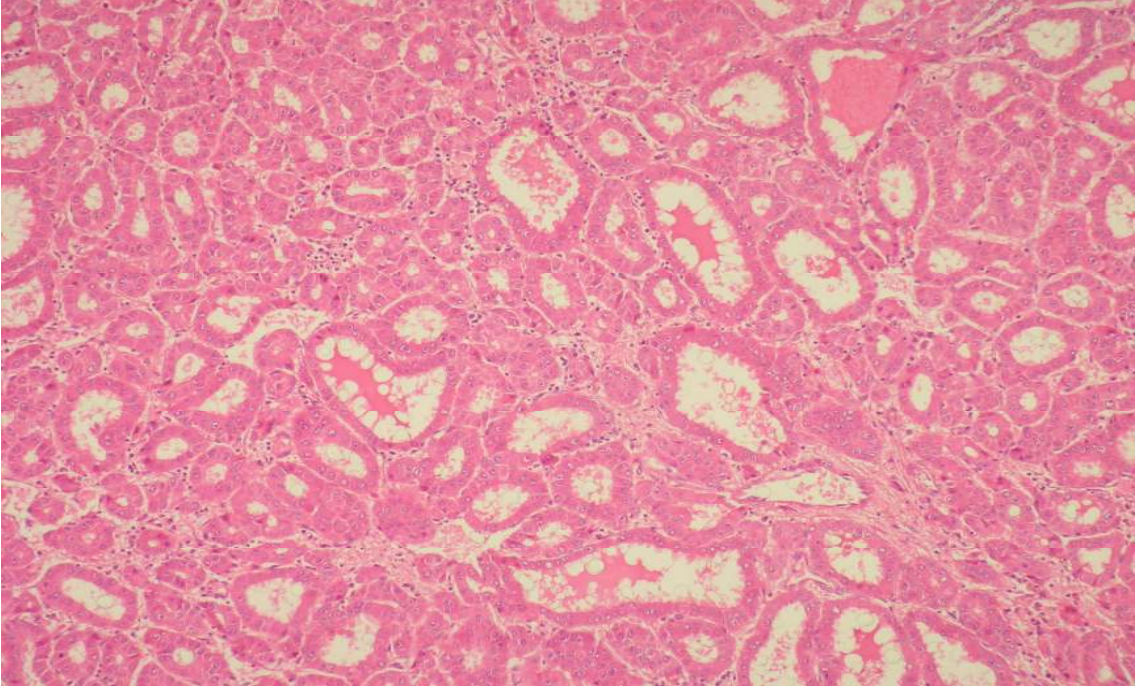
RESİMLER



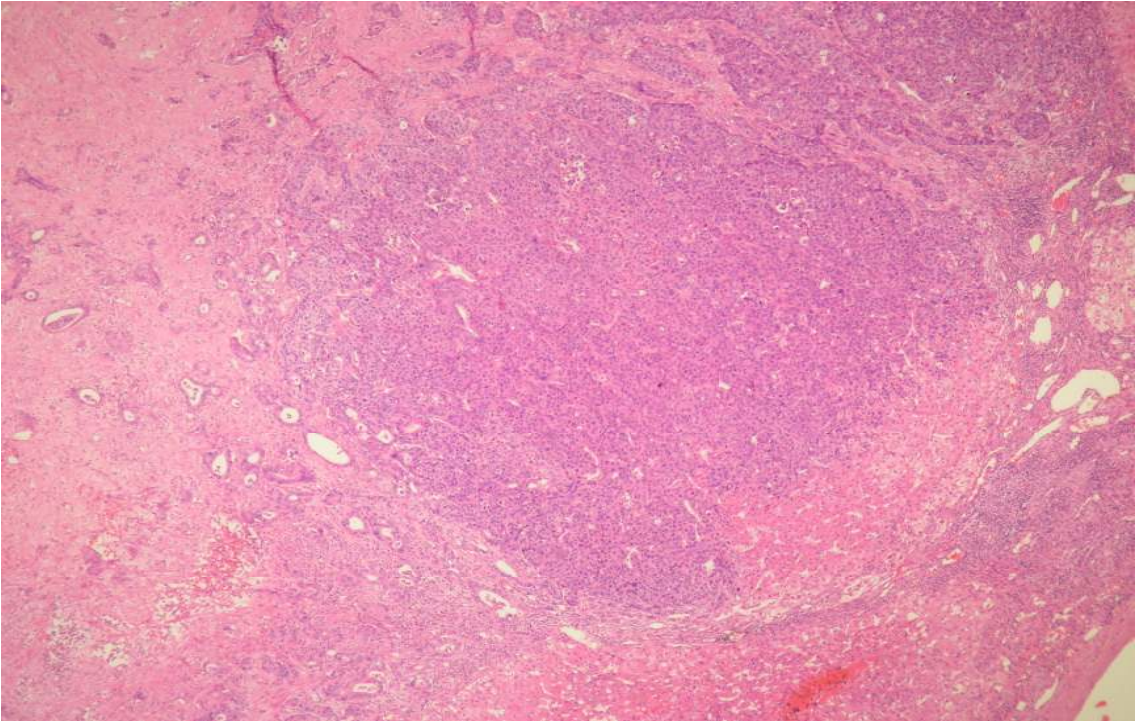
Resim 1: Fibrolameller varyant (HEX100)



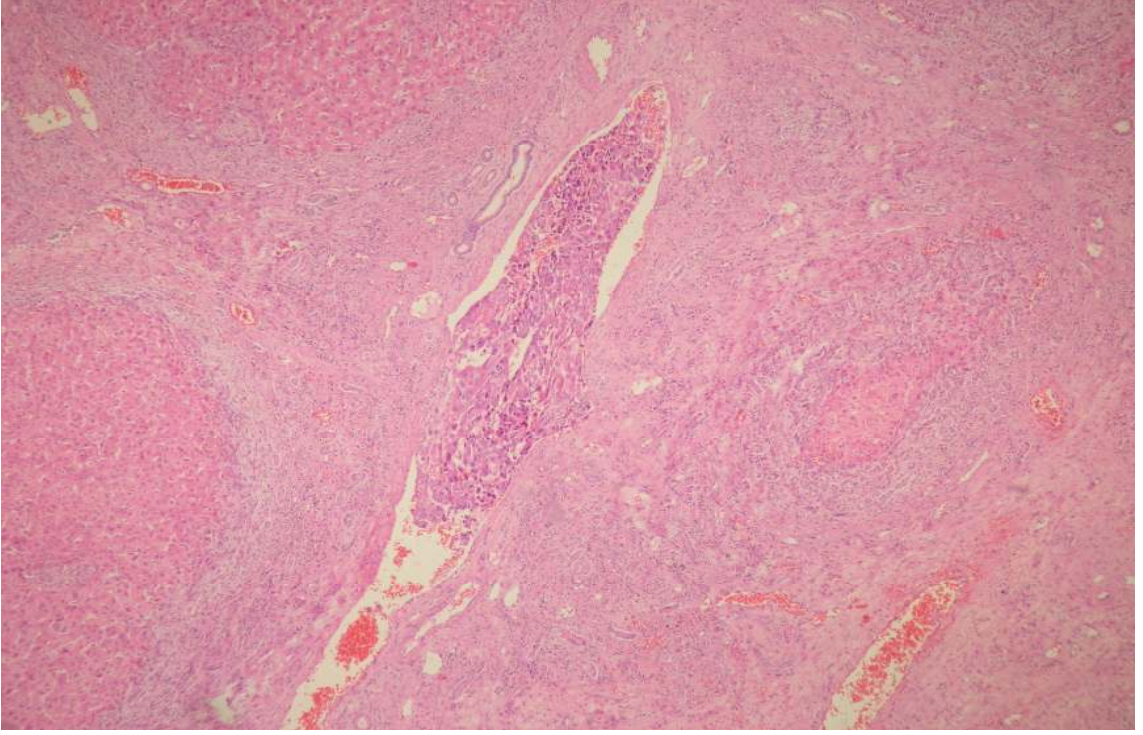
Resim 2: İyi diferansiye HSK, trabeküler patern (HEX100)



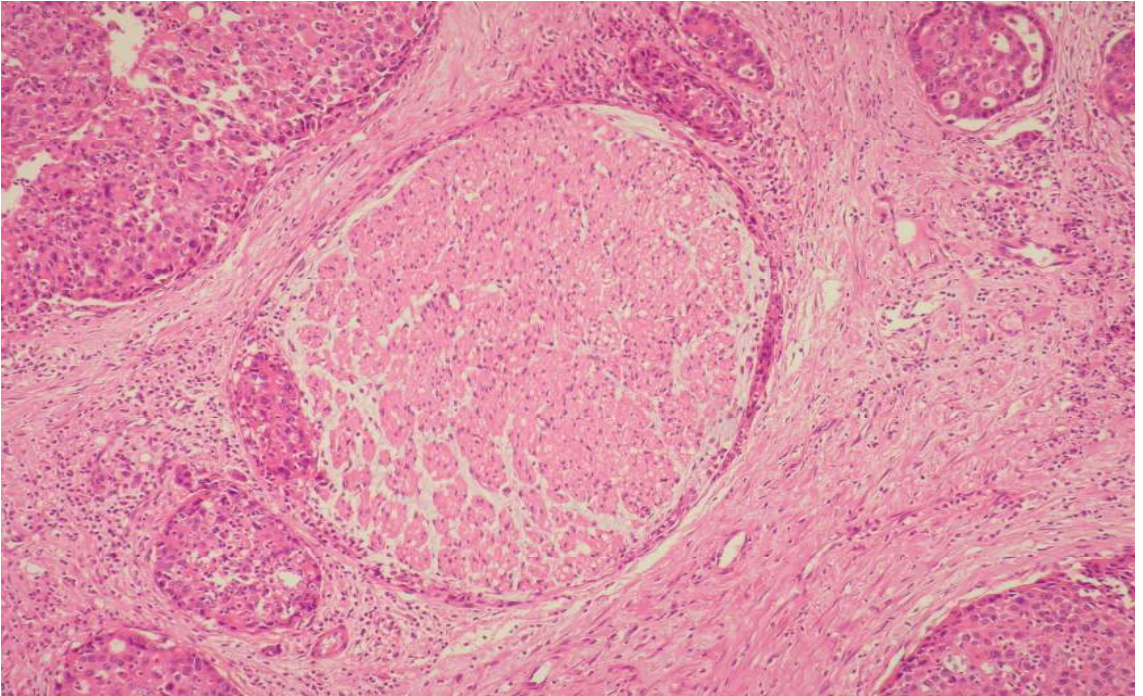
Resim 3: İyi diferansiye HSK, asiner patern (HEX100)



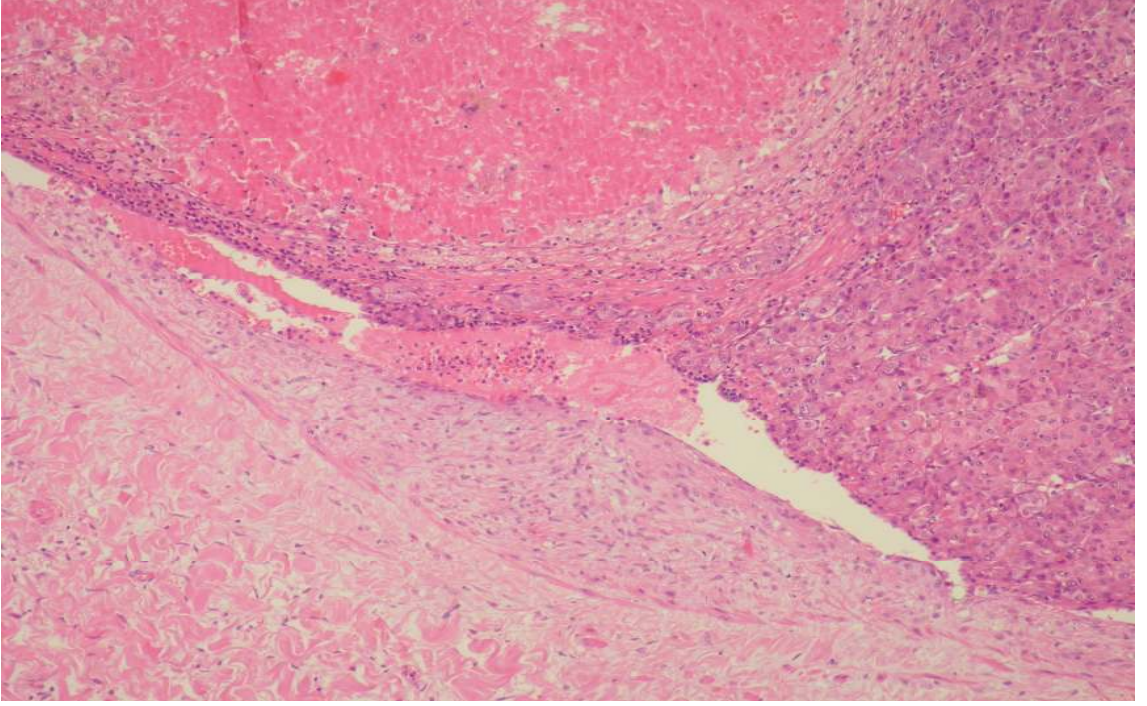
Resim 4: Az diferansiye HSK, solid patern (HEX40)



Resim 5: HSK'da anjiolenfatik invazyon (HEX40)



Resim 6: HSK'da perinöral invazyon (HEX100)



Resim 7: Portal vende tümör trombüsü (HEX100)

TARTIŞMA

HSK dünyada dördüncü sıklıkta görülen tümördür (32). HSK'nın yaş ile ilişkili insidansı, düşük ve yüksek riskli alanlarda farklı dağılım göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde HSK 50 yaşından sonra daha sık görülmektedir. Oysa HSK açısından yüksek riskli coğrafik alanlarda tümör, 20-35 yaş aralığında daha sıktır (119). Türkiye'nin Avrupa ülkelerine coğrafi yakınlığı ve HBV taşıyıcılığı açısından komşu ülkelere benzerliği göz önüne alındığında, HSK'nın yaş açısından insidansı, orta insidans grubunda yer almaktadır (120, 121). Arhan ve ark. yapmış olduğu Ankara'dan bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 60,6'dır (39-83 arasında) (122). Özer ve ark. yapmış olduğu Adana'dan başka bir çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 61'dir (123). Çalışmamızda incelediğimiz olguların yaşları 11-76 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 53,47 idi. Serimizdeki erkek olguların %77'si 50-69 yaş arasında, %20'si 49 ve altı, %3'ü de 70 ve üzeri yaşıyordu. Kadınlarda olguların %55'i 50-69 yaş arasında, %33'ü 49 ve altı, %11'i 70 ve üzeri yaşta tespit edildi. Kadın ve erkeklerde olguların yarısından fazlası 50-69 yaş aralığında olup düşük riskli alanlardaki dağılım paternine benzemekteydi. Ülkemizdeki diğer iki çalışmada (122, 123) olduğu gibi bizim çalışmamızdaki yaş aralığı da benzer olup bölgesel bir farklılık göstermemekteydi.

Erkekler HSK gelişimi açısından önemli derecede risk taşımaktadır (52). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2002 verilerinde HSK'nın Doğu Asya'da (Çin ve Japonya) erkeklerde 100 000'de 50-25, Avrupa'da ve İtalya'nın bazı bölgelerinde 100 000'de yaklaşık 25'e ulaştığı bildirilmiştir. Aynı bölgeler için kadınlarda da benzer dağılım bulunmaktadır, bununla beraber en yüksek oran, yaklaşık 100 000'de 14 civarındadır

(33, 34). Erkek baskınlığı her yerde gözlemlenirken E/K oranı düşük insidanslı alanlarda 4,1 olup yüksek insidanslı alanlarda bu oran 8,1'dir (124). Arhan ve ark. yapmış olduğu çalışmada bu oran 7,1'dir (122). Özer ve ark. yapmış olduğu çalışmada E/K oranı 4,1 olarak saptanmıştır (123). Bizim çalışmamızda E/K oranı 8,1 olup literatürdeki yüksek insidanslı alanlar ile benzerlik gösterdi.

Kronik viral enfeksiyon (HBV veya HCV veya koenfeksiyon), HSK etyolojisinde yaklaşık %85 oranında sorumlu olan en önemli nedendir (36, 37). Doğu Asya, Pasifik ülkeleri ve Afrika ülkelerinde kronik viral enfeksiyonlar Avrupa ülkelerine oranla daha sık görülmektedir (48). DSÖ, dünya çapında HBV ile kronik olarak enfekte yaklaşık 350 milyon insan olduğunu tahmin etmektedir. HBV çoğu Asya, Afrika ve Latin Amerika ülkelerinde HSK'nın en belirgin nedenidir (48). DSÖ, dünya çapında HCV ile enfekte yaklaşık 180 milyon insan olduğunu bildirmektedir. Fakat HCV'nin prevalansında büyük ölçüde gerçek değerinden aşağı verilmesi ve bazı az gelişmiş ülkelerde hala artmakta olduğu da açıktır (48). Avrupa, Japonya ve ABD'de ve az gelişmiş birkaç ülkede (Mısır, Mongolia, Pakistan gibi) taranmamış kan ve steril olmayan enjeksiyonların kullanımı nedeniyle HCV, HBV'den daha yaygın görülmektedir (48, 125). Türkiye yaklaşık %5'lik HBV taşıyıcısı oranları ile HBV açısından endemik bir ülkedir (120). Ülkemizde HCV pozitiflik oranı ise %0,5 olarak bildirilmiştir ve bu oranlar Türkiyede bölgesel farklılıklar göstermektedir (120). İlerleyen yıllar içerisinde ülkemizde HBV oranı pek değişmezken HCV oranında belirgin bir artış olmuştur (126). Kronik viral hepatitler açısından Türkiye, düşük riskli ülkeler (Japonya, Avrupa ve Amerika ülkeleri) ile yüksek riskli ülkeler (Afrika, Asya ülkeleri) arasında yer almaktadır (Tablo 1), (126).

Tablo: HSK'da etyoloji

	Düşük Riskli Ülkeler Avrupa-Amerika %	Japonya %	Türkiye İst %	Türkiye Genel %	Yüksek Riskli Ülk. Afrika-Asya %
HBV	<15	20	42	56	60
HCV	60	50	15	21	<10
HDV	<15	<20	17	16	11.3
Kriptojenik	-	-	12	13	-

Yine ülkemizdeki HSK etyolojisinin %65'ini HBV ve HCV oluşturmaktadır (127). Arhan ve ark. yapmış olduğu çalışmada HSK etyolojisinden %63,3 oranında HBV, %22,5 oranında ise HCV sorumludur (122). Özer ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise HSK etyolojisinin %65,7'sini HBV, %28,6'sını HCV oluşturmaktadır. (123). Serimizdeki olguların %85,3'ünde etken, kronik viral enfeksiyondur (HBV veya HBV-HDV veya HBV-HCV veya HBV-HİV veya HCV).). HSK'lı olguların %50-55'i HBV'ye, %25-30'u HCV'ye bağlıdır (119). Çalışmamızdaki olguların %73,1'i HBV'ye, %4,8'i HBV-HDV'ye, %1,2'si HBV-HİV'e, %3,6'sı HBV-HCV'ye, %2,4'ü HCV'ye bağlıydı. Alkole bağlı karaciğer hasarı gelişmiş ülkelerde viral olmayan risk faktörlerinin en önemlisini oluşturmaktadır (38). Ülkemizde alkol bağımlı karaciğer hastalığı %5,1 ve %16,7 oranları arasında değişmektedir (122). Bizim serimizdeki bu oran %1,2 olarak tespit edildi. Amerika ve Meksika'da yapılan çalışmalara göre non-alkolik steatohepatit kriptojenik sirozun major nedenidir (128). Yüksek sayıda katılımcı ile büyük merkezler tarafından yapılan çalışmalarda kriptojenik sirozlu hastalarda diyabet ve obezite oranları (%35-50), içinde bulundukları topluma göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşılık Avrupa'da yapılan çalışmalarda ise bu oranlar daha düşük olmasına karşın (%10-20) (129) bu hastalarda anlamlı yüksek otoimmün hepatit tanısına rastlanmıştır. Atilla Ökten'nin yaptığı bir çalışmada ülkemizdeki kriptojenik siroz oranı %12,7 olarak bildirilmiştir (123). Bizim çalışmamızdaki kriptojenik siroz oranı ise %10,9'du. Çalışmamızdaki kriptojenik

sirozlu hastaların etyolojileri (diyabet, obezite, otoimmün hepatit) dosya bilgilerindeki eksiklikler nedeniyle tespit edilememiştir.

HSK için karaciğer sirozu çoğunlukla etyolojiden bağımsız olarak major klinik risk faktörü olduğu halde sirozun kendisi premalign olarak kabul edilmez daha doğrusu yerleşmiş kronik karaciğer hastalığında malign transformasyona paralel gidiştir (3, 45). Arhan ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların %84,7'sinde zeminde siroz mevcuttur (122). Çalışmamızda 7 olgu (%8,5) hariç diğer geri kalan 75 olguda (%91,5) zeminde siroz mevcuttu.

Çoğu HSK'lar nodüler lezyonlardır. Makroskopik özellikler tümörün boyutuna, sirozun varlığına veya yokluğuna göre değişir. Siroz varlığında HSK sıklıkla fibröz psödokapsüllü olduğu halde, siroz yokluğunda HSK kapsülsüz olma eğilimindedir. Tipik olarak HSK çevre karaciğerden daha yumuşaktır (48). Unifokal veya multifokal olabilir. Tümör nodülleri karaciğer parankimi ile belirgin olarak birbirinden ayrılmışsa multifokal olarak tanımlanır. Multifokal tümörler aynı zamanda gelişmiş HSK'ların (multisentrik HSK) veya primer tümörün intrahepatik metastazları sonucu gelişmiş olabilir. Unifokal tümörler tek bir nodül veya birbiriyle devamlı nodüller şeklinde büyüyebilirler (48). Daha önce ülkemizden bildirilen iki çalışmada tek nodüler lezyon tespit edilen hasta oranı %42,9 ve %69,2'dir (123,127). Arhan ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise bu oran %54,1 olarak bulunmuştur. Yine Arhan ve ark. yaptığı tek merkezli çalışmada ortalama tümör çapı 3,8cm'dir (0,7-15cm arasında) (122). Çalışmamızda en büyük tümör çapı 20cm (kadın hasta), en küçük tümör çapı 0.3cm'di (erkek hasta). Ortalama tümör çapı 4.5cm'di. Kadınlardaki ortalama tümör çap 6,5cm, erkeklerde ise 4,9cm olarak ölçüldü. Çalışmamızda olguların 44'ü (%53,6) unifokal, 38'i (%46,4) multifokaldi. Olgularımızın 75'inde siroz vardı ve psödokapsül seçildi.

Arhan ve ark. yapmış olduğu çalışmada tümör hastaların %56,1'inde sağ lobda, %17,3'ünde sol lobda ve %26,5'inde heriki lobda saptanmıştır (122). Bizim çalışmamızda ise HSK'nın %57,4'ü sağ lob, %14,6'sı sol lob, %18,3'ü heriki lob, %1,2'si sağ-kaudat lob, %8,5'i sağ-sol-kaudat lob yerleşimliydi.

HSK lenfatik ve hematojen yolla yayılabilir. Portal ven üzerinden intrahepatik yayılım siktir ve tümör büyüklüğü arttıkça sıklığı da artar (57). Otopsi çalışmalarında %70 oranında tümörün portal ven ve dallarını infiltre ettiği gösterilmiştir (130). Arhan

ve ark. yapmış olduğu çalışmada %8,2'sinde portal ven tümör trombüsü tespit edilmiştir (122). Farklı yayınlarda HSK hastalarında portal ven tümör trombüs sıklığı %13,4 ve %43,8 olarak bildirilmiştir (131, 132). Çalışmamızda olguların %59,7'sinde anjiolenfatik invazyon, %14,6'sında perinöral invazyon, %23,1'inde büyük portal ven veya hepatik ven invazyonu, %23,1'inde kapsül invazyonu mevcuttu. Serimizde tümör diferansiasyonu azaldıkça perinöral ve lenfovasküler invazyon artmaktadır. Ayrıca ileri yaşlarda görülen tümörlerde lenfovasküler ve perinöral invazyon daha yüksek oranda görülmüştür.

Çeşitli vaka serilerinde FLK'lar primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %0,5-9,0'nu oluştururlar (48). Arhan ve ark. yapmış olduğu çalışmada bu oran %1,0'dır (122). Bizim çalışmamızda FLK vakaların %1,2'sini oluşturmaktaydı. FLK'nın etyolojisi ve risk faktörleri bilinmiyor. Nonsirotik karaciğerden gelişir (48). Bizim çalışmamızda da zeminde siroz yoktu. Belirgin bir cinsiyet eğilimi yoktur. Tanı anında 25 yaş civarlarıda uninodal pik yapmakta ve %85'i 35 yaş ve altında görülmektedir (48). Bizim vakamız erkek olup 36 yaşındaydı. Vakaların 2/3'ünde sol lob tutulmuştur (48). Çalışmamızda tümör 10cm çapında olup sağ lobda lokalizeydi. FLK'da prognoz nonsirotik karaciğer zemininden gelişen tipik HSK'ya benzer olup sirotik zeminden gelişen HSK'dan daha iyidir (48). Çalışmamızdaki FLK'nın perinöral invazyonu mevcut olup, anjiolenfatik, büyük portal ven veya hepatik ven ve kapsül invazyonu yoktu.

Klasik HSK'lı hastaların prognozu özellikle tanı anında AFP seviyeleri 100ng/ml üstünde, parsiyel veya tam portal ven trombozu, TP53 gen mutasyonu varlığında genellikle çok kötüdür (113, 114). Spontan gerileme nadiren raporlanmıştır. Bizim çalışmamız HSK'nın histopatolojik olarak değerlendirmesi olduğundan AFP değerleri ve TP53 gen mutasyonu bakılmamıştır. Portal ven invazyonu çalışmamızda % 23,1 oranındaydı.

Birçok çalışmada semptomatik HSK'lı hastalarda 5 yıllık sağ kalım %5'in altındadır. HSK'ların çoğu radyo ve kemoterapiye dirençlidir. Bir hasta grubunun sorafenib'e (yeni bir ajan birçok tirozin protein kinazları inhibe eder) cevap verdiği gösterilmiştir (116). Yalnızca rezeksiyon veya perkütanöz etanol veya asetik asit enjeksiyonu ve perkütanöz radyofrekans termal ablasyon gibi cerrahi dışı metodlarla

tedavi edilebilen küçük asemptomatik HSK'lı hastalarda uzun dönem sağ kalım mümkündür (116). Spesifik tedavi olmayan HSK'lı hastalarda prognoza bakılacak olursa, survey erken dönem hastalarda 6-9 ay ileri dönem hastalarda ise 1-2 ay gibi çok sınırlıdır. Mazzaferro ve ark. tarafından 1996 yılında yapılan çalışmada hasta seçiminde uygulanan kriterler olan 5cm'den küçük tek lezyon ya da 3cm'den küçük en fazla 3 lezyon olması, vasküler invazyon olmaması, lenf nodu ve uzak metastaz olmaması nakil sonrası prognozun gösterilmesi açısından tüm dünyada kabul gören ve kullanılmaya başlanan Milan kriterleri olarak anılan kriterleri oluşturmaktadır. Bu çalışma tüm dünyada yankı bulmuş, sonucunda ise HSK için en iyi tedavi yönteminin transplantasyon olduğunu göstermiştir (133). Milan kriterlerine göre seçilen olgularda 5 yıllık yaşam süresi %58-74 arasında bildirilmiştir (134,135). Yao ve ark. Milan kriterlerini daha da genişletmişler, büyük vasküler invazyon olmayan olgularda soliter tümör çapını 6,5cm'ye, üçe kadar nodüllerde en büyük nodül çapı 4,5cm'yi geçmemek üzere toplam tümör çapını 8cm'ye çıkarmışlardır (136). Yapılan çalışmalarda bu kriterlere göre ameliyat edilen olgularda, sonuçların Milan kriterlerine göre seçilenlerle aynı olduğu bildirilmiştir (134,137). Özer ve ark. yapmış olduğu çalışmada Türkiye'nin güney bölgesinde sirozlu hastalarda erken evrede HSK nadiren saptanmıştır. (123) Çalışmamızda kadınlarda olguların %11,1'i T1, %55,5'i T2, %0'ı T3a, %33,3'ü T3b'ydi. Erkeklerde olguların %28,76'sı T1, %31,4'ü T2, %16,4'ü T3a, %23,2'si T3b'ydi. Her iki cinste de hastaların yarısından fazlası ileri evre (T2, T3a, T3b) idi. Çalışmamızda daha çok histopatolojik bulgular kullanıldığı için ve uzak metastaz varlığı değerlendirilmediğinden T4 evreleme dışında tutulmuştur.

Kuzey Amerika'da yapılan iki çalışmada yaşın 50'den küçük olması, kadın cinsiyet, histolojik derecenin iyi olması, düşük mitotik indeks, vasküler invazyonun olmaması, sirozun olmaması gelişmiş surveyeyle ilişkilidir (124). Bu iki çalışma ile karşılaştırıldığında çalışmamızda sadece bir olgunun kadın cinsiyet hariç diğer kriterleri karşıladığı (39 yaşında erkek, iyi diferansiye, vasküler invazyonu yok, sirozu yok) görülmüş olup evresi T2'dir.

Sonuç olarak; merkezimizdeki verilere göre de HSK erkeklerde ve ileri yaşlarda sık görülmekte olup HSK için ülkemizde halen viral etyoloji (özellikle HBV), en önemli risk faktörüdür.

SONUÇLAR

2005-2010 yıllarını kapsayan 5 yıllık dönemde 82 adet HSK olgusu saptandı.

HSK erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görüldü (E/K=8,1).

Her iki cinsten olguların yarısından fazlası 50-69 yaş aralığındaydı.

HSK gelişiminde etken, olguların %85,3'ünde kronik viral enfeksiyondü (HBV veya HBV-HDV veya HBV-HCV veya HBV-HİV veya HCV).

Olgularımızın %91,4'ünde siroz vardı.

Tümör sağ lobda, sol ve kaudat loba oranla daha fazla saptandı (%57,4'ü sağ lob, %14,6'sı sol lob, %18,3'ü heriki lob, %1,2'si sağ-kaudat lob, %8,5'i sağ-sol-kaudat lob).

Olguların ortalama tümör çapı 4.5cm'di.

Çalışmamızdaki olguların 44'ü (%53,6) unifokal, 38'i (%46,4) multifokaldi.

HSK özel tipleri içinde yer alan fibrolameller karsinom 1 olguda (%1,2) görüldü.

Olguların %43,9'u iyi diferansiye, %45'i orta derecede diferansiye, %9,7'si az diferansiyeydi.

Olguların %59,7'sinde anjiolenfatik invazyon, %14,6'sında perinöral invazyon, %23,1'inde büyük portal ven veya hepatik ven invazyonu, %23,1'inde kapsül invazyonu mevcuttu.

Olguların %26,8'i T1, %34,1'i T2, %15,8'i T3a, %23,1'i T3b'ydi.

ÖZET

Hepatoselüler karsinom dünyada dördüncü sıklıkta görülen kanserdir. Bu çalışmada etyopatogenezdaki etkili olan faktörler (yaş, cinsiyet HBV gibi) tümörün paterni, diferansiasyonu, lenfovasküler invazyon ve prognostik parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

İnönü Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2010 yılları arasında hepatoselüler karsinom tanısı almış 82 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Hematoksilen eozin (HE) boyalı kesitler tümörün histopatolojik özel tipi, diferansiasyonu, paterni, anjiolenfatik invazyonu, perinöral invazyonu, kapsül invazyonu, büyük damar invazyonu, tümör dışı karaciğer dokusunda siroz varlığı, displastik nodül varlığı ile yaş, cinsiyet dağılımı ve etyoloji tekrar değerlendirildi.

Olguların yaşları 11-76 arasında değişmekteydi. Olguların % 89'u erkek, %11'i kadındı. Hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık etken kronik HBV enfeksiyonu %73,1 idi.

Olguların %43,9'u iyi diferansiye, %45'i orta derecede diferansiye, %9,7'si az diferansiyeydi. Erkeklerde HSK en sık orta derece diferansiye, kadınlarda en sık iyi diferansiyeydi.

Hepatoselüler karsinom özel tipleri içerisinde yer alan Fibrolameller karsinom sadece bir olguda görüldü.

Prognoz hakkında fikir vermek için hepatoselüler karsinom raporlarında, en büyük tümör çapı, diferansiasyon, özel tipleri, lenfovasküler invazyon, büyük damar invazyonu, kapsül invazyonu, zemine siroz varlığı belirtilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, fibrolameller karsinom, siroz, kronik viral hepatit, HBV.

SUMMARY

Hepatocellular carcinoma is the fourth most common cancer around the world. In this study, factors that are effective in the etiopathogenesis (age, gender, HBV, etc.) with associations between the pattern of the tumour, tumour differentiation, lymphovascular invasion and prognostic factors were investigated.

There were 82 cases with a diagnosis of hepatocellular carcinoma between 2005-2010 at the Department of Pathology of Inonu University Faculty of Medicine. The histopathologic special subtypes, tumour differentiation, pattern of the tumour, lymphovascular invasion, perineural invasion, capsul invasion, large vessel/portal vein invasion, presence of cirrhosis and dysplastic nodules, with age, gender distribution and etiology were reevaluated in hematoxylin and eosin (HE) stained sections.

The age of patients ranged from 11 to 76 years. There were 82 patients (11% female, 89% male). Chronic viral infection (HBV) is the most important cause of hepatocellular carcinoma, accounting for 73,1% of both males and females.

43,9% of cases were well differentiated, 45% of cases were moderately differentiated, 9,7% of cases were poorly differentiated. Moderately differentiated hepatocellular carcinoma was most common in males, well differentiated hepatocellular carcinoma was most common in females.

One of the special subtype of hepatocellular carcinoma is fibrolamellar carcinoma was seen only one case (1,2%).

In order to give an idea on prognosis, in pathology reports of hepatocellular carcinoma greatest tumour dimension, differentiation, special subtypes, lymphovascular invasion, large vessel/portal vein invasion, presence of cirrhosis must be emphasized.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, fibrolamellar carcinoma, cirrhosis, chronic viral infection, HBV

KAYNAKLAR

- 1) Ribes J, Cleries R, Borrás J, Galceran J, Bosch F. X. Time trends in incidence and mortality for chronic liver disease and liver cancer in the interval 1980-1997 in Catalonia, Spain, European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2004, 16:865-872
- 2) Ben Halima et al, Serological and molecular expression of Hepatitis B infection in patients with chronic Hepatitis C from Tunisia, North Africa, Virology Journal 2010, 7:229
- 3) Okuda H, Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, Vol. 21, No. 1, pp. 161-173, 2007
- 4) Williams P.L, Warwick R, Dyson M, Bannister L. H: Gray's Anatomy, Thirty seventh edition, Churchill Livingstone Inc., Edinburg 1989, s:1384-1393
- 5) Moore K. L: Clinically Oriented Anatomy, third edition, Williams & Wilkins, Baltimore 1992, s: 190-200
- 6) Wegener O. H: Whole Body Computed Tomography, second edition, Blackwell Scientific Publications, Boston 1992, 245-258
- 7) Ferner H, Staubesand J: Atlas Der Anatomie Des Menschen, 17. baskı Urban & Schwarzenberg, München 1977 112-115
- 8) Wanless IR. Physioanatomic considerations. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Schiff's Diseases of the Liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:1-57.
- 9) Rappaport AM. The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). Anat Rec 1958;130:673-689.
- 10) Elias H. A re-examination of the structure of the mammalian liver. I. Parenchymal architecture. Am J Anat 1949; 84: 311-333.

- 11) Gumucio JJ; Miller DL. Functional implications of liver cell heterogeneity. *Gastroenterology* 1981; 80: 393-403.
- 12) Histoloji for p
- 13) Ranek L, keiding N, Jensen ST. A morphometric study of normal human liver cell nuclei. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1975; 83: 467-476.
- 14) Henricksen JH, Horn T, Christoffersen P. The blood-lymph barrier in the liver. A review based on morfological and functional concepts of normal and cirrhotic liver. *Liver* 1984; 4 :221-232.
- 15) Jones EA. Hepatic sinusoidal cells; new insights and controversies. *Hepatology* 1983; 3: 259-266.
- 16) Wisse E, De Zanger RB, Charels K, Van Der Smissen, McCuskey RS. The liver sieve: considerations concerning the structure and function of endothelial fenestrae, sinusoidal wall and the space of Disse. *Hepatology* 1985; 5: 683-692.
- 17) Hahn E, Wick G, Pencev D, Timpl R. Distrubution of basement membrane proteins in normal and fibrotik human liver: collagen tip IV, laminin and fibronectin. *Gut* 1980; 21: 63-71.
- 18) Bianchi FB, Biagini G, Ballardini G, et al. Basement membrane production by hepatocytes in chronic liver disease. *Hepatology* 1984; 4: 1167-1172.
- 19) Thung SN, Gerber MA. The formation of elastic fibers in livers with massive hepatic necrosis. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:468-469.
- 20) Kent G, Gay S, Inouye T, Bahu R, Minick OT, Popper H. Vitamin A-containing lipocytes and formation of type III collagen in liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 3719-3722.
- 21) Ogawa K, Suzuki J, Mukai H, Mori M. Sequential changes of extracellular matrix and proliferation of Ito cells with enhanced expression of desmin and actin in focal hepatic injury. *Am J Pathol* 1986;125:611-619.
- 22) Bouwens L, Wisse E. Tissue localization and kinetics of pit cells or large granular lymphocytes in the liver of rats treated with biological response modifiers. *Hepatology* 1988; 8: 46-52.
- 23) Van Waes L, Lieber CS. Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver: an index of progressive liver injury. *Gastroenterology* 1977;73(pt 1):646-650.
- 24) Petrelli M, Scheuer PJ. Variation in subcapsular liver structure and is significance in the interpretation of wedge biopsies. *J Clin Pathol* 1967; 20: 743-748.
- 25) International Group. Histopathology of the intrahepatic biliary tree. *Liver* 1983; 3: 161-175.
- 26) Nakanuma Y, Ohta G. Histometric and serial section observations of the intrahepatic bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1979; 76: 1326-1332.

- 27) Thung SN, Gerber MA. Adenocarcinoma vs. proliferating bile ductules vs. ductular hepatocytes. In: Thung SN, Gerber MA, eds. *Differential Diagnosis in Pathology. Liver Disorders*. New York: Igaku-Shoin; 1995:128-129.
- 28) Yamamoto K, Sherman I, Phillips MJ, Fisher MM. Three-dimensional observations of the hepatic arterial terminations in rat, hamster and human liver by scanning electron microscopy of microvascular casts. *Hepatology* 1985; 5:452-456.
- 29) Elias H. Anatomy of the liver. In: Roulet C, ed. *The liver: Morphology, Biochemistry, Physiology*. Vol 1. New York: Academic Press; 1963: 41-52.
- 30) Popper H, Martin GR. Fibrosis of the liver: the role of the ectoskeleton. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in Liver Disease*. Vol 7. New York: Grune & Stratton; 1982:133-156.
- 31) Hammar JA. Ueber die erste Entstehung der nicht kapillaren intrahepatischen Gallengänge beim Menschen. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1926;5:59-89.
- 32) Stevens A, Lowe J, Scott I, *Core Pathology* 3th edn. Elsevier 2009:297
- 33) Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M et al. (eds) (2007). *Cancer Incidence In Five Continents*. IARC: Lyon France.
- 34) Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin M (2004). *Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Globocan 2002. IARC Cancerbase No. 5. IARC Lyon.
- 35) Parkin DM, Srivatanakul P, Khlat M, Chenvidhya D, Chotiwan P, Insiripong S et al. (1991). Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 48: 323-328.
- 36) Parkin DM (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 118: 3030-3044.
- 37) Birke Bartosch, Hepatitis B and C Viruses and Hepatocellular Carcinoma, *Viruses* 2010, 2, 1504-1509;doi: 10.3390/v2081504.
- 38) Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L et al. (2006). Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 683-689.
- 39) International Agency for Research on Cancer (2004). *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans Vol 83. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. IARC: Lyon, France.
- 40) International Agency for Research on Cancer (2002). *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans Vol 82. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene*. IARC: Lyon, France.
- 41) Kew MC, Asare GA (2007). Dietary iron overload in the African and hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 27: 735-741.

- 42) El-Serag HB, Hambel H, Javadi F (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 369-380.
- 43) Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal ML, Crispo A, La VC et al. (2009). The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 20: 353-357.
- 44) Sun Z, Lu P, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L et al. (1999). Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 30: 379-383.
- 45) Theise ND (1996). Cirrhosis and hepatocellular neoplasia: more like cousins than like parent and child. *Gastroenterology* 111: 526-528.
- 46) Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS et al. (1997). Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 336:1855-1859.
- 47) Thomson BJ (2009). Hepatitis C virus: the growing challenge. *Br Med Bull* 89: 153-167.
- 48) Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. (Eds): WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC: Lyon 2010, p196-197, 205-216.
- 49) Liang TJ, Heler T (2004). Pathogenesis of hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127: S62-S71.
- 50) Rizzetto M (2009). Hepatitis D: thirty years after, *J Hepatol* 50: 1043-1050.
- 51) Lewis JH, Shorb PE, Nochomovitz LE (1985). Benign duodenal villous adenoma obstructing the ampulla of Vater: a surgical dilemma. *South Med J* 78: 1507-1511.
- 52) Jean-Charles Nault et al, Building a bridge between obesity, inflammation and liver carcinogenesis, *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53/777-779.
- 53) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S.adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
- 54) Kudo M, Okanoue T (2007). Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 72 Suppl 1: 2-15.
- 55) Anon. (The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia) (2009). Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 49: 658-664.

- 56) Kudo M (2010). The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 25: 439-452.
- 57) Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamanhina K et al. (2007). Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 13: 414-420.
- 58) Enzan H, Himeno H, Iwamura S, Onishi S, Saibara T, Yamamoto Y et al. (1994). Alphasmooth muscle actin-positive perisinusoidal stromal cells in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 19: 895-903.
- 59) Kimura H, Nakajima T, Kagawa K, Deguchi T, Kakusui M, Katagishi T et al. (1998). Angiogenesis in hepatocellular carcinoma as evaluated by CD34 immunohistochemistry. *Liver* 18: 14-19.
- 60) Kin M, Torimura T, Ueno T, Inuzuka S, Tanikawa K (1994). Sinusoidal capillarization in small hepatocellular carcinoma. *Pathol Int* 44: 771-778.
- 61) Chu PG, Ishizawa S, Wu E, Weiss LM (2002). Hepatocyte antigen as a marker of hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical comparison to carcinoembryonic antigen, CD10, and alpha-fetoprotein. *Am J Surg Pathol* 29: 978-988
- 62) Stromeyer FW, Ishak KG, Gerber MA, Mathew T (1980). Ground-glass cells in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 74: 254-258.
- 63) Torbenson M (2007). Review of the clinicopathologic features of fibrolamellar carcinoma. *Adv Anat Pathol* 14: 217-223.
- 64) Kurogi M, Nakashima O, Miyaaki H, Fujimoto M, Kojiro M (2006). Clinicopathological study of scirrhus hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 1470-1477.
- 65) Ishak KG, Anthony PP, and Sobin LH (eds) (1999). *Histological Typing of Tumours of the Liver*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York Tokyo.
- 66) Craig JR, Peters RL, and Edmonson HA (eds) (1989). *Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts*. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC.
- 67) Nemolato S, Fanni D, Naccarato AG, Ravarino A, Bevilacqua G, Faa G (2008). Lymphoepitelioma-like hepatocellular carcinoma: a case report and a review of the literature. *World J Gastroenterol* 14: 4694-4696.
- 68) Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S, Nakashima O, Kiyomatsu K (1989). Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anticancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 23 Suppl: S4-S8.
- 69) Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M (1987). Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HSK) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HSK. *Liver* 7: 18-26.

- 70) Morimitsu Y, Hsia CC, Kojiro M, Tabor E (1995). Nodules of less-differentiated tumor within or adjacent to hepatocellular carcinoma: relative expression of transforming growth factor-alpha and its receptor in the different areas of tumor. *Hum Pathol* 26: 1126-1132.
- 71) Oikawa T, Ojima H, Yamasaki S, Takayama T, Hirohashi S, Sakamoto M (2005). Multistep and multicentric development of hepatocellular carcinoma: histological analysis of 980 resected nodules. *J Hepatol* 42: 225-229.
- 72) Watanabe S, Okita K, Harada T, Kodama T, Numa Y, Takemoto T et al. (1983). Morphologic studies of the liver cell dysplasia. *Cancer* 51: 2197-2205.
- 73) Adachi E, Hashimoto H, Tsuneyoshi M (1993). Proliferating cell nuclear antigen in hepatocellular carcinoma and small cell liver dysplasia. *Cancer* 72: 2902-2909.
- 74) Hytioglou P, Park YN, Krinsky G, Theise small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 36: 867-87, vii.
- 75) Marchio A, Terris B, Meddeb M, Pineau P, Duverger A, Tiollais P et al. (2001). Chromosomal abnormalities in liver cell dysplasia detected by comparative genomic hybridisation. *Mol Pathol* 54: 270-274.
- 76) Plentz RR, Park Plentz RR, Park YN, Lechel A, Kim H, Nellessen F, Langkopf BH et al. (2007). Telomere shortening and inactivation of cell cycle checkpoints characterize human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 45: 968-976.
- 77) Borzio M, Trere D, Borzio F, Ferrari AR, Bruno S, Roncalli m et al. (1998). Hepatocyte proliferation rate is a powerful parameter for predicting hepatocellular carcinoma development in liver cirrhosis. *Mol Pathol* 51: 96-101.
- 78) Hytioglou P, Theise ND, Schwartz M, Mor E, Miller C, Thung SN (1995). Macroregenerative nodules in a series of adult cirrhotic liver explants: issues of classification and nomenclature. *Hepatology* 21: 703-708.
- 79) Lee RG, Tsamandas AC, Demetris AJ (1997). Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: matched case-control study, phatologycal analysis and pathogenetic hypothesis. *Hepatology* 26: 1425-1422.
- 80) Park YN, Roncalli M (2006). Large liver cell dysplasia: a controversial entity. *J Hepatol* 45: 734-743.
- 81) Terris B, Ingster O, Rubbia L, Dubois S, Belghiti J, Feldmann G et al. (1997). Interphase cytogenetic analysis reveals numerical chromosome aberrations in large liver cell dysplasia. *J Hepatol* 27: 313-319.
- 82) Borzio M, Bruno S, Roncalli M, Mels GC, Ramella G, Borzio F et al. (1995). Liver cell dysplasia is amajor risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 108: 812-817.
- 83) Ganne-Carrie N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M et al. (1996). Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 23: 1112-1118.

- 84) International Working Party (1995). Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. *Hepatology* 22: 983-993.
- 85) Deugnier YM, Charalambous P, Le QD, Turlin B, Searle J, Brissot P et al. (1993). Preneoplastic significance of hepatic iron –free foci in genetic hemochromatosis: a study of 185 patients. *Hepatology* 18: 1363-1369.
- 86) Kojiro M, (eds) (2006). *Pathology of Hepatocellular carcinoma*. Blackwell: Malden, MA.
- 87) Roncalli M, Roz E, Coggi G, Di Rocco MG, Bossi P, Minalo E et al. (1999). The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. *Hepatology* 30: 1174-1178.
- 88) Park YN, Yang CP, Fernandez GJ, Cubukcu O, Thung SN, Theise ND (1998). Neoangiogenesis and sunisoidal ‘capillarization’ in displastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol* 22: 656-662.
- 89) Ueda K, Terada T, Nakanuma Y, Matsui O (1992). Vascular supply in adenomatous hyperplasia of the liver and hepatocellular carcinoma: a morphometric study. *Hum Pathol* 23: 619-626.
- 90) Kondo F, Wada K, Nagato Y, nakajima T, Kondo Y, Hirooka n et al. (1989). Biopsy diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma based on new morphologic criteria. *Hepatology* 9: 751-755.
- 91) Nakashima O, Sugihara S, Kage M, Kjiro M (1995). Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: a special reference to small hepatocellular carcinoma with indistinct margins. *Hepatology* 22: 101-105.
- 92) Sakamoto M, Hirohashi S (1998). Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocelular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 28: 604-608.
- 93) Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y (1991). Early stages of multistep hepatocarsinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 22: 172-178.
- 94) Kondo F (2009). Histological features of early hepatocellular carcinomas and their developmental process: for daily practical clinical application: *Hepatocellular carcinoma*. *Hepatol Int* 3: 283-293.
- 95) Park YN, kojiro M, Di TL, Dhillon AP, Kondo F, Nakano M et al. (2007). Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer* 109: 915-923.
- 96) Efremidis SC, Hytioglou P, Matsui O (2007). Enhancement patterns and signal-intensity characteristics of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: pathologic basis and diagnostic challenges. *Eur Radiol* 17: 2969-2982.

- 97) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Kadoya M, Yoshikawa J et al (1999). Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 172: 969-976.
- 98) Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa CA et al (2007). Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 46: 740-748.
- 99) Thorgeirsson SS, Grisham JW (2002). Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 31: 339-346.
- 100) Kondo Y, Kanai Y, Sakamoto M, Mizokami M, Ueda R, Hirohashi S (2000). Genetic instability and aberrant DNA methylation in chronic hepatitis and cirrhosis-A comprehensive study of loss of heterozygosity and microsatellite instability at 39 loci and DNA hypermethylation on 8 CpG islands in microdissected specimens from patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 32: 970-979.
- 101) Di Bisceglie AM (2009). Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 49: S56-S60.
- 102) Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J (2006). Genetics of hepatocellular tumors. *Oncogene* 25: 3778-3786.
- 103) Hytioglou P, Kotoula V, Thung SN, Tsokos M, Flél MI, Papadimitriou CS (1998). Telomerase activity in precancerous hepatic nodules. *Cancer* 82: 1831-1838.
- 104) Kotoula V, Hytioglou P, Pyrpassopoulou A, Saxena R, Thung SN, papadimitri CS (2002). Expression of human telomerase reverse transcriptase in regenerative and precancerous lesions of cirrhotic livers. *Liver* 22: 57-69.
- 105) Minguez B, Tovar V, Chiang D, Villanueva A, Liovet JM (2009). Pathogenesis of hepatocellular carcinoma and molecular therapies. *Curr Opin Gastroenterol* 25: 186-194.
- 106) Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, Ohta T, Ohki M, Asaka M et al. (2003). Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 37: 198-207.
- 107) Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morenghi E et al. (2007). Diagnostic value of HSP70, glypican3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 45: 725-734.
- 108) Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E et al. (2003). Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 125: 89-97.
- 109) Osada T, Sakamoto M, Nagawa H, Yamamoto J, Matsuno Y, Iwamatsu A et al. (1999). Acquisition of glutamine synthetase expression in human

- hepatocarcinogenesis: relation to disease recurrence and possible regulation by ubiquitin- dependent proteolysis. *Cancer* 85: 819-831.
- 110) Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A et al. (2009). The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 50: 746-754.
 - 111) Oda T, Tsuda H, Scarpa A, Sakamoto M, Hirohashi S (1992). Mutation pattern of the p53 gene as a diagnostic marker for multiple hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 52: 3674-3678.
 - 112) Sakamoto M, Hirohashi S, Tsuda H, Shimosato Y, Makuuchi M, Hosoda Y (1989). Multicentric independent development of hepatocellular carcinoma revealed by analysis of Hepatitis B virus integration pattern. *Am J Surg Pathol* 13: 1064-1067.
 - 113) Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, Spamer C, Blum U, Gerok W et al. (1998). Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of trans arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection-a single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 79: 601-605.
 - 114) Sugo H, Takamori S, Kojima K, Beppu T, Futogawa S (1999). The significance of p53 mutations as an indicator of the biological behavior of recurrent hepatocellular carcinomas. *Surg Today* 29: 849-855.
 - 115) Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Shuto T, Ogawa M, Tanaka H et al. (2003). Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence. *Cancer Sci* 94: 851- 857.
 - 116) Boucher, E, Forner A, Reig M, Bruix J (2009). New drugs for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 29 Suppl 1: 148-158.
 - 117) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (eds) (2009). *AJCC Cancer Staging Manual*, Springer: New York.
 - 118) Sobin LH, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds) (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours*. Wiley-Blackwell: Oxford, UK.
 - 119) Stacey E, Mills MD, Darryl Carter Joel K, Greenson MD, Victor E, Reuter MD, Mark H, Stoler MD. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 2009 5th Ed.p 1555-1560.
 - 120) Mısıtık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi. Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Ed). *Viral Hepatit* 2007;9-50.
 - 121) Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-8.
 - 122) Arhan M, Akdoğan, M. İbiş M. Kılıç Z. M. Y. Kaçar S. Tunç B. Şaşmaz N. Tek merkeze ait hepatosellüler karsinom verileri; retrospektif çalışma *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2009; 8 (1): 18-23

- 123) Ozer B, Serin E, Yılmaz U, et. Al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 85-90.
- 124) MacSween R.N.M., Burt A.D., Portmann B.C., Ishak K.G., Scheuer P.J., Anthony P.P.(Eds): *Pathology of the Liver* 4th edn, China, 2004: p718, 739-40.
- 125) Prati D (2006). Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol* 45: 607-616.
- 126) Atilla Ökten Türkiye’de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etyolojisi Güncel Gastroenteroloji: 187-191
- 127) Alacacioğlu A, Somali I, Simsek I, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 683-8.
- 128) Tellez-Avila FI, Sanchez- Avila F, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, Lopez-Arce G, et al. Prevalence of metabolik syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 30: 4771-5.
- 129) Heringlake S, Schütte A, Flemming P, Schmiegel W, Manns MP, Tillmann HL. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: high prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 417-23.
- 130) Kew MC. Hepatic Tumors and Cysts. In: Sleisenger&Fordtran’s *Gastrointestinal and Liver Disease*, Chapter 91, 8th ed. Philadelphia. Saunders 2006;2007-20.
- 131) Zhou L, Rui JA, Wang SB, et al. LCSGJ-T Classification, 6th or 5th Edition TNM Staging Did Not Independently Predict the Long-Term Prognosis of HBV-Related Hepatocellular Carcinoma After Radical Hepatectomy. *J Surg Res* 2008 [Epub ahead of print].
- 132) Yau T, Chan P, Ng KK, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer* 2009; 115:428-36.
- 133) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabino A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- 134) Lau WY, Lai ECH. Hepatocellular carcinoma: current managment and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 237-257.
- 135) Figuares J, Ibanez L, Ramos E, et al. Selection criteria for liver transplantation in early stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results a multicenter study. *Liver Transpl* 2001; 7: 877-883.

- 136) Yao FY, Ferrell L, Bass nM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403.
- 137) Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg* 2007; 246:502-511.