

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	SAYFA
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	30
KAYNAKLAR.....	42
TEŞEKKÜR.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	51

ÖZET

AMAÇ: Hepatosellüler karsinoma tanısı almış hastaların iğne biyopsi materyallerindeki tümör hücrelerinde, somatostatin reseptör 1 (SSTR1) ve somatostatin reseptör 5 (SSTR5) ekspresyonun antikör kitleri yardımıyla immünohistokimyasal yöntemlerle araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2000-2006 yılları arasını kapsayan Uludağ Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı arşiv taramasında, hepatosellüler karsinoma tanısı almış ve Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan gönderilmiş iğne biyopsi materyalleri belirlendi. Bu kriterlere uygun 41 vaka çalışma kapsamına alındı. Olguların altta yatan hastalıkları, AFP değerleri, aldıkları tedavi ve evreleri Uludağ Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı arşiv taraması yapılarak elde edilen dosyalardan bulundu. Olguların iğne biyopsi materyallerine ait hematoksilen-eozin preparatları yeniden değerlendirildi. SSTR1 ve SSTR5 ekspresyonunu immünohistokimyasal yöntemlerle saptamak üzere, her bir materyalin bloğuna ulaşıldı. SSTR1 ve SSTR5 boyamalarından sonra kesitler ışık mikroskobu altında incelendi. Elde edilen sonuçlar için yapılan istatistiksel karşılaştırmada Fisher'ın kesin ki-kare testi ve Mantel-Haenszel ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi. Kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak (n, %) sunuldu.

BULGULAR: Araştırma kapsamına alınan 41 olgunun 31'inde (%75.6) SSTR1 ekspresyonu ve 21'inde ise (%51.2) SSTR5 ekspresyonu tespit edildi. Olguların 10'unda (%24.4) SSTR1 ve 20'sinde (%48.8) SSTR5 ekspresyonu saptanmadı. Ayrıca SSTR1 ve SSTR5 boyanmalarının altta yatan hastalıklarla (kronik hepatit ve siroz) ve cinsiyetle anlamlı bir ilişkisinin olmadığı gözlemlendi.

SONUÇ: Bu çalışmada, ileri evre hepatosellüler karsinoma tanısı almış hastaların doku örneklerinde, literatürdeki bilgilere de paralel olarak, tümör hücrelerinin yüksek oranda SSTR1 ve SSTR5 ekspresse ettiği gösterildi. Böylece cerrahi şansı olmayan ileri evre hepatosellüler karsinomalı hastalara, SSTR ekspresyonunun pozitif olması halinde, yan etkileri düşük, hastalarda yaşam kalitesini arttıran somatostatin analoglarının tedavi olarak verilebileceği düşünölmüştür.

ANAHTAR KELİMELEER: Hepatosellüler karsinoma, immünohistokimya, SSTR1, SSTR5

SUMMARY

DETERMINE THE EXPRESSION OF SOMATOSTATIN RECEPTOR 1 (SSTR1) AND SOMATOSTATIN RECEPTOR 5 (SSTR5) IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA USING IMMUNOHISTOCHEMISTRY

PURPOSE: To search the expression of somatostatin receptor 1 (SSTR1) and somatostatin receptor 5 (SSTR5) in core biopsies of patients' tumor cells who were diagnosed with hepatocellular carcinoma by immunohistochemistry using subtype specific antibodies.

MATERIALS AND METHODS: An archive search was held in Uludag University Pathology Department to determine the cases who were diagnosed with hepatocellular carcinoma on needle core biopsy and were sent by Gastroenterology Department between 2000 and 2006. We obtained data on 41 patients with hepatocellular carcinoma on core biopsy who were sent by Gastroenterology Department at our institution and included them in our study. The underlying liver disease, AFP levels, the used treatments and tumor stage were obtained from archives of Gastroenterology Department. The hematoxylin-eosin stained sections of the needle core biopsies were evaluated again. The paraffin embedded blocks were used to determine the expression of SSTR1 and SSTR5 using immunohistochemistry. After the staining with SSTR1 and SSTR5, the sections were investigated by light microscopy. Fisher's exact chi-square tests and Mantel-Haenszel chi-square tests were used for findings to compare them statistically. A p-value 0.05 was considered as statistically significant.

FINDINGS: 31 of the cases exhibited expression of SSTR1 (75.6%) and 21 of the cases exhibited expression of SSTR5 (51.2%) which include 41 cases in the investigation. 10 of the tumors did not express SSTR1 (24.4%) and 20 of the tumors did not express SSTR5 (48.8%). Also, no significant correlation

was found between SSTR expression and underlying liver disease (chronic hepatitis and cirrhosis) and no significant correlation was found between SSTR expression and sex.

CONCLUSION: In this study it is found that tumor cells of patients diagnosed with advanced hepatocellular carcinoma, have a high expression percentage of SSTR1 and SSTR5 which are consistent with the literature. So, if there is SSTR expression in patients with advanced hepatocellular carcinoma, it is thought that they can be treated by somatostatin analogues which have low adverse effects and give more quality of life in these patients.

KEY WORDS: Hepatocellular carcinoma, immunohistochemistry, SSTR1, SSTR5

GİRİŞ

Karaciğerin Anatomi ve Histolojisi

Karaciğer, vücudun deriden sonra en büyük organı ve en büyük bezidir. Ağırlığı yaklaşık 1,5 kg' dır (1). Vücut ağırlığının yaklaşık %2' sini oluşturur. Vertikal uzunluğu 10 cm, kalınlığı 12 cm, en uzun transvers uzunluğu ise 15 ile 20 cm arasında değişmektedir (2). Diafragmanın altında, abdominal boşlukta, sağ üst kadranda yerleşmiştir. İki büyük (sağ ve sol), iki küçük (kaudrat ve quadrat) olmak üzere, toplam 4 lobtan oluşmaktadır (3).

Karaciğer, sindirim kanalından emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer kısımları tarafından kullanılmak üzere depolandığı bir organdır. Bu nedenle sindirim sistemi ile kan arasında bir geçiş bölgesi oluşturur. Organa kanın %70-80' i portal venden gelir; geri kalan az bir bölümü hepatik arterle sağlanır. İnce barsaklardan emilen maddelerin çoğu portal ven yoluyla karaciğere ulaşır, sadece kompleks lipitler (şilomikronlar) lenf damarlarıyla taşınır. Karaciğerin dolaşım sistemindeki konumu, metabolitlerin bir araya getirilmesi, dönüştürülmesi, biriktirilmesi ve toksik maddelerin etkisizleştirilmesi ve elenmesi için oldukça uygundur. Bu elenme, karaciğerin lipit sindirimi için önemli bir dış salgılaması olan safrada gerçekleşir. Karaciğerin ayrıca albümin ve diğer taşıyıcı proteinler gibi plazma proteinlerinin üretilmesi gibi çok önemli fonksiyonları da vardır (1).

Karaciğer, **hilumda** kalınlaşan ince bağ dokusu kapsülü (Glisson kapsülü) ile örtülüdür. Hilumda, organa portal ven ve hepatik arter girer, sağ ve sol hepatik kanallar ve lenfatikler çıkar (2).

Karaciğerin temel yapı elemanı hepatositler olup bu hücreler birbiriyle bağlantılı plaklar halinde gruplar şeklinde bulunurlar. Karaciğer lobülünde 3 - 6 portal alan bulunur. Her portal alanda bir venül (portal venin bir dalı); bir arteriyol (hepatik arterin dalı); bir safra kanalı ve lenfatik damarlar bulunur. Karaciğer lobülündeki hepatositler ışınal tarzda dizilim göstermiştir.

Hücreler lobülün periferinden merkezine doğru yönelmişlerdir. Plaklar arasındaki boşlukta **karaciğer sinüzoidleri** adı verilen kapiller damarlar bulunur. Endotel hücreleri, altlarında bulunan hepatositlerden **Disse aralığı** adı verilen bir boşlukla ayrılmıştır. Sinüzoidler, **kupffer** hücreleri adı verilen makrofajları da içerir. Disse aralığında, A vitamininden zengin yağ depolayıcı **ito** hücreleri bulunur (1).

Karaciğer kanı, alışılmışın dışında iki kaynaktan alır. Kanın % 80'i abdominal organlardan gelen oksijenden fakir, besinden zengin kanı taşıyan **portal venden**, %20' si ise oksijenden zengin kanı sağlayan **hepatik arterden** gelir (1).

Hepatosellüler Karsinoma (Karaciğer Hücreli Karsinoma, Hepatoma):

Hepatosellüler karsinoma, Amerika Birleşik Devletleri' nde nadir görülmekle birlikte, Hepatit C' nin yaygınlaşması nedeniyle önümüzdeki 10 yılda artacağı beklenmektedir (4-6). Amerika Birleşik Devletleri' nde yapılan taramalarda, 1996-1998 yılları arasında görülen karaciğer kanser insidansının, 1975 -1995 yılları arasına göre iki kat arttığı bildirilmektedir (7). Gelişmiş ülkelerde karaciğerin en sık primer kanseridir (8). Özellikle Afrika ülkelerinde ve Asya' nın Güney bölgelerinde daha sıktır. Japonya' da yılda 40.000 hasta, tüm dünyada ise bir milyon hasta, hepatosellüler karsinoma nedeniyle kaybedilmektedir (9). Genel olarak, tüm dünyada en sık görülen 5. kanserdir. Kanserlere bağlı ölümlerin ise en sık 3. nedenidir (7).

Vakaların çoğu 50 yaşın üzerindedir (4, 10-12, 13). Fakat genç erişkinlerde ve çocukluk döneminde de görülebilmektedir (4). Hepatosellüler karsinomanın %80' den fazlası siroz zemininde gelişmekte olup, erkeklerde görülme olasılığı çok daha yüksektir (11). Genel olarak erkek-kadın oranı, 4/1' dir (7).

Hepatosellüler karsinoma genellikle karın ağrısı, asit, karaciğerde büyüme şeklinde ortaya çıkar (13). Obstrüktif sarılık, tümörün ortak safra kanallarına invazyonu nedeniyle görülebilmektedir. Hipoglisemi, hiperkolesterolemi, eritrositoz, hiperkalemi, karsinoid sendrom, ektojik koryonik gonadotropin ve prostoglandin üretimi, disfibrinojenemi gibi değişik sistemik bulgular şeklinde de ortaya çıkabilmektedir (4). Hastaların %40' ında ise herhangi bir semptom görülmeyebilir.

Serum AFP düzeyleri, hepatosellüler karsinomalı hastaların çoğunda yükselmektedir (10). AFP değerleri, tümörün genellikle endemik olduğu yerlerde (%75' den fazla) pozitifdir. Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri' nde bu oran, %40 ile %60' a kadar düşmektedir. Serum AFP düzeyinin 500 ng/ml' nin üzerinde olması hepatosellüler karsinoma lehinedir. AFP değerleri, ayrıca malign germ hücreli tümörlerde, nadiren karaciğerin metastatik karsinomalarında, hepatitlerde ve posttravmatik karaciğer rejenerasyonunda da yükselebilmektedir.

Görüntüleme yöntemleri (MR ve CT) son 10 yılda hızla ilerlemektedir. Özellikle, hepatosellüler karsinoma açısından risk taşıyan bölgelerde, bu yöntemler yardımıyla hastalar taranıp erken dönemde tespit edilebilmektedir (9). MR ve CT tümör lokalizasyonunu, tümör yayılımını ve multisentrisiteyi saptamada oldukça yardımcı tetkiklerdir (4).

Hepatosellüler Karsinomada Etyolojik Faktörler:

1. Hepatotropik virüsler: Virüsler (HBV ve HCV), sadece siroz zemininde gelişen hepatosellüler karsinomada değil, sirozdan bağımsız olarak gelişen hepatosellüler karsinomada da en önemli etyolojik faktördür (14). Hepatosellüler karsinomanın gelişme sıklığı ile ilgili olarak Japonya' da yapılan bir çalışmada, 15 yıllık takiplerden sonra Hepatit B' ye bağlı kanser gelişme riski %27 iken, Hepatit C' ye bağlı kanser gelişme riski %75 olarak saptanmıştır (4). Kronik Hepatit C enfeksiyonu, hepatit ya da fibrozis

oluşturmaksızın kansere yol açabilmektedir. Bundan dolayı özellikle Hepatit C virusunun hepatositler üzerinde direkt malign transformasyona neden olduğu düşünülmektedir (15).

2. Siroz: Amerika Birleşik Devletleri'nde hepatosellüler karsinoma gelişen vakaların %60 ile %80'inde siroz bulunmaktadır. Batı ülkelerinde sirozun en sık nedeni alkolik karaciğer hastalığıdır (%60-%70) (13). Hem Batı ülkelerinde hem de Asya'da siroz zemininde kanser gelişme riski yılda %3'tür. Hepatosellüler karsinoma herediter hemokromatozis, sekonder bilier siroz, konjenital safra duktus atrezisi, çocukluk çağıının familyal kolestatik sirozu, alfa-1 antitripsin eksikliği ve tirozinemiye bağlı gelişen siroz ile konjenital hepatik fibrozise bağlı olarak da gelişebilmektedir (4).

Normal karaciğerden gelişen kanserlere göre, siroz zemininde gelişen kanserler, karaciğerin çok daha geniş alanlarında tutulum göstermektedir (4).

3. Karaciğer hücre displazisi: Karaciğer hücresinde iki tip displazi saptanmıştır. **Büyük hücre displazisi**, en sık görülen tiptir. Hücrelerde genişleme, nükleer pleomorfizm, multinükleasyon mevcut olup nükleus-sitoplazma oranı değişmemektedir. Büyük hücre displazisi premalign olarak kabul edilmektedir. Anthony ve arkadaşlarının (16) yaptıkları çalışmada, büyük hücre displazisi ile hepatit B yüzey antijen varlığı arasında belirgin bir ilişkinin olduğu ve bu hastalarda hepatosellüler karsinoma gelişme riskinin çok daha yüksek oranlarda görüldüğünü saptamışlardır. Ancak bu displastik değişiklikler diğer viral hepatitlere ve alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı olarak da gelişebilmektedir. **Küçük hücre displazisi** hepatosit sitoplazmasında küçülme, nükleer boyutta ve nükleus-sitoplazma oranında orta derecede artış ile karakterizedir. Libbrecht ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada, büyük hücre displazisinin küçük hücre displazisine göre daha yüksek oranda siroz ve kanser riski taşıdığı saptanmıştır.

4. Adenomatöz hiperplazi: İki grupta sınıflandırılmaktadır.

Makrorejeneratif nodül (alışılmış adenomatöz hiperplazi), 0.8 cm. ya da daha büyük boyutta olan lezyonlara denmektedir. Boyutları küçük olan lezyonlara göre riskte herhangi bir artma söz konusu değildir. **Borderline nodüllerin (atipik adenomatöz hiperplazi)**, yapılan çalışmalara göre preneoplastik rolleri tartışmalıdır. Bu lezyon kanser odağında ya da kanser odağına yakın alanlarda görülebilmektedir (18).

5. Thorium diokside (thorotrast): Thorotrasta maruz kaldıktan yaklaşık 20 yıl sonra karaciğer kanserinin gelişebildiği bildirilmektedir (4).

6. Androjenik-anabolik steroidler: Uzun dönem androjenik-anabolik steroid kullanımı erkeklerde karaciğer tümörüne neden olabilmektedir. Bu tümörlerin çoğu adenomaları içermektedir (19).

7. Progestasyonel ajanlar: Kadınlarda oral kontraseptif kullanımına bağlı olarak nadiren de olsa adenomayla birlikte ya da tek başına hepatosellüler karsinoma gelişebilmektedir (20).

8. alfa-1 Antitripsin eksikliği: Konjenital bir bozukluk olan alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı gelişen siroz nadiren hepatosellüler karsinomayla sonuçlanabilmektedir. Bu metabolik hastalığın ayrıca kolanjiyosellüler karsinomaya da neden olduğu bildirilmektedir (4).

9. Tirozinemi: Tirozinemi yüksek oranda hepatosellüler karsinoma ile sonuçlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 43 hastanın % 37' sinde kanser geliştiği saptanmıştır (21).

10. Ataksi-telenjektazi: Ataksi-telenjektazi, immün yetmezlikle sonuçlanan konjenital bir hastalıktır. Ataksi-telenjektazili hastaların birkaçında hepatosellüler karsinoma geliştiği bildirilmektedir (4).

11. Aflatoksin: Aflatoksin, 'Aspergillus flavus' adı verilen mantarların metabolik ürünleridir. Hepatosellüler karsinoma insidansının artmasıyla yakın ilişkisi bulunmaktadır. Bu maddeler, kontamine yiyeceklerle insanlara bulaşmaktadır. Ancak kontaminasyonun azalmasıyla birlikte aflatoksine bağlı hepatosellüler karsinoma sayısında belirgin bir azalmanın olduğu bildirilmektedir (22, 23)

13. Şistozomiazis: Şistozomiazisin hepatosellüler karsinoma riskini arttırdığına dair kanıt yoktur (4).

Makroskopik Özellikler:

Hepatosellüler karsinomalar makroskopik olarak soliter, multinodüler, diffüz ya da masif formlarda görülmektedir. Multinodüler tipte olanlar genellikle siroz zemininde gelişmektedir. Bazıların çevresinde keskin sınırlı kapsül izlenebilmektedir. Tümör boyutları hastadan hastaya göre değişkenlik göstermektedir. İlerlemiş vakalarda makroskopik olarak portal ven trombozu görülebilir (4, 10).

Mikroskopik Özellikler:

Hepatosellüler karsinoma mikroskopik olarak en sık trabeküler, solid ya da tübüler tarzda büyüme paternleri göstermektedir. Tümör hücreleri morfolojik olarak poligonal şekilli, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü ve granüler sitoplazmaya sahiptir. İyi diferansiye tümörlerde tümör hücreleri normal hepatositlere benzerlik göstermektedir (10). Az diferansiye tümörlerde hücrelerde belirgin pleomorfizm, bizar dev hücre formasyonları, atipik mitotik figür yapıları, nükleol belirginlikleri, bazofilik boyanan dar sitoplazmaların varlığı dikkat çekici bulgulardır (4, 10).

Sinüzoidal damarların tümör hücrelerini sarması, hepatosellüler

karsinomanın önemli özelliklerindendir. Retikülin boyasıyla daha belirgin olarak seçilen kalın trabekül yapılarının varlığı, tanı koydurucu bulgulardandır. Bu kanserlerde, portal trakt tutulumu sık olup stroma çoğunlukla dar olarak izlenmektedir (4).

Hepatosellüler karsinomada tümör hücreleri genellikle psödoinklüzyon yapıları içermektedir. Sitoplazmada hiyalen globüllerin yanı sıra bazen mallory cisimcikleri de görülebilmektedir. Sitoplazmada safranin varlığı bu tümör hücrelerinin önemli tanısal özelliğidir (4).

Papiller benzeri formasyon yapıları oluşturan psödoglandüler veya asiner yapıların varlığı safra kanalı karsinomaları ile ciddi karışıklıklara neden olabilmektedir. Nöroendokrin diferansiyasyon nadiren görülmekle birlikte varlığı önemli tanı koydurucu özelliğidir (4, 10-12).

Hepatosellüler Karsinomanın Diğer Mikroskopik Varyantları:

Berrak hücreli tip; hepatosellüler karsinomanın %9' unu oluşturmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla çok daha fazla görülmektedir. Sirozla belirgin korelasyon dikkati çekmektedir. Sitoplazmalarının berrak görünümü yağ ya da glikojen birikimine bağlanmaktadır. Bu görünümü nedeniyle, böbrek hücreli karsinoma ve adrenokortikal karsinoma ile karışabilmektedir. Ayırıcı tanı immünohistokimyasal (Hep-Par-1) ve FISH yöntemleri ile yapılmaktadır.

Sklerozan tip hepatosellüler karsinoma, özellikle tedavi sonrasında ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada bu tümörde PTH benzeri protein sekresyonu olduğu bildirilmektedir.

Küçük hücreli hepatosellüler karsinoma küçük hücrelerin yuvalar yapmasıyla karakterizedir. Bu tipte, tümör hücreleri düşük molekül ağırlıklı keratin ve AFP ile pozitif boyanmaktadır.

Lenfoepitelyoma benzeri karsinoma, EBV ile ilişkili nazofarengeal bölge yerleşimli karsinomalarla benzerlik göstermektedir. Bu tip hepatosellüler karsinomada stroma lenfoid hücreden oldukça zengindir.

Sarkomatoid (iğsi) hücreli hepatosellüler karsinomada, tümör hücreleri mezenkimal karakterde olup iğsi uzantılı şekilli ya da multinükleer hücreler şeklinde izlenmektedir. Tümöral dokuda ayrıca osteoklast benzeri dev hücreler, kemik ve kıkırdak dokusu ile çizgili kas dokusu görülebilmektedir. Diğer organ tümörlerinde olduğu gibi karaciğer tümörlerinde de karsinoma ve sarkoma alanları belirgin olarak ayırt edilebiliyorsa **karsinosarkoma** terimi kullanılabilmektedir.

Fibrolamellar karsinoma (onkositik karaciğer kanseri); diğer hepatosellüler karsinoma varyantlarına göre oldukça farklı morfolojik özellikler içermektedir. Sirozla hiçbir ilişkisinin olmaması, özellikle genç yaşlarda görülmesi ve prognozunun iyi olması, fibrolamellar karsinomanın dikkat çekici özellikleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 35 yaş altı gençlerde görülen hepatosellüler karsinomanın yaklaşık yarısını fibrolamellar karsinoma oluşturmaktadır. Fibrotik lamellar yapılar çevresinde neoplastik hücrelerin dizilimi, fibrolamellar karsinomanın en karakteristik mikroskopik özelliğidir. Tümör hücreleri poligonal şekilli ve koyu eozinofilik sitoplazmalıdır. Bu vakaların yarısından fazlası, rezektabl olup %50 oranında kür bildirilmektedir (4, 10-12).

İmmünohistokimyasal Özellikler:

Hep-Par-1: Yeni bir markerdir. Hücrelerin sitoplazmalarını boyar. Spesifik ve sensitif bir antikordur.

TTF-1: Hem tiroid hem de akciğere ait epitel hücrelerinin nükleuslarında bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, bu antikorun karaciğer kanser hücreleri tarafından da ekspresse edildiği bildirilmektedir.

AFP: AFP, hepatosellüler karsinoma için spesifik bir marker olup sensitivitesi düşüktür. Vakaların sadece dörtte birinde pozitif boyanma görülmektedir.

CEA: CEA, hepatosellüler karsinomada genellikle negatif boyanma gösterir. Bazen fokal odaklar şeklinde pozitif boyanma görülmektedir. Bu marker, özellikle safra kesesi karsinomaları ve metastatik karsinomaların ayırıcı tanısında oldukça yararlıdır.

Sitokeratin: Hepatosellüler karsinoma düşük molekül ağırlıklı sitokeratinle (CK8 ve CK18) pozitif boyanmaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile boyanma göstermezler. CK7 ve CK20 ile fokal ya da zayıf boyanma izlenmektedir.

Östrojen ve Androjen: Yapılan bazı çalışmalarda karaciğer kanser hücrelerinde hem östrojen hem de androjen reseptörlerinin bulunduğu bildirilmektedir (4, 24).

Somatostatin: Blaker ve arkadaşları, 56 hepatosellüler karsinomalı olguda immünohistokimyasal yöntemlerle somatostatin reseptör subtiplerinin farklı oranlarda ekspresse edildiğini saptamışlardır (25).

Karaciğer kanser hücrelerinde ayrıca EMA, alfa-1 antitripsin, fibrinojen, IgG, transferrin reseptör, ferritin, insülin benzeri büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, faktör XIIIa, C-reaktif protein, Mallory cisim antijeni, aromataz, CD15 gibi moleküller de saptanmıştır (4).

Genetik Özellikler:

p53 gen mutasyonları, özellikle Hepatit B enfeksiyonlarının sık olduğu ve aflatoksine yoğun olarak maruz kalan bölgelerde ortaya çıkmaktadır (26). Az sayıda karaciğer kanserinde **Bcl-2** protein varlığı bildirilmektedir. Vakaların yarısında **anaploidi** mevcut olup anaploidi varlığının tümörün mikroskopik grade' i ile korele olduğu belirtilmektedir (27).

Biyopsi ve Sitoloji:

Hepatosellüler karsinoma tanısı ince iğne aspirasyonu, tru-cut biyopsi ya da her ikisi ile birlikte konabilmektedir. İyi diferansiye tümörler, tanısı en zor olan tümörlerden biri olarak bilinmektedir. İnce iğne aspirasyon materyalinde en kullanışlı tanı kriteri tümör hücrelerinin normal karaciğer hücrelerine benzerliği, nükleol belirginliği, tümörün trabeküler tarzda büyüme paterni göstermesi ve tümör stromasının sinüzoidal yapıda olmasıdır (28).

Karaciğer kanserini sirozdan ayıran özellikler, safra kanalı epitel hücreleri ve kronik enflamatuvar hücrelerinin yokluğu, nükleus-sitoplazma oranında artışın olması, trabeküler patern varlığı ve hepatosit nükleuslarında atipinin varlığıdır. Hepatosellüler karsinomayı metastatik karsinomadan ayıran özellikler ise nükleusları santralde yerleşmiş, poligonal şekilli hücreler, hücrelerin sinüzoidal stroma ile ayrılması, psödoinklüzyon yapıları içeren nükleuslar, eozinofilik boyanma gösteren sitoplazmik globül yapıları ve safra sekresyonunun olmasıdır (28).

Trakt boyunca implantasyonun gelişmesi ve abdominal kanama, ince iğne aspirasyonunun nadir görülen komplikasyonlarını oluşturmaktadır (29).

Hepatosellüler Karsinoma Yayılımı ve Metastazı:

Hepatosellüler karsinoma portal ven yoluyla öncelikle karaciğerin kendi içinde, daha sonra akciğerlere ve pulmoner arterlere hızlıca yayılabilmektedir. Hepatosellüler karsinoma ayrıca hepatik ven aracılığıyla, vena cava inferior ve sağ atriuma kadar ulaşabilmektedir. Tümörün diafragmaya lokal invazyonu ve bölgesel lenf nodlarına metastazı sıklıkla görülmektedir. Nadir durumlarda tümör, kemik ve adrenal bezlere kadar yayılım gösterebilmektedir. Hematojen yolla yayılım, nodüler tip hepatosellüler karsinomada nadir olup masif ve diffüz tipte daha sık görülmektedir (4).

Hepatosellüler Karsinomada Tedavi ve Prognoz:

Tedavi edilmemiş hepatosellüler karsinomalı olgularda ortalama sağ kalım oranı yaklaşık 4 aydır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 yıllık sağ kalım oranı %3 olarak bildirilmektedir. Hastalar en sık hepatik yetmezlik ve gastrointestinal kanamaya bağlı olarak kaybedilmektedir. Spontan rüptür veya karaciğer hücrelerinde lokalize submasif nekroz, bazı hastaların terminal dönemlerinde görülebilmektedir. Çok nadir durumlarda karaciğer kanserinin gerilediği bildirilmektedir (4). Llovet ve arkadaşları (30), hepatosellüler karsinomalı hastaları erken, intermediate, ilerlemiş ve terminal dönem olmak üzere 4 grupta toplamaktadır. Erken dönem hastalarda, 5 yıllık sağ kalım oranı %50' nin üzerinde, intermediate - ilerlemiş dönem hastalarda 3 yıllık sağ kalım oranı %20-%50 arasında, terminal dönem hastalarda ise 6 ay olarak belirtilmektedir.

Hepatosellüler karsinomalı hastalarda tedavi seçenekleri oldukça kısıtlı olup tedavi protokolü belli bir standarda oturtulamamıştır (19). Kitlesi küçük olan hastalarda rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu ve lokal ablasyon gibi tedavi seçenekleri küratif olabilmektedir (30-32). Ancak tanı konduğunda hastaların çoğu ileri evrededir (7). Japonya' da yapılan birkaç

Çalışmada, hepatosellüler karsinomanın erken dönemde tanınması ve eksize edilmesi halinde hastaların k r şansının olduğunu bildirmektedir. Japon karaciğer kanseri çalışma grubunun yaptığı bir araştırmada, 297 hastadan 25' ine hepatektomi uygulanmış. 25 hastada sağ kalım süresi 5 yıldan daha uzun, bir hastada ise sağ kalım süresi 17 yıl olarak saptanmıştır (9). Diğer merkezlerde yapılan çalışmalarda, 5 yıllık sağ kalım oranının %25 ile %65 arasında olduğu görülmüştür. Bismuth ve arkadaşları (4, 33), çok sayıda karaciğer kanserli olguya transplantasyon uygulamış. Transplantasyondan en çok küçük ve soliter tümörlerin fayda gördüğü belirtilmiştir.

Nüks etmiş hepatosellüler karsinomada ya da cerrahi şansı olmayan hastalarda sistemik ya da arteriyel kemoterapi, palyatif tedavi amacıyla kullanılabilir. Özellikle küçük lezyonlarda, tümör nekrozunu sağlamak amacıyla transkateter hepatik arter embolizasyonu uygulanabilir (4, 7, 9).

Masuzaki ve arkadaşları (34), 1989 ve 2003 yıllarını kapsayan ilerlemiş hepatosellüler karsinomalı toplam 212 hastayı üç gruba ayırarak 42 hastaya hepatik arteriyel kemoterapi infüzyonu, 69 hastaya transkateter arteriyel lipiodol infüzyonu, 69 hastaya transkateter kemoterapi embolizasyonu uygulamıştır. Her üç grup karşılaştırıldığında hepatik arteriyel kemoterapi infüzyonu gören 54 hastada, sağ kalım s resinin diğer gruplara göre biraz daha uzun olduğu saptanmıştır.

Kemoterapötik ajanlardan adriamisin, sitoksan, 5-FU' li protokoller denenmektedir. Ancak, karaciğer fonksiyonları korunmuş hastaların sınırlı sayıda olması ve bu ajanların belirgin toksik etkileri nedeniyle hastalar kemoterapiden çok fazla fayda görememektedir (35).

Perrone ve arkadaşları (19,20), karaciğer dokusunun östrojen reseptörü içermesine dayanarak, ilerlemiş hepatosellüler karsinomalı 477 hastaya antiöstrojenik etkili tamoksifen tedavisi uygulamışlar ve sağ kalım

oranını araştırmışlardır. Çalışma sonunda tedavi alan ve almayan hasta gruplarında ortalama sağ kalım süresi, sırasıyla 15 ve 16 ay ($p=0.54$) olarak tespit edilmiştir.

Kouroumalis ve arkadaşları (36), 58 hepatosellüler karsinomalı hastada somatostatin reseptör varlığını saptamışlar ve bu hastalara, bir somatostatin analogu olan oktreotid tedavisi vermişlerdir. Çalışmanın sonunda, oktreotidin bu hastaların sağ kalım sürelerini olumlu yönde etkilediklerini görmüşlerdir (35). Bu ve benzer çalışmalardan elde edilen verilere göre somatostatin analoglarının, ilerlemiş hepatosellüler karsinomalı hastalarda değerli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

Hepatosellüler Karsinomada Prognozu Etkileyen Faktörler:

- 1. Evre:** Hepatosellüler karsinomada en önemli prognostik faktör evredir. Hepatosellüler karsinomada evrenin belirlenmesindeki temel amaç, hastalığın prognozunu ortaya koymak ve etkili olan tedaviyi uygulamaktır. Hepatosellüler karsinomanın evrelendirilmesinde çeşitli sınıflandırmalar kullanılmaktadır. İlk sınıflandırma, 1985 yılında Okuda ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Okuda ve arkadaşları (37) 8 yılı kapsayan toplam 850 hastayı çalışma kapsamına almıştır. Hastalar tümör boyutu, serum bilirubin değerleri, serum albümin değerleri ve asit varlığı/yokluğu araştırılarak, 3 evrede gruplandırılmıştır (**Okuda sınıflaması, tablo 1**). Ortalama sağ kalım süresi evre 1 hastalarda 11.5 ay, evre 2 hastalarda 3 ay ve evre 3 hastalarda ise 0.9 ay olarak saptanmıştır. Cerrahi rezeksiyon şansına sahip evre 1 hastalarda sağ kalım süresi 25.6 aya kadar ulaştığı bildirilmiştir. **Barselona klinik karaciğer kanser grubu (BCLC)**, karaciğer fonksiyonları, portal hipertansiyonun varlığı/yokluğu, bilirubin düzeyi, tümöre bağlı gelişen semptomlar, tümör morfolojisi, uzak metastazların varlığı/yokluğu veya vasküler

invazyonun varlığı/yokluğunu araştıran diğer bir sınıflandırma oluşturmuştur (37).

TABLO 1 Hepatosellüler Karsinomada Okuda Sınıflaması		
	Negatif	Pozitif
Tümör Boyutu	Karaciğerin <% 50 'si	Karaciğerin > %50'si
Asit	Yok	Mevcut
Serum Albümin	> 3 gr / dlt	< 3 gr / dlt
Bilürubin	< 3 mg / dlt	> 3 mg / dlt
Okuda I : Pozitif faktör yok; Okuda II : 1 veya 2 pozitif faktör mevcut ; Okuda III : 3 veya 4 pozitif faktör mevcut		

2. Boyut: Hepatosellüler karsinomada boyut diğer bir önemli prognostik faktördür. Okuda ve BCLC sınıflandırmaları dışında hepatosellüler karsinomada ayrıca TNM sınıflaması da kullanılmaktadır. Bu sınıflamada tümörün boyutu, nodül sayısı, vasküler invazyonun varlığı/yokluğu ve karaciğerde bilobar tutulumun varlığı/yokluğu araştırılmaktadır (**TNM sınıflaması, tablo 2**)

TABLO 2 Hepatosellüler Karsinomada TNM Sınıflaması	
Sınıflama	Açıklama
T1	Soliter tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm, vasküler invazyon yok.
T2	Soliter tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm, vasküler invazyon mevcut; ya da multipl tümör bir loba sınırlı, hiçbirisi > 2 cm ' den büyük değil, vasküler invazyon yok.
T3	Soliter tümörün en büyük çapı > 2 cm, vasküler invazyon mevcut; ya da multipl tümör bir loba sınırlı, hiçbirisi > 2 cm' den büyük değil, vasküler invazyon mevcut.
T4	Multipl tümörler birden fazla lobta mevcut; ya da tümör / tümörler büyük portal venin dallarına veya bir / birden fazla suprahepatik vene invaze. Soliter tümörün en büyük çapı > 2 cm, vasküler invazyon mevcut.
TNM Sınıflamasının Evrelendirilmesi	
I	T1 / NO / MO
II	T2 / NO / MO
IIIA	T3 / NO / MO
IIIB	T1 / N1 / MO
	T2 / N1/ MO
	T3 / N1/ MO
IVA	T4 / herhangi bir N / MO
IVB	Herhangi bir T / herhangi bir N / M1
T = tümör; N = lenf nodu; M = metastaz ; NO = bölgesel lenf nodu tutulumu yok; N1= bölgesel lenf nodu tutulumu mevcut; MO = uzak metastaz yok; M1 = uzak metastaz mevcut.	

3. Kapsül varlığı: Kapsül içeren hepatosellüler karsinoma, kapsülü olmayanlara göre daha az agresif seyretmektedirler (38).

4. Tümör sayısı: Multipl tümörlere göre, soliter tümörlerin prognozlarının daha iyi olduğu görülmektedir (37).

5. **Portal ven tutulumu:** Hepatosellüler karsinomada portal ven tutulumu prognozu olumsuz yönde etkileyen önemli bir özelliktir (37).
6. **Mikroskobik tip:** Fibrolamellar karsinoma diğer hepatosellüler karsinoma tiplerine göre daha iyi prognoza sahiptir (39).
7. **Mikroskobik özellikler:** Hepatosellüler karsinomada vasküler invazyon, yüksek nükleer grade ve mitotik aktivitenin varlığı, sağ kalımı olumsuz yönde etkileyen özelliklerdir (40).
8. **Siroz varlığı:** Karaciğer fonksiyonlarının hemen hemen tamamı siroz zemininde gelişen hepatosellüler karsinoma hastalarında yetersizdir. Bu nedenle siroz varlığı, prognozu en kötü etkileyen faktörlerden biridir (37).
9. **Serum AFP değerleri:** Hepatosellüler karsinomada kullanılan diğer bir sınıflama 'Fransız sınıflamasıdır'. Karnofsky indeksi, serum bilirubin değerleri, **AFP** ve alkalen fosfataz değerleri ile ultrasonda portal trombozun varlığı/yokluğu, bu sınıflamanın prognostik faktörlerini oluşturmaktadır (**Fransız sınıflaması, tablo 3**). Ve AFP değerlerinin yüksek olması bu sınıflamada da belirtildiği gibi, hepatosellüler karsinomada prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (37).

TABLO 3		Hepatosellüler Karsinomada Fransız Sınıflandırması			
		0	1	2	3
Karnofsky İndeks (%)		≥ 80			< 80
Bilürubin (Mmol / ml)		< 50			≤ 50
Alkalen fosfataz (MNL)		< 2		≥ 2	
Alfa-1 alfafetoprotein (mikrogram / ml)		< 35		≥ 35	
Portal obstrüksiyon (US)		Hayır	Evet		
Karnofsky indeks > % 80 ; MNL : Maksimum normal limit; US : Ultrason; Grup A (düşük derecede riskli) : 0 puan ;Grup B (orta derecede riskli) : 1-5 puan; Grup C (yüksek derecede riskli) : ≥ 6 puan.					

10. Viral antijenemi: HBV enfeksiyonu bulunan hepatosellüler karsinomalı hastalar ile enfeksiyonu olmayan hastaların prognozları arasında farklılık saptanmamıştır (41).

11. Progestasyonel hormon kullanımı: Yapılan çalışmalara göre, oral kontraseptif kullanımına bağlı gelişen tümörlerin prognozlarının daha iyi olduğu bildirilmektedir (4).

12. Yaş ve cinsiyet: Yapılan birçok çalışmada yaş ve cinsiyet ile prognoz arasında bir korelasyonun olmadığı saptanmıştır. Ancak son dönemlere ait yayınlarda, kadınlarda görülen karaciğer kanserlerinin prognozlarının daha iyi olduğu ve bu tümörlerin sıklıkla kapsül içerdikleri tespit edilmiştir (42).

13. c-myc amplifikasyonu: c-myc amplifikasyon varlığının hepatosellüler karsinomada kötü prognostik faktörler arasında olduğu bildirilmektedir (43).

14. P-glikoprotein: Liu ve arkadaşları (44), hepatosellüler karsinomanın kemoterapiye olan cevabının, P-glikoprotein ekspresyonu varlığında daha kötü olduğunu bildirmektedir.

Somatostatin Fizyolojisi:

1968 yılında, Krulich ve arkadaşları, sıçanların hipotalamusunda büyüme hormonunu inhibe eden molekül varlığından bahsetmişler, fakat yapısal özellikleri ve etki mekanizması hakkında bilgi sunamamışlardır. 1973 yılında Brazeu ve arkadaşları, 14 aminoasitten oluşan somatostatin formunu keşfetmişlerdir (SST14). Bunu, somatostatinin 28 aminoasit içeren formu takip etmiştir (SST28) (45, 46). 1984 yılında, somatostatin geni bulunarak analogları üretilmeye başlamıştır. Günümüzde somatostatinin tüm organizma üzerine olan etkileri gösterilmiştir. 117 aminoasitten oluşan prosomatostatinin, C terminalindeki iki farklı bölgenin endoproteolizisi sonucunda, aktif olan SST14 ve SST28 formları oluşmaktadır. Vücudun farklı bölgelerinden, farklı somatostatin tipleri sentezlenmektedir. Santral sinir sisteminde esas olarak SST28 salgılanırken, SST14'ün neredeyse tamamı gastrointestinal sistemden salgılanmaktadır. Somatostatin başlıca beyin, akciğer, mide, ince barsak, böbrek, karaciğer, pankreas, kalp, adrenal gland, plasenta ve iskelet kasında bulunmaktadır (47).

Somatostatin, GH, TSH, ACTH, Prolaktin, tiroid hormonlarının yanı sıra gastrointestinal sistemden salgılanan gastrin, sekretin, motilin, VIP, kolesistokinin, nörotensin gibi polipeptidlerin, pankreastan salınan insülin ve glukagonun salınımını inhibe eder. Somatostatin, gastrik asit sekresyonunu, gastrik ve jejunal her türlü sıvı salınımını, gastrik boşalmayı ve karaciğer kan akımını, safra kesesi kontraksiyonunu, intestinal ve kolonik boşalmayı, aktive olmuş immün sistem fonksiyonlarını baskılamaktadır (45, 48, 49). Somatostatin, direkt ve indirekt yollarla antiproliferatif ve antianjiyogenik etkiler göstererek, tümör gelişimini inhibe etmektedir (50-52). Bu etkilerin, büyüme hormonu, insülin ve gastrointestinal hormonların baskılanmasına bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (25, 36, 48, 53).

Somatostatin Reseptörleri:

Somatostatin reseptörleri (SSTR), etkilerini, 5 farklı alt gurubu üzerinden göstermektedir (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Beş tip reseptör de bu etkilerini G proteini aracılığıyla yapmaktadır (45-48, 54, 55).

Beyin, hipofiz, retina, pankreas, mide, jejunum, kolon, akciğer, böbrek, karaciğer, timus, dalak, over, testis, kemik iliği, lenf nodları ve lenfositler, SSTR için mRNA sentezlemektedir (47, 56).

Somatostatin ve Analoglarının Antineoplastik Etki Mekanizmaları:

Somatostatin ve analoglarının, çeşitli tümörler üzerindeki antineoplastik etkileri uzun zamandır araştırılan bir konu olmuştur. Özellikle son yıllarda, somatostatinin apoptoz indükleyici ve antiproliferatif etkilerinin çeşitli çalışmalarla ortaya konması bazı kanserlerin tedavisinde yeni bir seçenek olmuştur (57).

Somatostatinin beş alt grubu (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5), etkilerini G proteini üzerinden adenilat siklaz aktivasyonunu azaltarak oluşturmaktadır. SSTR1 ve SSTR2, aynı zamanda tirozin fosfatazi aktive etmektedir. Bu özellik, somatostatinin bazı hücrelerdeki antimitotik etkileriyle ilişkilidir. SSTR5 ayrıca hücre proliferasyonunu baskılamaktadır. Bu etkinin ise hücre içindeki kalsiyum mobilizasyonuna sekonder olarak oluştuğu düşünülmektedir.

Somatostatin analogları, hayvanlarda bazı tümörlerin büyümesini baskılamaktadır. Bu etki büyüme hormonu, insülin ve gastrointestinal hormonların inhibisyonuna bağlı olarak oluşmaktadır. Somatostatin analogları, direkt ya da indirekt (büyüme hormonu üzerinden) yollarla ‘

insülin-benzeri büyüme faktörü I ' üretimini; direkt yollarla anjiogenezi ya da direkt tümör hücreleri üzerinden proliferasyonu baskılayarak tümör büyümesini engellemektedir (48).

Neoplazmlarda Somatostatin Reseptörlerinin Dağılımı:

Feokromasitoma, medüller tiroid kanserleri, renal hücreli karsinom, menengioma, glioma, prolaktinoma, TSH ve ACTH sekrete eden hipofiz tümörleri, insülinoma, glukagonoma, gastrinoma, kolorektal kanserler, timus tümörlerinin SSTR ile ilişkilerine dair çalışmalar mevcuttur. SSTR' lerin farklı alt gurupları, bazı kanser türlerinde tümör apoptozunu indükleyerek neoplazm gelişimini engellemektedir (25, 36, 45, 48, 54 58-61). Örneğin, SSTR2 ve SSTR3 kolorektal kanserlerin gelişimini inhibe etmektedir (49). De Sa ve arkadaşlarının (62) yapmış olduğu çalışmada ise insülinomalarda SSTR5 ekspresyonu ile tümör kütlesi arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Lambert ve arkadaşlarının çalışmasında (63), SSTR1 ve SSTR5 ekspresyonunun tümör gelişimini engellediği gösterilmiştir. Schaer ve arkadaşları (62), in situ hibridizasyon tekniği ile gastroentero-pankreatik tümörlerde, başta SSTR2 olmak üzere SSTR1, SSTR3 ve SSTR5 ekspresyonunu saptamışlardır. Reubi ve arkadaşları (64), otoradyografi yöntemi (Octreoscan) ile hepatosellüler karsinoma, menengioma, medullablastoma, meme kanseri, lenfoma, paraganglioma, küçük hücreli akciğer kanseri ve böbrek hücreli karsinomaların en çok SSTR2 ekspresse ettiğini tespit etmişlerdir.

Somatostatin Analoglarının Farmakolojik Kullanım Alanları:

1. Akromegali
2. Gastroentero-pankreatik endokrin tümörler
3. Karsinoid tümörler
4. Hipofiz adenomları
5. Vipoma, glukagonoma, gastrinoma, insülinoma

6. Başka nedenlere bağlı gelişen şiddetli diyareler
7. Özofagial varislere bağlı gelişen kanamalar
8. Pankreatik fistül ve psödokist
9. Somatostatin reseptörü içeren tümörler (48).

Somatostatin Analogları:

Üç dakikanın altındaki kısa yarılanma ömrü nedeniyle, doğal somatostatinin klinik uygulamadaki kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle terapötik kullanımı için daha uzun yarılanma ömrü olan oktreotid, sandostatin LAR ve lanreotid gibi sentetik somatostatin analogları geliştirilmiştir (25, 36, 48, 63, 65). SSTR2 için yüksek afinitesi, SSTR3 ve SSTR5 için sırasıyla zayıf ve orta derecede afinitesi olan oktreotid, 90-120 dakikalık bir yarılanma ömrüne sahiptir (53, 54, 65). SSTR2 ve SSTR5' e bağlanan lanreotidin uzatılmış salınımlı preparatları bulunmaktadır (65). Susini ve arkadaşları (53), somatostatinin direkt antineoplastik etkisini, tümör hücrelerinden ekspresse edilen somatostatin reseptörleri üzerinden gösterdiklerini saptamışlardır (53).

Somatostatin analoglarının en sık görülen yan etkileri, diyare, karın ağrısı ve baş ağrısıdır (48, 63, 65). Uzun süre kullanımlarında, hastaların %20-%30' da safra taşı gelişebilmektedir (48). Sonuç olarak yapılan çalışmalarda, somatostatin analoglarının hastalar tarafından iyi tolere edilebilen tedaviler olduğu gösterilmektedir (25, 36, 48, 63, 65). Özellikle cerrahi şansı olmayan ilerlemiş hepatosellüler karsinomlu hastalarda, tedavi seçenekleri oldukça kısıtlı olup bu konuda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Hepatosellüler karsinomada, tümör hücrelerinde gerek immünohistokimyasal yöntemlerle gerekse PCR ve oktreoscan yöntemleriyle başta SSTR2 olmak üzere SSTR5, SSTR3 ve SSTR1 ekspresyonu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, somatostatinin antianjiyogenik ve antiproliferatif etkilere sahip olduğu ve sentetik analogların hayvanlarda tümör büyümesini geciktirdiği tespit edilmiştir. Özellikle oktreotid ve lanreotid gibi analogların SSTR2 ve SSTR5' e affinitelerinin daha yüksek olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak

insan karaciğer dokusunda, somatostatin reseptör varlığı ve subtiplerinin dağılımı hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda hepatosellüler karsinoma tanısı almış 41 olgu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan olgularda, tümör hücrelerinde SSTR1 ve SSTR5 reseptörlerinin varlığı antikor kitleri yardımıyla immünohistokimyasal olarak boyanıp araştırılmıştır. Çalışmanın amacı, cerrahi şansı olmayan ilerlemiş hepatosellüler karsinomalı hastaların kaçının SSTR1 ve SSTR5 ekspresse ettiğini gösterip, tedavi şansı oldukça düşük olan bu hasta grubuna hormonoterapi şansı kazandırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2000-2006 yılları arasını kapsayan Uludağ Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı arşiv taramasında, hepatosellüler karsinoma tanısı almış ve Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan gönderilmiş karaciğer iğne biyopsi materyalleri belirlendi. Olguların, altta yatan hastalıkları, AFP değerleri ve aldıkları tedavi ile hangi evrede oldukları Uludağ Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı arşiv taraması yapılarak elde edilen dosyalardan bulundu. Bu kriterlere uygun 41 olgu çalışma kapsamına alındı.

Olguların iğne biyopsi materyallerine ait Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatları ile AFP, CEA, CK20 gibi, immünohistokimyasal yöntemlerle boyanmış preparatları yeniden değerlendirildi. Herbir materyalin bloğuna ulaşıldı. Bloklar, SSTR1 ve SSTR5 çalışılmak üzere araştırma laboratuvarımıza gönderildi.

41 olguya ait her bir bloktan kesitler alınarak, bu kesitler 50-55 derecelik etüvde bir gece bekletildi. Etüvden çıkarılan sepet 20 dakika ksilende deparafinize edildi. Ksilenden çıkan sepet, absölü alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde ise 5 dakika bekletildikten sonra 5 dakika suda yıkandı ve 10 dakika distile suda bekletildi. %10 'luk citrat buffer içindeki dokular mikrodalga fırında 800 watta 5 dakika, 400 watta ise 15 dakika kaynatıldı. Mikrodalgadan çıkan dokular 20 dakika soğumaya bırakıldı. Soğutma işleminden sonra her bir dokunun etrafı pap pen kalem ile çizildi ve %3' lük H₂O₂ içersinde 15 dakika bekletildi. Distile su ile yıkanan dokular, PBS (Fosfat buffer salin) buffer içine alındı. Bufferin içersinde, her biri 10 dakika bekletildi. Preparatlar mapeye dizildi. Herbir dokunun üzerine protein blokaj damlatıldıktan sonra, preparatlar 5-10 dakika arasında bekletildi. Her bir materyal için hazırlanan ikişer tane silkalen lam üzerindeki dokuya SSTR1 ve SSTR5 antikoru damlatıldı ve inkübasyon süreleri bitinceye kadar bekletildi (SSTR1 için citratta 60 dakika, SSTR5 için ise citratta 30 dakika süreyle).

İnkübasyon süresi bitiminde lamalar akarsuda yıkandı, distile su ile çalkalandı ve ardından PBS buffera alınarak burada 10 dakika tutuldu.

Preparatlar tekrar mapeye dizildi ve dokuların üzerine biotin damlatılarak 15 dakika bekletildi. Lamalar şaleye alındıktan sonra akarsuda yıkandı, distile suda tutuldu ve PBS buffera alınarak 10 dakika bekletildi. Lamalar tekrar mapeye dizildi. Ve üzerlerine streptoavidin damlatıldı. Bu şekilde 15 dakika bekletildi. Lamalar şaleye alındı, akarsuda yıkandı ve distile suda çalkalanarak yine PBS bufferda 10 dakika tutuldu. Daha sonra ise en son aşama olan kromojen safhasına geçildi. Lamalar mapeye dizildi ve dokuların üzerine hazırlanan DAB kromojen solüsyonu damlatıldı. Boyanması için 5-10 dakika kadar beklendi. Lamalar akarsuya alınarak yıkandı, hematoksilende bir dakika boyandı, tekrar akarsuda yıkandı, amonyaklı suda 10 saniye bekletildi. Lamalar akarsuda yeniden yıkandı ve alkol serilerinden geçirildi (%96' lık, absolü). Preparatlar kurumaya bırakıldı. Kuruyan preparatlar ksilen dolu şalelere alındı ve kapatma işlemi yapıldı.

Boyanmış preparatlar değerlendirildiğinde, tümör hücrelerinin SSTR1 ile özellikle sitoplazmasında, SSTR5 ile de özellikle plazma membranında boyanma olduğu gözlemlendi.

SSTR1 için pankreas, SSTR5 için ise pituitör bez, kontrol gurubu olarak kullanıldı.

İstatistiksel Analiz:

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından SPSS for Windows Ver. 11.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak (n, %) sunuldu. İstatistiksel karşılaştırmada Fisher' in Kesin ki-kare testi ve Mantel-Haenszel ki-kare test kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına toplam 41 olgu alınmıştır. Vakaların demografik özellikleri tablo 1’ de gösterilmiştir.

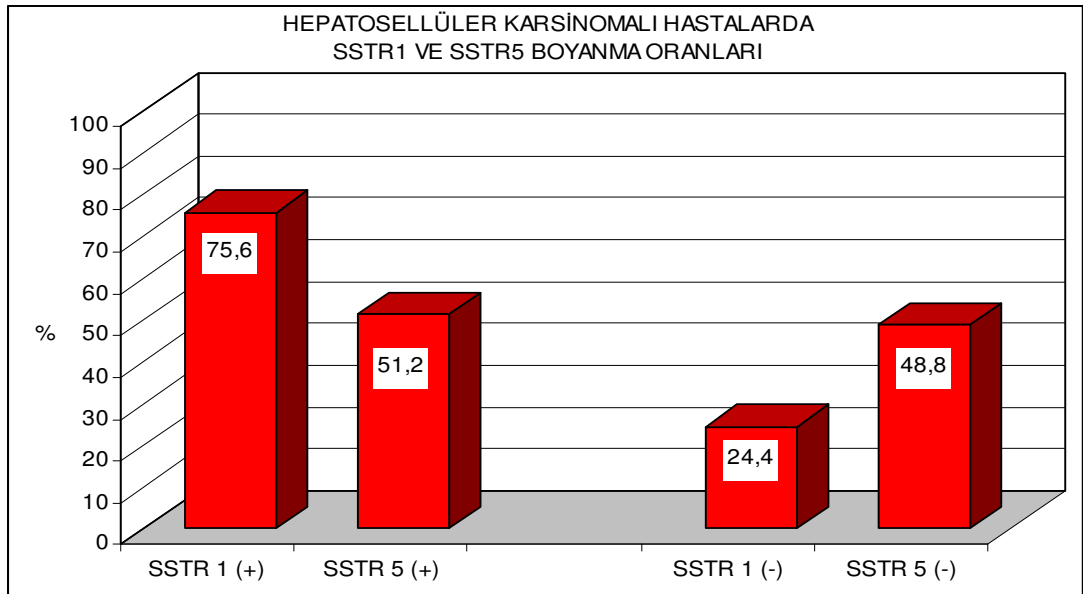
TABLO 1	n	%
ERKEK	35	85,4
KADIN	6	14,6
HBV	17	41,5
HCV	6	14,6
HBV ve HDV BİRLİKTELİĞİ	1	2,4
HBV ve HCV BİRLİKTELİĞİ	1	2,4
SİROZ	10	24,4
KLİNİĞİ BİLİNMEYEN	10	24,4
TOTAL	41	100

Olguların ortalama yaşı 53 olup, vakaların 35’ i erkek, 6’ sı kadınlardan oluşmuştur. Çalışmaya alınan olgular, iğne biyopsisi ile hepatosellüler karsinoma tanısı almıştır. Biyopsilerin tamamı, 2000-2006 yılları arasına ait olup, gastroenteroloji kliniğinden gönderilmiştir. Olguların 17’ sinin (%41.5) HBV, 6’ sinin (%14.6) HCV, birinin (%2.4) HBV ve HDV, birinin ise (%2.4) HBV ve HCV zemininde geliştiği saptanmıştır. Sirozun, 10 hastada (%24.4) mevcut olduğu gözlenmiştir. 10 vakanın (%24.4) ise klinik bilgisine ulaşılammıştır.

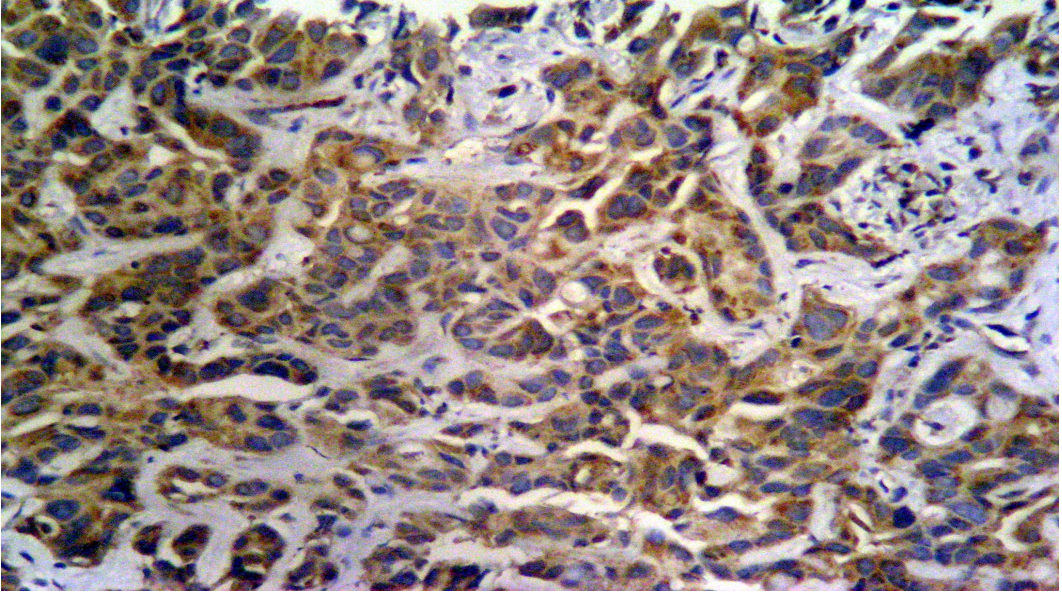
Yapılan istatistiksel çalışmalarda, toplam 41 olgunun 31' inde (%75.6) SSTR1 pozitif, 21' inde (%51.2) SSTR5 pozitif olarak saptanmıştır. 10 vakada (%24.4) SSTR1 ekspresyonu ve 20 vakada (%48.8) SSTR5 ekspresyonu gözlenmemiştir (tablo 2).

TABLO 2	n=sıklık	% oran
SSTR1 (+)	31	75,6
SSTR1 (-)	10	24,4
SSTR5 (+)	21	51,2
SSTR5 (-)	20	48,8
TOTAL	41	100

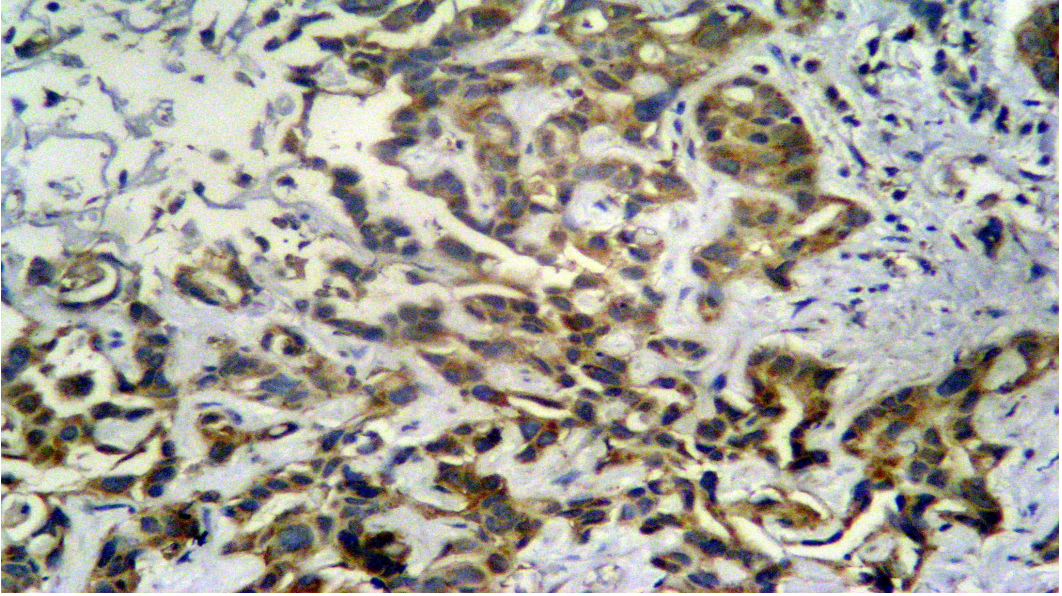
Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz SSTR1 ve SSTR5 ekspresyonunun dağılımı, grafik 1' de, SSTR1 ekspresyonunu gösteren bir olgu resim 1' de, SSTR5 ekspresyonunu gösteren bir olgu ise resim 2' de gösterilmiştir.



Grafik-1: SSTR1 ve SSTR5 ekspresyon dağılımı



Resim-1: SSTR1 ekspresyonu gösteren bir olguya ait resim



Resim-2: SSTR5 ekspresyonu gösteren bir olguya ait resim

İstatistiksel çalışmaların sonunda, 19 olguda SSTR1 ve SSTR5' in her ikisinde de pozitif boyanma saptanmıştır (%46.3). 8 olguda hem SSTR1 hem de SSTR5' ten negatif sonuç alınmıştır (%19.5). 2 vakada SSTR5 pozitif iken, SSTR1 negatif olarak saptanmıştır (%4.9). Vakaların 12' sinde ise SSTR1 pozitif iken, SSTR5' in negatif olduğu görülmüştür (%29.3) (tablo 3).

TABLO 3	n=sıklık	% oran
SSTR1 ve SSTR5 her ikisinde de (-)	8	19,5
SSTR1 ve SSTR5 her ikisinde de (+)	19	46,3
SSTR5 (+) SSTR1 (-)	2	4,9
SSTR1 (+) SSTR5 (-)	12	29,3

Her bir hastada, SSTR1 ve SSTR5 boyanmalarının altta yatan kronik hepatit ve siroz varlığı ile cinsiyet arasında bir ilişkisinin bulunup bulunmadığı araştırılmıştır.

Kliniği bilinen 31 hastanın 25' inde (%80.6), kronik hepatit anamnezi mevcuttu. Bu 31 hastanın 23' ünde (%74.2) SSTR1 pozitif olarak saptanmıştır. Kronik hepatit anamnezinin varlığı ve yokluğu ile SSTR boyanması ve boyanmamasının dağılımları arasında önemli bir ilişki gözlenmemiştir (Fisher' in Kesin ki-kare testi, $p= 0.634$) (tablo 4) .

Yapılan istatistiksel çalışmada 31 hastanın 18' inde (%58.1) SSTR5 pozitif olarak saptanmıştı. Kronik hepatit anamnezinin varlığı ve yokluğu ile SSTR5 boyanması ve boyanmamasının dağılımları arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır (Fisher' in Kesin ki-kare testi, $p=0.208$) (tablo 4).

TABLO 4		kronik hepatit var	kronik hepatit yok	p değeri
SSTR 1	+	19(76)	4(66,7)	p>0,05
	-	6(24)	2(33)	
SSTR 5	+	16(64)	2(33,3)	p>0,05
	-	9(36)	4(66,7)	

Kliniği bilinen 31 hastanın 10 'unda (%32.3) siroz mevcuttu ve siroz olan hastaların 7' sinde (%70) SSTR1 pozitif olarak saptanmıştı. Sirozu olmayan 21 hastanın ise 16' sında (%76.2) SSTR1 boyanması gözlenmişti. Buna göre siroz varlığı ile SSTR1 boyanması arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır (Fisher' in Kesin ki-kare testi, p=1.000) (tablo 5).

Kliniği bilinen 31 hastanın 10' unda (%32.3) siroz mevcuttu ve siroz olan hastaların 8' inde (%80) SSTR5 pozitif olarak gözlenmişti. Sirozu olmayan 21 hastanın 10' da ise (%47.6) SSTR5 boyanması saptanmıştı. Bu farklılığa rağmen siroz varlığı ile SSTR5 boyanması arasında önemli bir ilişkiye rastlanmamıştır (Fisher' in Kesin ki-kare testi, p=0.129) (tablo 5).

TABLO 5		n=10	n=21	
		siroz var	siroz yok	p değeri
SSTR1	+	7(70)	16(76,2)	p>0.05
	-	3(30)	5(23,8)	
SSTR5	+	8(80)	10(47,6)	p>0.05
	-	2(20)	11(52,4)	

41 vakanın 35' i erkek, 6 'sı kadın idi. Kadınların %66.7' sinde (n=4), erkeklerin %77.1' inde (n=27) SSTR1 boyanması saptanmıştı. SSTR1

boyanmasının cinsiyete göre dağılımları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Fisher' in Kesin ki-kare testi, $p= 0.622$) (tablo 6).

Erkeklerin %54.3' ünde ($n=19$), kadınların %33.3 'ünde ($n=2$) SSTR5 ile pozitif boyanma saptanmıştı. SSTR5 boyanmasının cinsiyete göre dağılımları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Fisher' in Kesin ki-kare testi, $p=0.410$) (tablo 6).

TABLO 6		n=6	n=35	
		Kadın n %	erkek n %	p
SSTR1	+	4(66,7)	27(77,1)	$p>0.05$
	-	2(33,3)	8(22,9)	
SSTR5	+	2(33,3)	19(54,3)	$p>0.05$
	-	4(66,7)	16(45,7)	

Hastaların anamnezinde kronik hepatit pozitifliği ile SSTR1 ve SSTR5 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamsız bulunan ilişkinin, cinsiyetin kontrol edilmesi durumunda da değişmediği saptanmıştır (Mantel-Haenszel ki-kare testi, $p=0.678$).

TARTIşMA VE SONUÇ

İlerlemiş hepatosellüler karsinomalı hastalarda tedavi seçeneği oldukça kısıtlıdır. Hepatosellüler karsinomalı hastalarda, SSTR ekspresyonunun varlığı ve somatostatinin antineoplastik etkileri nedeniyle, bu hasta grubunun tedavisinde, somatostatin analogları gündeme gelmiştir.

Cerrahi şansı olmayan hastaların, somatostatin analoglarından fayda görebilmeleri için, tümöral dokuda immünohistokimyasal yöntemlerle ya da otoradyografik çalışmalarla, SSTR subtiplerinin varlığının belirlenmesi gerekmektedir (66). Yapılan çalışmalar sonunda, hepatosellüler karsinomanın somatostatin reseptörlerinin farklı subtiplerini, farklı oranlarda ekspresse ettiği saptanmıştır. SSTR subtiplerinin araştırılması ve ekspresyonunun gösterilmesi ile, bu hastalarda, oktreotid gibi somatostatin analoglarına karşı cevabın artacağı beklenmektedir (25). Biz, çalışmamızda, hepatosellüler karsinoma tanısı almış 41 vakanın 31' inde (%75.6) SSTR1 ile, 21' inde (%51.2) ise SSTR5 ile pozitif boyanma elde ederek SSTR ekspresyonunu saptadık. Bu sonuç, ilerlemiş hepatosellüler karsinomalı hastaların dokularında, gerçekten de yüksek oranlarda SSTR1 ve SSTR5 ekspresyonunun olduğunu desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda, gerek immünohistokimyasal yöntemlerle, gerek PCR tekniğiyle ve gerekse oktreoskan gibi otoradyografik çalışmalarla inoperabl hastaların dokularında değişik oranlarda SSTR subtipleri araştırılmıştır.

Blaker ve arkadaşları (25), 56 hastadan oluşan ilerlemiş hepatosellüler karsinomalı hastada, spesifik antikorlar yardımıyla SSTR subtiplerini araştırmışlar, ayrıca 6 hastada, spesifik oligonükleotid primerlerini kullanarak RT – PCR uygulamışlardır. Çalışmaya alınan hepatosellüler karsinomalı hastalarda SSTR1 %46, SSTR2 %41, SSTR3 %64, SSTR4 %0 ve SSTR5 %75 oranında ekspresse edilmiştir. SSTR ekspresyonu ile tümör

evresi, tümör differansiyasyonu, tümörün histolojik tipi ve altta yatan hastalık arasında korelasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak, SSTR subtiplerinin belirlenmesiyle, bu hastaların somatostatin analoglarına olan cevabının artacağı bildirilmiştir. Biz, çalışmamızda, SSTR1 ekspresyonunu %75.6 ve SSTR5 ekspresyonunu %51.2 olarak saptadık. Klinik bilgilerine ulaştığımız 31 hastanın 25' inde kronik hepatit (HBV, HCV, HDV) ve 10' unda ise siroz mevcuttu. Bu hastaların, SSTR1 ve SSTR5 boyanmalarına baktığımızda, altta yatan hastalık ile boyanmanın olup olmaması arasında anlamlı bir ilişki göremedik ($p=0.634$, $p=1.000$). Ayrıca, hastanın cinsiyeti ile SSTR1 ve SSTR5 ekspresyonu arasında da anlamlı bir ilişki saptamadık ($p=0.622$).

Reubi ve arkadaşları (67), benzer bir çalışma yapmışlardır. İkiisi hepatik adenoma olmak üzere toplam 59 hepatosellüler karsinomlu hastada SSTR, vazoadaktif intestinal peptid, substans P, kolesistokinin A ve B ile nörotensin reseptör varlığını immünohistokimyasal yöntemler aracılığıyla araştırmışlardır. Çalışmada % 41 oranında SSTR, % 47 oranında vazoadaktif intestinal peptid, % 5 oranında substans P reseptör pozitifliği mevcut iken, kolesistokinin A ve B ile negatif boyanma saptamışlardır. Somatostatin reseptörleri, somatostatin ve oktreotide karşı yüksek affinite göstermişlerdir. Sonuç olarak, somatostatin ve substans P reseptörlerinin tümör büyümesinde etkileri olduğu, reseptör içeren hepatosellüler karsinomlu hastalarda, somatostatin ve vazoadaktif intestinal peptid analoglarının hem tanısal hem de terapötik açıdan değerli olduğu bildirilmiştir. Somatostatin reseptörü bulunduran hepatosellüler karsinomlu hastaların, oktreotid tedavisinden, reseptör içermeyen hastalara göre daha fazla yarar görebilecekleri vurgulanmıştır.

Reynaert ve arkadaşları (68), normal insan karaciğerinde ve hepatosellüler karsinomlu hastaların dokularında, immünohistokimyasal yöntemlerle ve PCR tekniğiyle SSTR subtiplerini araştırmışlar, ayrıca selektif somatostatin agonistlerinin, bu reseptörler üzerinden oluşturdukları etkileri (proliferasyon, apoptoz ve migrasyon gibi) incelemişlerdir. Çalışmada, sirozlu

ve hepatosellüler karsinomalı hastaların dokularında, SSTR ' ye ait 5 subtipin de bulunduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada kullanılan somatostatin analoglarının, proliferasyon ve apoptoz üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Sadece SSTR1 stimülasyonu ile tümör hücrelerinde migrasyonun %67 oranında azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$).

Huo ve arkadaşları (69), fareler üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmada, oktreotidin hepatosellüler karsinoma üzerindeki antimitotik etkisini ve mekanizmasını incelemişlerdir. Çalışmada, immünohistokimyasal yöntemlerle ve PCR tekniğiyle, farelerde SSTR2 varlığı gösterilmiştir. Farelerden birine tedavi verilmiş, diğeri de izlenmiştir. Tedavi görende, tümör ağırlığının kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu ve tümörün %67,9 oranında inhibe olduğu saptanmıştır. Ayrıca oktreotidin antimitotik etkisinin SSTR2 ekspresyonunun up-regülasyonuna bağlı olarak gelişebileceği vurgulanmıştır.

Rubinowitz ve arkadaşları (70), 8 hastaya oktreoskan uygulamıştır. Hastaların tamamında, hepatosellüler karsinoma tanısı, histopatolojik olarak da doğrulanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 56 olup, özellikle oktreotid pozitif olan grupta (5 hasta, %63) AFP değerleri 760 ng/dlt, oktreotid negatif olan grupta ise AFP değerleri ortalama 71.762 ng/dlt olarak bulunmuştur ($p=0.053$). Çalışmanın sonunda, inoperabl hepatosellüler karsinomalı hastaların oktreotid tedavisinden fayda gördüğü düşünülüyor ise, oktreoskanın terapide yol gösterici olacağı vurgulanmıştır. Ayrıca, dokuda immünohistokimyasal yöntemlerle SSTR subtiplerinin saptanmasının önemli ve oktreoskan yöntemine göre daha ucuz bir yöntem olduğunun üzerinde durulmuştur.

1998 yılında, yine Reubi ve arkadaşları (71), çeşitli tümörlerde, immünohistokimyasal yöntemlerle SSTR2A ekspresyonunu göstermişlerdir. Ve elde edilen sonuçlara göre, bu çalışmanın, parafine gömülü materyaller üzerinde, patoloğlara yeni tanı protokolleri kazandıracağı bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, literatür sonuçlarına paralellik göstermektedir. Bu bulgular, hepatosellüler karsinoma tanısı almış ileri evre hastalarda, somatostatin analoglarıyla tedaviye başlamadan önce SSTR subtiplerinin belirlenmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir.

Çeşitli merkezlerde, uzun etkili somatostatin analogları (sandostatin LAR, oktreotid, lanreotid gibi), ileri evre hepatosellüler karsinomalı hasta guruplarına verilerek, bu ajanların etkileri araştırılmıştır.

İlk kez 1998 yılında Kouroumalis ve arkadaşları (25), oktreotid ile ilgili olarak, randomize, kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, ilerlemiş hepatosellüler karsinomalı hastaların dokularında, somatostatin reseptörleri gösterilerek, oktreotid tedavisi uygulanmıştır. Çalışma iki gruba ayrılmış olup toplam 58 hastadan oluşmuştur. İlk gruba, günde iki kez olmak üzere, 250 mikrogram oktreotid verilirken diğer gruba bu tedavi uygulanmamıştır. Gruplar arasında sırasıyla yaş, cinsiyet, okuda klasifikasyonu, siroz varlığı, biyokimyasal bulgular ve virolojik özellikler karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda, kanserli hastaların karaciğerlerinde, farklı oranlarda SSTR' lerinin bulunduğu saptanmıştır. Tedavi gören hastaların ortalama sağ kalım sürelerinde artışın olduğu (4 aydan 12 aya, $p=0.002$), serum AFP değerlerinin 6 ayda düştüğü gözlenmiştir. 2002 yılında Samonakis ve arkadaşlarının (72) yaptıkları başka bir çalışmada, histopatolojik olarak da tanıları doğrulanmış 59 hepatosellüler karsinomalı hasta üzerinde çalışmışlardır. 32 hastaya uzun etkili somatostatin analogu verilirken, 27 hastaya tedavi uygulanmamıştır. Tedavi gören grubun ortalama sağ kalım süresi 15 aya kadar uzarken, kontrol grubunu oluşturan hastalarda bu süre 8 ay olarak tespit edilmiştir. Hayat kalitesinin, tedavi gören grupta arttığı bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca, istatistiksel analizlere paralel olarak, ilerlemiş hepatosellüler karsinomalı hastaların dokularında reseptör ekspresyonunun bilinmesinin oldukça önemli olduğu, reseptör içeren hastaların tedaviden daha iyi sonuçlar elde edilebileceği üzerinde durulmuştur.

Kouroumalis (73), yaptığı kontrollü, randomize başka bir çalışmada, oktreotid tedavisi almış inoperabl hepatosellüler karsinomlu hastaların bu tedaviden yarar gördüğünü belirtmiş ve bu hastalarda oktreotidin en uygulanabilir tedavi yöntemi olduğunu açıklamıştır. Kouroumalis, bu tedavi için daha uygun hasta gruplarının belirlenebilmesi için SSTR subtiplerinin saptanması gerektiğini vurgulamıştır. Çalışmada, oktreotidin kupfer hücreleri üzerinde antitümör etkilerinin olduğu, ancak bu ajanın diğer antiproliferatif etki mekanizmaları üzerinde çalışıldığı ve henüz kesin sonuçlara varılmadığı bildirilmiştir. Samonakis ve arkadaşları da (66), hepatosellüler karsinomda otoradyografik çalışmalar ve immünohistokimyasal yöntemlerle, SSTR subtip belirlenmesinin, bu hastaların somatostatin analoglarından daha fazla yararlanabileceğini ve daha iyi yanıtlar alabileceğini savunmuşlardır.

Raderer ve arkadaşları (74), histolojik tanısı doğrulanmış, 68 yaşında ileri evre hepatosellüler karsinomlu erkek hastaya uzun etkili somatostatin analogu olan lanreotid tedavisi uygulamışlardır. Yaptıkları immünohistokimyasal çalışmalarda, tümör hücreleri CK8 ve CK18 ile pozitif, CK9 ve CK19 ile negatif boyanma göstermiştir. MİB-1 (Ki-67 proliferasyon indeksi) ile tümör hücrelerinin %60' dan fazlasında boyanma saptanmıştır. Tedavi öncesi, AFP değeri 64,900 U/ml olarak belirlenmiştir. Tedaviden bir hafta sonra, AFP değeri 39,190 U/ml' ye düşmüş olup hastanın kilosunda (2 kg) ve performansında artışın olduğu gözlenmiştir. Tedavi tamamlandıktan sonra ölçülen serum AFP değeri 3500 U/ml olarak tespit edilmiştir. 8 haftada bir çekilen tomografide hastalığın stabil seyrettiği ve tümör boyutunda hafif bir küçülmenin olduğu belirlenmiştir.

Siveke ve arkadaşları (75), hepatit C markerları pozitif, AFP değeri 7615.3 ng/ml olan, CT' de en büyüğü 5 cm çapında multipl kitleleri bulunan ileri evre hepatosellüler karsinomlu, tanısı histopatolojik görüntüsüyle de doğrulanmış bir hastaya sandostatin LAR başlamıştır. 4 ay sonra, multifokal tümör odaklarında çapın %50-%70 oranında küçüldüğü CT ile tespit

edilmiştir. AFP değerlerinin de, bu bulguya paralel olarak 33.1 ng/ml' ye düştüğü saptanmıştır. Tedaviden 13 ve 19 ay sonra ise, AFP değerlerinin 37' den 223 ng/ml' ye yükseldiği ve CT' de şüpheli bir nodülün varlığı dikkati çekmiştir. Ancak 22 ay boyunca, hastada, tümörle ilişkili semptom ya da ilaca bağlı yan etkiye rastlanmamıştır. Tedaviden 12 ve 19 ay sonra yapılan oktreotid reseptör sintigrafisinden negatif sonuç alınmasına rağmen, çalışmada, alışılmışın dışında elde edilen olumlu klinik seyrin, bu hastada yüksek oranda SSTR2 ekspresyonuna bağlı olduğu savunulmuştur. Artan AFP değerinin de, somatostatin reseptörünün down-regülasyonu veya mutasyonuna bağlı olarak gelişebileceği düşünülmüştür.

Raderer ve arkadaşlarının (76) yaptıkları başka bir çalışmada, invivo ve invitro koşullarda lanreotidin etkisi araştırılmıştır. Daha önce hiç tedavi almamış toplam 21 ileri evre hepatosellüler karsinomlu hastaya 14 gün 30 mg İM lanreotid verilmiştir. Tedavi sonunda 4 hastanın (%19) performansında artış, 5 hastanın (%24) vücut ağırlığında artış, bir hastanın (%5) ağrılarında ve 5 hastanın (%24) serum AFP düzeylerinde %30 oranında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, lanreotidin doza bağımlı olarak S fazındaki hücre proliferasyonunda azalmaya ($p<0.003$), Hep-G2 hücrelerinde apoptoz indüksiyonuna neden olduğu saptanmıştır ($p<0.03$).

Plenz ve arkadaşları (8), 2000-2002 yıllarına ait cerrahi şansı olmayan 34 erkek ve 7 kadın hastadan oluşan toplam 41 hepatosellüler karsinomlu hastayı iki gruba ayırarak, gruplardan birine kısa ve uzun etkili somatostatin analoglarını vermiştir. Çalışmanın sonunda, iki grup arasında hem AFP değerleri ($p=0.026$) hem de tümör boyutları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.009$). Hastaların ortalama sağ kalım süreleri 571 gün olarak tespit edilmiştir. 21 aylık takipte, 26 hastanın tümörü stabil olarak seyretmiş, 14 hastada ise hastalığın ilerlediği gözlenmiştir. Bir hasta, tedaviye parsiyel yanıt vermiştir. Tedavi sırasında ortaya çıkan ciddi yan etki bildirilmemiştir. 14 hasta, ise altta yatan hastalıklar nedeniyle kaybedilmiştir. SSTR ekspresyonunun, tümörün histolojik tipi, altta yatan karaciğer hastalığı

ve tümör evresinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da, boyanmanın varlığı ya da yokluğu ile altta yatan hastalık arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu çalışmada ayrıca, oktreotid tedavisi almış hastalar ile transarteriyel kemoembolizasyon gören bir grup hasta karşılaştırılmıştır. İki grup arasında sağ kalım süreleri açısından fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak oktreotid tedavisinin hayat kalitesi üzerinde, diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında, olumlu sonuçlarının olduğu açıklanmıştır. Terapiden önce, inoperabl hepatosellüler karsinoma hastalarında, reseptör ekspresyonunun olup olmadığı ya da reseptör mutasyonunun belirlenmesinin de oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır.

Scarpignoto ve arkadaşları (77), bazı kanserlerin tedavisinde somatostatin analoglarının antineoplastik etkilerini araştıran başka bir çalışma yapmışlardır. Kanser tedavisinde kullanılan diğer ajanların neden olduğu ciddi toksik ve sınırlı etkiler nedeniyle somatostatin analoglarına karşı eğilimin oldukça artmış olduğu bildirilmiştir. Tedavinin yanı sıra, 'somatostatin sintigrafi' yönteminin önemli bir klinik tanısal araştırma yöntemi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, somatostatin analoglarının, özellikle SSTR2 ve SSTR5 reseptör subtiplerinde bağlanmanın en yüksek olduğu görülmüştür.

Dimitroulopoulos ve arkadaşları (78), 2002 yılında yaptıkları çalışmada sirozu olan 28 hepatosellüler karsinomalı hastayı iki gruba ayırarak sandostatin LAR' ın etkilerini araştırmışlardır. Vakaların hepsine oktreoskan sintigrafi uygulanarak SSTR bakılmıştır ve tüm hastalarda pozitif olarak saptanmıştır. Tedavi alan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, ortalama sağ kalım süresinde artış (31 haftaya karşın 16 hafta, $p=0.037$) ve hayat kalitesinde belirgin bir iyileşme (%60' a karşın %23.07) olduğu açıklanmıştır. Takip sürecinde, hastaların ölüm oranlarında %72 azalma gözlenmiştir. Ancak AFP değerlerinde ve tümör çapında değişikliğin olmadığı bildirilmiştir.

Gill ve arkadaşları (79) 2005 yılında yaptıkları çalışmada, uzun etkili oktreotid tedavisi almış tamamı erkeklerden oluşan 22 hastada, hayat kalitesindeki değişiklikleri, AFP değerleri ve tümör çapını araştırmışlardır. Kontrol gurubu 20 hastadan oluşmuştur. Hastalara 2 hafta boyunca günde 2 kez, subkutan yolla oktreotid tedavisi uygulanmıştır. Bunu takiben 20 mg oktreotid, İM olarak ayda bir kez verilmiştir. Hastalar 6 ay boyunca takip edilmiştir. 22 hastanın 10' unda (%45.5) tümör boyutunda küçülme, 11' inde (%50), serum AFP düzeylerinde azalma saptanmıştır. 22 hastanın 10' unda (%45), hayat kalitesinde iyileşmenin olduğu görülmüştür. Altıncı ayın sonunda, tedavi gören hastaların 14' ünün (%64) hala hayatta olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların 10' unun (%50) ise yaşadığı belirtilmiştir.

Benzer bir çalışma, Rahmi ve arkadaşları (80) tarafından yapılmıştır. 54 yaşında, HCV ve sirozu olan hepatosellüler karsinomalı hastanın 3 ay sonra çekilen CT' de intrahepatik rekürrens saptanmıştır. Hastaya doksorobusin ve etoposid gibi kemoterapötik ajanlar verilmiştir. 2 ay sonra tekrarlanan CT' de hastanın tümöründe büyüme saptanmıştır. Bunun üzerine hastaya oktreotid verilmiştir. 4 ay sonra hastanın serum AFP düzeylerinin azaldığı, çekilen tomografisinde tümörün küçüldüğü ve tedaviye cevap verdiği bildirilmiştir. Lanreotid tedavisi 9 aya tamamlanarak, hasta 4 ayda bir tetkik edilmiştir. 55 ayın sonunda, hasta fizik muayene bulguları, AFP değerleri ve CT bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde, kür olarak kabul edilmiştir.

Hejna ve arkadaşları (81), 1966-2000 yıllarını kapsayan bir literatür taraması yapmışlardır. Bu taramada, hepatosellüler karsinomanın yanı sıra nöroendokrin tümör, lenfoproliferatif hastalıklar, meme kanseri, prostat kanseri, akciğerin küçük hücreli karsinomu, kolorektal karsinoma, mide ve pankreatik kanserlerde somatostatin analoglarının tedavideki yerini araştırarak özetlemişlerdir. Randomize çalışmalarda bu ajanların, hepatosellüler karsinomalı hastaların sağ kalım sürelerinde olumlu etkiler

oluşturduğu bildirilmiştir. Ancak somatostatin analoglarının kanserlerde antineoplastik ajanlar olarak kullanılması, optimal doz ve tedavi protokolünün netleşmemiş olması nedeniyle güvenli bulunmamıştır. Bu nedenle de tedavi öncesi, SSTR varlığının araştırılması ve standart tedavi protokollerinin (gerekirse diğer hormonoterapi ve kemoterapötik ajanlarla kombine edilerek) oluşturulması gerektiği vurgulanmıştır. SSTR subtiplerine karşı spesifik antikörlerin parafine gömülü biyopsi örneklerinde veya cerrahi spesmenlerde kolaylıkla saptanabildiği, bu nedenle tedavi öncesinde bu reseptörlerin belirlenebileceği daha önceki çalışmalarda da vurgulanmıştır (71, 82).

Yaptığımız çalışmada, yüksek oranlarda saptadığımız SSTR1 ve SSTR5 ekspresyonu ile farklı merkezlerde yapılmış klinik çalışmaların sonunda elde edilen bulgular ışığında, Uludağ Üniversitesi Patoloji ABD' da, hepatosellüler karsinoma tanısı alan her hastaya, SSTR varlığını saptamak amacıyla immünohistokimyasal çalışmaları rutin olarak yapmayı planlıyoruz.

Farklı merkezlerin yaptığı bu çalışmalarla elde edilen sonuçlar dışında, somatostatin analoglarıyla yapılan tedavide, bazı tartışmalı noktalar da dikkati çekmektedir.

Kouroumalis' in aksine, 2007 yılında, Becker ve arkadaşlarının (83) yaptıkları randomize, kontrollü çalışmada, histopatolojik tanıları da doğrulanmış 120 hepatosellüler karsinomalı hastaya, 4 haftada bir olmak üzere IM 10 mg sandostatin LAR uygulanmıştır. Hastaların takibinden sonra, sağ kalım süresinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Oktreotid alan grupta, ortalama sağ kalım süresi 4.7 ay, kontrol grubunda ise 5.3 ay olarak bildirilmiştir. Tedavi alan grupta, 6 aylık ortalama sağ kalım süresi oranı ise %41, kontrol grubunda %42 olarak hesaplanmıştır. Aynı şekilde Yuen ve arkadaşları (84), yaptıkları kontrollü, randomize çalışmada, 70 hastaya, 30 mg sandostatin LAR tedavisi uygulamışlardır. Tedavi gören grup ile kontrol grubu sağ kalım süresi açısından karşılaştırıldığında, herhangi bir farkın

olmadığı (tedavi alan grupta ortalama sağ kalım süresi 1.93 ay, kontrol grubunda ortalama sağ kalım süresi 1.97 ay, $p=NS$, log-rank testi) saptanmıştır. Ayrıca serum AFP değerlerinde ve tümör çapında da değişiklik gözlenmemiştir.

2006 yılında, Cebon ve arkadaşları (85), inoperabl hepatosellüler karsinomalı 64 hastaya uzun etkili oktreotid tedavisi uygulamışlardır. Hastaların ortalama yaşları 67 olup, %81' i erkeklerden oluşmuştur. Hastaların birinde, tümör tedaviye parsiyel cevap vermiştir (%2). 4 hastada (%6) serum AFP değerleri %50' den fazla düşmüştür. Ortalama sağ kalım süresi 8 ay olarak tespit edilmiştir. 61 hastanın bakılan sintigrafisinde klinik sonuçlar arasında bir korelasyon saptanmamıştır. İlaça bağlı olarak, hastaların %8' inde hiperglisemi, %2' sinde hipoglisemi, %5' inde diyare ve %2' sinde anoreksi gibi semptomlar ortaya çıkmıştır. Çalışmanın sonunda, hastaların bazı semptomlarında düzelme saptanmış ancak hayat kalitesini değiştiren belirgin değişikliklerin olmadığı açıklanmıştır.

Benzer bir çalışma, Rabe ve arkadaşları (86) tarafından yapılmıştır. Çalışma kapsamına 53' ü erkek, 10' u kadın olmak üzere toplam 63 hasta alınmıştır. Bu hastaların 54' ünde siroz tespit edilmiştir (25 hastada child-pugh A, 20 hastada child-pugh B, 7 hastada child-pugh C, 2 hasta bilinmiyor). Altta yatan karaciğer hastalığının, 19 hastada alkol kullanımına, 4 hastada hem alkol kullanımı hem de viral hepatit varlığına, 12 hastada hepatit B enfeksiyonuna, 11 hastada hepatit C enfeksiyonuna, 4 hastada ise hem hepatit B hem hepatit C enfeksiyonuna bağlı olduğu saptanmıştır. Hastalara ayda 20-30 mg olmak üzere, uzun etkili oktreotid tedavisi uygulanmıştır. 3 ayın sonunda 2 hastada parsiyel remisyon izlenirken, 22 hastanın tümöründe değişiklik gözlenmemiştir. 26 hastanın tümörünün de ilerlediği saptanmıştır. 6 ayın sonunda ise 11 hastanın tümöründe herhangi bir değişiklik yokken, 15 tümörün ilerlediği görülmüştür. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri 9 ay olarak saptanmıştır (Okuda sınıflamasına göre, evre I hastalarda 16 ay, evre II hastalarda 9 ay, evre III hastalarda ise 4 ay). Sonuç

olarak, bu çalışmada, oktreotidin sağ kalım süreleri üzerinde olumlu bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.

2005 yılında, Slijkhuis ve arkadaşları (87) 2 yıl takip edilen 24 hepatosellüler karsinomalı hastaya, sandostatin LAR vermişlerdir ve tedavi sonrasında elde edilen sonuçları araştırmışlardır. İlacı tolere edip edemeyeceklerini saptamak amacıyla hastalara, başlangıçta kısa etkili oktreotid tedavisi uygulanmıştır. Daha sonra, hastalara 4-6 haftada bir olmak üzere İM, 30 mg uzun etkili oktreotid tedavisi verilmiştir. Hastaların tamamı ileri evre olup %67' sinde multifokal-masif morfoloji, %63' ünde vasküler tromboz, %17' sinde ise ekstrahepatik yayılımın olduğu saptanmıştır. Hastaların tedavi süresince diyare dışında herhangi bir şikayetin olmadığı bildirilmiştir. Tümör progresyonu ortalama 3.6 ay, ortalama sağ kalım süreleri ise 5.1 ay olarak saptanmıştır. 7 hasta (%29), stabil olarak seyretmiştir. Sonuç olarak sandostatin LAR tedavisi hastalığın stabil olarak seyretmesini sağlamıştır. Ancak tümör progresyonu ve sağ kalım süreleri üzerindeki etkileri sınırlı bulunmuştur. Bundan dolayı somatostatin analoglarına, direkt sitotoksik etkili başka antianjiogenik ajanların eklenebileceği ve daha iyi sonuçlar alınabileceği açıklanmıştır.

Treiber ve arkadaşları (88) yaptıkları çalışmada, 75 hepatosellüler karsinomalı hastaya ayda 30 mg olmak üzere sandostatin LAR tedavisi vermişlerdir. Tedavi 6 ay boyunca uygulanmıştır. Hastaların ortalama sağ kalım sürelerinin 153 gün olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da sandostatin LAR' ın, survey üzerinde iyileştirici etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Biz, yapılan bu çalışmalarda beklenen sonucun alınmamasını, tedaviye alınan hastalarda, SSTR ekspresyonunun araştırılmamasına ve uygun hasta grubunun seçilmemesine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

SSTR ekspresyonu gösteren hastaların tedavilerinde uzun etkili

somatostatin analoglarının iyi bir seçenek olduğu, yapılan araştırmalarla da desteklenmektedir. Çünkü ileri evre hastalarda, uygulanan mevcut tedavi protokolleri yüz güldürücü olmamakla birlikte, ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Somatostatin analoglarının, hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği, sağ kalım sürelerini uzattığı, tümör çapını küçülttüğü, AFP değerlerini düşürdüğü ve hastaların birçoğunun bu ajanları iyi tolere ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle, cerrahi şansı olmayan, histopatolojik olarak da hepatosellüler karsinoma tanısı konan her hastada SSTR ekspresyonunun araştırılması gerekmektedir. Böylece SSTR ekspresyonu pozitif olan hastalara hormonoterapi şansı kazandırılmış olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology. Tenth edition. McGraw-Hill Companies 2003, 332-347
- 2) Swan N. Histology for pathologists. Second edition. Lippincott-Raven Publishers 1997, 575-591
- 3) Bismut H. Surgical anatomy and Anatomical surgery of the liver. World J Surg 1982, 6: 3-9
- 4) Rosai J MD. Ackerman' s Surgical Pathology. Ninth edition, Volume 1. Toronto 2004, 994-1002
- 5) Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Oncology 2004; 5 (7): 409-418
- 6) El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. Arch Intern Med 2000; 160 (21): 3227-3230
- 7) Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: How hopeful should we be? The Oncologists 2006; 11: 790-800
- 8) Plentz RR, Tillmann HL, Kubicka S, et al. Hepatocellular carcinoma and octreotide: Treatment results in prospectively assigned patients with advanced tumor and cirrhosis stage. Gastroenterology and hepatology 2005; 20: 1422-1428
- 9) Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): Its value and limitations and a proposal for a new staging system, the Japan integrated staging score (JIS score). Gastroenterology 2003; 38: 207-215
- 10) Ishak G, Markin Rodney S. Anderson' s Pathology. Tenth edition, volume 2. Mosby 1996; 1835-1837
- 11) Silverberg SG, Dellis RA, Frable WJ. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. Third edition, volume 2. Churchill Livingstone 1997; 2002-2007

- 12) Saul HS. Diagnostic surgical pathology. Second edition, volume 2. Raven Pres, New York 1994; 1534-1549
- 13) Crawford JM. Pathologic basis of disease. Sixth edition. Philadelphia 1999; 888-891
- 14) Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin liver dis* 1999; 19 (3): 271-285
- 15) Macdonald, Graeme A. Hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1999; 115 (3): 253-259
- 16) Natarajan, Suneetha MD, et al. Large cell change of hepatocytes in cirrhosis may represent a reaction to prolonged cholestasis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21 (3): 312-318
- 17) Crawford JM. Pathologic assessment of liver cell dysplasia and benign liver tumors: Differentiation from malignant tumors. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7 (2): 115-128
- 18) Terada T, Ueda K, Nakanuma Y. Histopathological and morphometric analysis atypical adenomatous hyperplasia of human cirrhotic livers. *Virchows Archiv* 1993; 422: 381-388
- 19) Perrone F, Gallo C, Daniele B, et al. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet* 1998; volume 352: 17-20
- 20) Perrone F, Gallo C, Daniele B, et al. Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial. *Current Pharmaceutical Design* 2002; 8: 1013-1019
- 21) Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *J Pediatr* 1976; 88(3): 434-438
- 22) Alpert ME, Davidson CS. Mycotoxins. A possible cause of primary carcinoma of the liver. *Am J med* 1969; 46 (3): 325-329
- 23) Linsell A. Liver cancer and mycotoxins. *IARC Sci Publ* 1984; 63: 161-165
- 24) Goldstein NS, Silverman JF. Diagnostic Immunohistochemistry. Chapter 13. Curchill Livingstone 2003; 374-379

- 25) Blaker M, Schmitz M, Gocht A, Burghard S, et al. Differential expression of somatostatin receptor subtypes in hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2004; 41: 112-118
- 26) Aguilar F, Harris CC, Sun T, Hollstein M, et al. Geographic variation of p53 mutational profile in nonmalignant human liver. *Science* 1994, 264 (5163): 1317-1319
- 27) Zhao M, Zhang NX, Economou M, Blaha I, et al. Immunohistochemical detection of bcl-2 protein in liver lesions: bcl-2 protein expressed in hepatocellular carcinomas but not in liver cell dysplasia; *Histopathology* 1994; 25 (3): 237-245
- 28) Kung IT, Chan SK, Fung KH. Fine-needle aspiration in hepatocellular carcinoma. Combined cytologic and histologic approach. *Cancer* 1991; 67 (3): 673-680
- 29) Liu, Yueh-Wei, Chen, et al. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after fine-needle biopsy. *Digestive Diseases and sciences* 2007; volume 52: 228-231
- 30) Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49 (43): 7-11
- 31) Mohr L. Hepatocellular carcinoma: Novel therapeutic approaches. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2007; 96 (14): 553-562
- 32) Schwartz JM, Ham JM. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 6 (6): 465-472
- 33) Bismuth H, Diamond T. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Annals of Surgery* 1993; volume 218; 2: 145-151
- 34) Bertheart J, Tenenbaum F, Perlemonie K, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (11): 5353-5360
- 35) Treiber G. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2001; 19 (4): 311-323
- 36) Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 1998; 42: 442-447

- 37) França AVC, Junior JE, Carriha FJ. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37 (11): 1689-1705
- 38) Hsu HC, Sheu JC, Lin YH, et al. Prognostic histologic features of resected small hepatocellular carcinoma (HCC) in Taiwan. A comparison with resected large HCC. *Cancer* 1985; 56 (3): 672-680
- 39) Arai S, Tanaka J, Yamazoe Y. Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Cancer* 1992; 69 (4): 913-919
- 40) Lawers, Gregory YMD, Benoit MD, et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (1): 25-34
- 41) Flakson G, Böhmer RH, Adam M, et al. Hepatitis-B as a prognostic discriminant in patients with primary liver cancer. *Cancer* 1986; 57 (4): 812-815
- 42) Ng IO, Ng MM, Lai EC, Fan ST. Better survival in female patients with hepatocellular carcinoma. Possible causes from a pathologic approach. *Cancer* 1995; 75 (1): 18-22
- 43) Abou-Ellela A, Gramlich T, Fritsch C, Gansler T. c-myc amplification in hepatocellular carcinoma predicts unfavorable prognosis. *Mod pathol* 1996; 9 (2): 95-98
- 44) Ng IO, Liu CL, Fan ST, et al. Expression of p-glycoprotein in hepatocellular carcinoma. A determinant of chemotherapy response. *Am J Clin Pathol* 2000; 113 (3): 355-365
- 45) Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocrine Reviews* 1995; volume 16: 427-444
- 46) Olias G, Viollet C, Kusserow H, Epelbaum J, Meyerhof W. Regulation and function of somatostatin receptors. *J Neurochemistry* 2004; 89: 1057-1091
- 47) Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Neuroendocrinology* 1999; 20: 157-198
- 48) Steven W, Lamberts J, Hofland LJ. Octreotide drug therapy. *The New Engl J Med* 1996; 334 (4): 246-254
- 49) Bilen H, Akçay G, Akçay MN. Somatostatin reseptörleri ve fizyolojisi. *Endokrinoloji Diyalog* 2006; 3 (1)

- 50) Papalampros E, Felekouras E, et al. Liver pathology and cell proliferation after octreotide administration following partial hepatectomy in rats: an experimental study. *Digestive Diseases and Science* 2002; 47 (9): 1953-1958
- 51) Schindel DT, Grosfeld JL, Newman K, et al. Hepatic resection enhances growth of residual intrahepatic and subcutaneous hepatoma, which inhibited by octreotide. *J Pediatr surg* 1997; 32: 995-998
- 52) Pollak MN, Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217 (2): 143-152
- 53) Susini C, Buscali L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Annals of Oncology* 2006; 10: 1733-1742
- 54) Steven W, Lamberts J, Wouter W, et al. Somatostatin analogs in the dignosis and treatment of cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2002; 13 (10): 451-457
- 55) Benali N, Frjoux G, Puente E, Buscail L, et al. Somatostatin receptors. *J Gastroenterology* 2000; 62: 27-32
- 56) Fehlmann D, Langenegger D, Scheupbach E, et al. Disribution and characterisation of somatostatin receptor mRNA and binding in the brain and periphery. *J Physiol Paris* 2000; 94 (3-4): 265-281
- 57) Jenkins SA, Kynaston HG, Davies N. Somatostatin analogs in oncology. *J Chemotherapy* 2001; 47: 162-196
- 58) Hofland LJ, Steven W, Lamberts J. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocrine Reviews* 2003; 24 (1): 28-47
- 59) Soudry G, Donohoe KJ. Somatostatin receptor imaging. *Harvard University Joint Program in Nuclear Medicine*. 1995; 1-5
- 60) Hom RC, Abbeelee AV. Somatostatin receptor imaging in oncology. *Harvard University Joint Program in Nuclear Medicine*. 1994; 1-5
- 61) Patel YC, Srikant CB. Subtype selectvity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr1-5). *Endocrinology* 1994; 135 (6): 2814-2817
- 62) Schaer JC, Wasser B, Mengod G, Reubi JC. Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA

- analysis with receptor autoradiography. *Int J Cancer* 1997; 70 (5): 530-537
- 63) Lamberts J, Hofland LJ. New somatostatin analogs: will they fulfill old promises? *European J Endocrinology* 2002; 146: 701-705
- 64) Reubi JC, Waser B, Schaer JC, et al. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001; 28 (7): 836-846
- 65) Beatrice A, Marbach P, Bouterfa H, Denot C, Safari M et al. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles. *J Clinical Pharmacology* 2005; 45: 836-844
- 66) Samonakis DN, Christodoulakis N, Kouroumalis EA. Octreotide for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterology* 2006; 40 (1): 86
- 67) Reubi JC, Zimmermann A, Jonas et al. Regulatory peptide receptors in human hepatocellular carcinomas. *Gut* 1999; 45: 766-774
- 68) Reynaert H, Rombouts K, Vandermonde A, et al. Expression of somatostatin receptors in normal and cirrhotic human liver and in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53: 1180-1189
- 69) Hua YP, Huang JF, Liang LJ, et al. The study of inhibition effect of octreotide on the growth of hepatocellular carcinoma xenografts in situ in nude mice. *Zonghua Wai Ke Za Zhi* 2005; 43 (11): 721-725
- 70) Rabinowitz I, Robert T. Octreotide scans are positive in a subset of patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Nucle Med* 2002; 27 (7): 499-502
- 71) Reubi JC, Kappeler A, Waser B, et al. Immunohistochemical localization of somatostatin receptors sst2A in human tumors. *Am J Patho* 1998; 153: 233-245
- 72) Samonakis DN, Moschandreass J, Arnaoutis T. Treatment of hepatocellular carcinoma with long acting analogues. *Oncology* 2002; 9: 903-907
- 73) Kouroumalis EA. Octreotide for cancer of the liver and biliary tree. *Chemotherapy* 2001; 47: 150-161

- 74) Raderer M, Kurtaran A, Valencak K, et al. Successful treatment of an advanced hepatocellular carcinoma with the long-acting somatostatin analog lanreotide. *AJG* 1999; 94 (1): 278-279
- 75) Siveke JT, Folwaczny C, Herberhold C. Complete regression of advanced hepatocellular carcinoma with long acting octreotide. *Gut* 2003; 52: 1531
- 76) Raderer M, Hejna MH, Muller C, et al. Treatment of hepatocellular cancer with the long-acting somatostatin analog lanreotide in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2000; 16 (6): 1197-1201
- 77) Scarpignato C, Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis. *Chemotherapy* 2001; 47 (2): 1-29
- 78) Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsamakidis K, et al. The role of sandostatin LAR in treating patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49 (47): 1245-1250
- 79) Gill ML, Atiq M, Satter S, et al. Treatment outcomes with long acting octreotide in inoperable hepatocellular carcinoma: a local experience and review of literature. *J Pak Med Assoc* 2005; 55 (4): 135-138
- 80) Rahmi G, Malka D, Tomasic G, et al. Complete long-standing regression of hepatocellular carcinoma after somatostatin analogue treatment. *J Clin Oncology* 2007; 25 (16): 15-16
- 81) Hejna M, Schimidinger M, Raderer M. The clinical role of somatostatin analogues as antineoplastic agents: much ado about nothing? *Annals of Oncology* 2002; 13: 653-668
- 82) Schulz S, Schmitt J, Wiborny D, et al. Immunohistochemical detection of somatostatin receptors sst1, sst2A, sst2B and sst3 in paraffin embedded breast cancer tissue using subtype-specific antibodies. *Clinical Cancer Research* 1998; volume 4: 2047-2052
- 83) Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, et al. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomized controlled double-blind study. *Hepatology* 2007; 45: 9-15
- 84) Yuen MF, Poon P, Lai L, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 36: 687-691
- 85) Cebon J. Somatostatin receptor expression, tumour response and quality of life in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with long-acting octreotide. *British J of Cancer* 2006; 95: 853-861

- 86) Rabe C, Pilz T, Allgaier HP, et al. Clinical outcome of a cohort of 63 patients with hepatocellular carcinoma treated with long-acting octreotide. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 395-400
- 87) Slijkhuis WA, Stadheim L, Hassoun Z, et al. Octreotide therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 333-338
- 88) Treiber GG, Wex T, Roecken C, et al. Prognostic factors associated with treatment response to octreotide in advanced hepatocellular carcinoma. *J of Clinical Oncology* 2004; 4185

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve asistanlık eğitimim boyunca gösterdiği yakın ilgi ve desteğinden dolayı danışman hocam sayın Prof. Dr. Ömer Yerci' ye, bilgilerini esirgemedi benimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Oktan Erol, Prof. Dr. Şahsine Tolunay ve Prof. Dr. Sema Özuysal' a, çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum, azmini, başarılarını, insancıl yaklaşımlarını daima kendime örnek aldığım sevgili hocam Doç. Dr. Gülaydan Filiz' e, zor günlerimde bitmez tükenmez sevgisini ve sabrını,engin bilgilerini benden esirgemeyen sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Şaduman Balaban Adım' a, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ulviye Yalçinkaya' ya ve tüm uzmanlarıma, şimdiye kadar yan yana çalıştığım canım arkadaşım Dr. Tümay Özgür' e ve tüm asistan arkadaşlarıma, yaşamımın her anında beni destekleyen ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerime, çalışmalarım sırasında gösterdiği sonsuz sabrıyla beni destekleyen eşime ve tüm Patoloji Ana Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Almanya’ da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Eskişehir’ de tamamladıktan sonra 1995 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi’ ni kazandım. 2001 yılında fakülteden mezun oldum.

Eylül 2003’ te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’ nı kazanarak 3 Kasım 2003 tarihinde uzmanlık eğitimime başladım.