



TC.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEPATOSELLÜLER KANSERLERDE CERRAHİ ÖNCESİ ÇOK KESİTLİ
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ BULGULARI İLE CERRAHİ VE PATOLOJİK
BULGULARIN KORELASYONU

Dr. Mehmet OLĞAÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2012



TC.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEPATOSELLÜLER KANSERLERDE CERRAHİ ÖNCESİ ÇOK KESİTLİ
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ BULGULARI İLE CERRAHİ VE PATOLOJİK
BULGULARIN KORELASYONU

Dr. Mehmet OLĞAÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Gürsel SAVCI

BURSA – 2012

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Karaciğer Anatomisi	2
Karaciğerin Fokal Kitle Lezyonları	6
Hepatosellüler Karsinoma Epidemiyolojisi	9
Hepatosellüler Karsinomada Tanı	14
Hepatosellüler Karsinomada Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	16
Hepatosellüler Karsinomada Klinik ve Radyolojik Evrelemesi	21
Hepatosellüler Karsinomada Tedavi Yöntemleri	25
Gereç ve Yöntem	29
Bulgular	33
Olgular	41
Tartışma ve Sonuç	43
Kaynaklar	58
Teşekkür	61
Özgeçmiş	62

ÖZET

Hepatosellüler karsinom (HSK), hepatositlerin malign transformasyonu sonucu gelişen, sirozlu hastalarda ölüm nedenleri arasında en sık görülen malign tümördür. Tümörün patolojik diferansiasyon derecesi, en önemli prognostik göstergedir. Olguların erken tanı ve doğru evrelemesi, uygun tedavinin seçiminde hayati öneme sahiptir. Karaciğer incelemesinde ince kesit alma ve multifazik inceleme şansı sunan çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT), hastalığın tanısında kritik rol alır. ÇKBT ile gereksiz cerrahi yapılması önlenir.

Bu retrospektif çalışmada, ÇKBT’de izlenen radyolojik bulguların cerrahi ve patolojik bulgularla karşılaştırılması planlanmıştır. Araştırma kapsamında incelenen 27 olgunun etyolojisine göz atıldığında; 17 olguda HBV, 1 olguda HCV, 2 olguda HBV-HCV kombinasyonu, 3 olguda alkolik siroz söz konusu iken 4 olguda etyoloji belirlenemedi. İyi diferansiasyon gösteren 11 lezyondan 6’sı ÇKBT’de hiperdens, 3’ü izo-hipodens, 2’si hiper-hipodens; orta diferansiasyon gösteren 12 lezyondan 10’u hiperdens, 1’i hipodens, 1’i hiper-hipodens ve az diferansiasyon gösteren diferansiye 4 lezyondan 3’ü hiperdens, 1’i izo-hipodens görünümdeydi. Hiperdens görünen lezyonlarda, yıkanma oranı %25.9 olarak bulunurken, izo-hipodens izlenen lezyonlarda yıkanma saptanmadı. Tümörlerin boyanma ve yıkanma paternleri ile diferansiasyon dereceleri arasında fark istatistiki olarak anlamlı değildi. ÇKBT-evrelemede, T1 ve T4 olarak evrelenen lezyonlar patoloji ile aynı evrede; T2 olarak evrelenen lezyonların %27.2’si, T3 olarak evrelenen lezyonların %16’sı patolojiden düşük, %25’i ise patolojiden yüksek evrede bulunmuştur.

Sonuçlarımız, HSK’da ÇKBT bulgularının HSK’yı tanımlamada cerrahi ve patolojik bulgularla uyumlu, T1 ve T4 lezyonları evrelemede yeterli, T2 ve T3 lezyonları evrelemede yetersiz olduğunu göstermektedir. Boyanma paternleri ile patolojik diferansiasyon dereceleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Anahtar kelimeler: Hepatosellüler karsinom, ÇKBT, doğru evreleme, erken tanı, boyanma ve yıkanma paternleri

SUMMARY

Correlation of Preoperative Multidetector Computed Tomography Findings with Surgical and Pathologic Findings in Hepatocellular Cancers

Hepatocellular carcinoma (HCC) generates as a consequence of malignant transformation of hepatocytes and is the leading cause of death among cirrhotic patients. The most important prognostic indicator is the pathologic grade of differentiation of the tumor. Early diagnosis and accurate staging has a vital importance in the selection of accurate treatment. Multidetector computed tomography (MDCT) gives a chance for obtaining thin slices and multiphasic examination in inspection of the liver and plays a critical role in diagnosis of the disease. Unnecessary surgery is prevented with the use of MDCT.

Comparison of radiologic findings obtained by MDCT with surgical and pathologic findings is planned in this retrospective study. When 27 cases included in the study are reviewed; HBV infection was present in 17 cases, HCV infection in 1 case, HBV-HCV combination in 2 cases and alcoholic cirrhosis in 2 cases and no etiologic factor could be found in 4 cases. In well-differentiated 11 cases 6 were hyperattenuated, 3 were iso-hypoattenuated and 2 were hyper-hypoattenuated; in moderately-differentiated 12 cases 10 were hyperattenuated, 1 was hypoattenuated and 1 was hyper-hypoattenuated and in poorly-differentiated 4 cases 3 were hyperattenuated and 1 was iso-hypoattenuated in MDCT. Wash-out was seen in 25.9% of hyperattenuating lesions while no wash-out was found in iso-hypoattenuating lesions. No statistical difference was found between attenuation and wash-out patterns and differentiation grade of tumors. With MDCT-staging system T1 and T4 lesions were staged same as the pathologic stage, 27.2% of lesions staged as T2 and 16% of lesions staged as T3 with MDCT were

found down-staged and 25% of lesions were found over-staged when compared with pathologic stage.

Our results showed that MDCT findings in HCC were compatible with surgical and pathologic findings in the determination of HCC, sufficient in staging of T1 and T4 lesions and not sufficient in staging of T2 and T3 lesions. Difference between attenuation patterns and pathologic differentiation grades was not statistically significant.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, MDCT, accurate staging, early diagnosis, attenuation and wash-out patterns.

GİRİŞ

Hepatoselüler karsinom (HSK), hepatositlerin malign transformasyonu sonucu gelişen epitelyal bir tümördür. Tüm malign karaciğer tümörleri içinde yetişkinlerde birinci, çocuklarda ikinci sırada yer almaktadır (1). Sirozlu hastalarda en önde gelen ölüm nedenlerindendir (2, 3).

Sirozlu hastaların başarılı tedavisiyle artan yaşam süresi, HSK artışına paralellik göstermektedir. HSK, erken safhalarda klinik olarak sessiz seyreder. Erken tanıda görüntüleme önemli rol oynar (4). HBV'nin endemik olduğu ülkelerde HSK insidansı yüksek olup, tüm dünyada HSK'lı hastaların %53'ünün etiyolojisinden sorumludur. HBV açısından endemik bir ülke olan Türkiye'de HSK görülme sıklığı fazladır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmanın verilerine göre, Doğu ve Güneydoğu Bölgeleri'nde viral hepatitler HSK etiyolojisinde daha baskın rol oynamakta, bu oran batı bölgelerine gidildikçe azalma gösterirken alkolün rolü artmaktadır (5).

Hepatoselüler karsinom, %50 olguda soliter, %30-35 olguda diffüz, %15-20 olguda multifokal dağılım gösterir. Periferik kapsül formasyonu bulunması HSK'yı ekarte ettirmez. Kitle içi nekroz ve hemoraji sıktır. Yağlı metamorfoz benzeri değişiklikler gösterebilir (6). Hepatoselüler karsinoma tanısında yaygın olarak kullanılan marker Alfa fetoproteindir (AFP). Ancak, HSK tanısında AFP değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü çok değişkenlik gösterebilir. Yalancı pozitif ve negatiflik oranları yüksektir. Alfa fetoprotein değerinin ≥ 400 ng/ml olması, HSK için tanısal kabul edilmektedir. Patolojik olarak HSK; iyi diferansiyel, orta diferansiyel, az diferansiyel ve indifferansiyel tip olarak sınıflandırılmaktadır (7). Prognozun belirlenmesinde patolojik diferansiyasyon dereceleri önemli rol oynar (8). HSK'nın yeni damar oluşumu, tümör büyümesi, lezyonun primer boyutu ve metastaz durumu, prognoz ve tedavide çok önemlidir (9). Tümörün erken tanısı ve doğru evrelendirilmesi, uygun tedavi seçimi ve prognozun öngörülmesinde hayati öneme sahiptir. HSK'nın tanısında altın standart yöntem, lezyon biopsisidir. Bununla beraber, bu işlevin ciddi bir negatiflik oranı, yüksek grade displastik nodül (HGDN) ve iyi diferansiyel HSK'nın ayrılmasında araştırmacılar arası yüksek değişkenlik,

alınan örneğin tüm lezyonu temsil etmeme olasılığı gibi pek çok sınırlayıcı faktör mevcuttur. Dahası, lezyonun yerleşim yeri, sirotik hastalarda izlenebilen ciddi asit veya kanama bozukluğu gibi durumlar biopsinin yapılmasına teknik olarak izin vermeyebilir. Daha da önemlisi, bu hastalarda izlenebilen birden fazla nodül varlığı, biopsinin anlamını azaltabilir (10). Lezyonun patolojik evresini belirlemenin tek yolu, cerrahi veya biopsi materyalinin invitro incelenmesidir. Buna göre, sadece invaziv yöntemler prognoz hakkında bilgi sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda sirotik karaciğerde, biopsinin major komplikasyon oranı %2.3-39 bulunmuştur (11).

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)'nin güncel klavuzlarına göre sirotik hastalarda BT, MR veya kontrastlı US yöntemlerinden biri kullanılarak arteryel fazda kontrast tutulumu, portal venöz faz ve/veya geç fazda karaciğer parankimine göre yıkanan kitle izlenmesi, 20 mm'den büyük nodül şeklinde izlenen tümörlerin tanısında işe yarar. Ayrıca, 20 mm'den küçük nodüllerde arteryel boyanmayı izleyen yıkanmanın en az 2 görüntüleme yöntemiyle doğrulanması da tanı koydurucu kabul edilir (12).

Günümüzde, hemodinamik değişiklikleri gösterebilen ÇKBT gibi yeni yöntemlerin bu hastalarda kullanımı artmaktadır. Hızlı ve noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olarak ÇKBT, hastalarca kolay tolere edilen, kısa nefes tutma süresinde inceleme olanağı sağlayan hızlı bir inceleme tekniğidir. ÇKBT ile yapılan dinamik inceleme, konvansiyonel tekniklere göre tümör vaskülarizasyonu hakkında daha fazla bilgi sağlar. Tedavisiz bırakıldığında, yüksek mortalite oranlarına sahip olan HSK'nın erken tedavisi büyük önem taşımaktadır. Vaskülarizasyon ve patolojik evre, HSK takibinde hayati öneme sahiptir (13).

1.Karaciğer Anatomisi:

Karaciğer, sağ üst kadranda, Glisson kapsülü ile çevrili abdomenin en büyük viseral organdır. Normal boyut ve şeklinin birçok varyasyonları bulunmaktadır. Örneğin, hepatomegali ile karışabilen ve sıklıkla kadınlarda görülen Riedel lobu, karaciğerin sağ lobunun kaudal uzanımıdır. Ayrıca, sol lobun değişik derecelerde batın sol tarafına uzanması da diğer bir varyasyon

örneğidir. Vena kava inferiorun seyrettiği fossa, safra kesesinin bulunduğu fossa ve diyafragma ile direk teması olan çıplak alan (Bare area) dışında karaciğer periton ile sarılıdır. Glisson kapsülü, iki yaprağa ayrılarak diyaframaya yapışır. Bu iki periton yaprağı, anterior ve posterior koroner ligamanlar olarak bilinir. Bu bağlar, sağda ve solda trianguler ligamanları oluşturur. Önde, anterior ve posterior koroner ligamanlar birleşerek falsiform ligamanı oluştururlar. Falsiform ligaman, karaciğeri karın ön duvarına asar. Umblikustan portal venin sol dalına giden sol umbilikal venin kalıntısı, ligamentum teres hepatisi oluşturur. Gastrohepatik ligaman ve hepatoduodenal ligaman, karaciğeri yerinde tutan diğer yapılardır. Portal hilus, karaciğerin alt yüzeyinde olup içerisinde sağ ve sol hepatik kanallar, hepatik arterin sağ ve sol dalı, portal ven, sempatik ve parasempatik sinir lifleri ve lenf nodları bulunur (14).

1.1. Lober ve Segmenter Anatomi

Karaciğerin segmental anatomisinin bilinmesi, lezyon lokalizasyonunun standardizasyonuna yardımcı olur. Karaciğer, vasküler yapılar temel alınarak segmentlere ayrılmıştır. Cantlie 1898'de fonksiyonel olarak sağ ve sol lob ayrımının safra kesesi yatağından inferior vena kavaya çekilen bir çizgi (Cantlie çizgisi-ana portal fissür) ile olduğunu ileri sürmüştür (16). Gole Smith ve Woodburne 1957'de hepatik ven dağılımına göre, Couinaud 1957'de, Bismuth 1982'de hepatik ven ve portal ven dağılımına göre karaciğer segment ve subsegmentlerini tariflemişlerdir (15).

Günümüzde kullanılan modern segmenter ayırım, 1957'de Couinaud ve yine 1957'de Goldsmith ve Woodburne'un çalışmaları ile ortaya çıkmıştır (17). Fonksiyonel anatomi portal damarların ve major hepatik venlerin dağılımını esas alır (Tablo-1). Üç hepatik venin veertikal seyirli hayali iz düşümü ile karaciğer dört segmente ayrılır. Orta hepatik venin iz düşümü, Cantlie çizgisinden geçer. Bu çizgi, portal, arteryel damarlanma ve biliyer drenaj açısından karaciğeri birbirinden bağımsız birimler içeren iki yarıma ayırır. Orta hepatik ven, vena kava inferior ve safra kesesini birleştiren düzlem ile karaciğer sağ ve sol loblara ayırır.

Karaciğer sağ lobu, sağ hepatik venin izdüşümüyle anteromedial (anterior segment) ve posterolateral (posterior) segmentlere ayrılır. Bu segmentlerin her birine bir portal venin dalı girer ve portal ven dallarının bulunduğu varsayılan çizgiler, hepatik fissür adını alır. Hepatik fissürler, karaciğer sağ lobundaki segmentleri inferior ve superior subsegmentlere ayırır. Kaudat lob (subsegment 1) veya Spiegel lobu, venöz drenajı doğrudan vena kava inferiora olan, işlev açısından bağımsız bir segmenttir. (18). Sol lob, sol hepatik ven ile medial ve lateral olarak ikiye ayrılır. Bu segmentler ise horizontal seyirli portal ven ile subsegmentlere ayrılırlar. Segment II ve segment III, sol lobun lateral parçasını oluşturur ve falsiform ligamentin solunda yer alırlar. Segment IV (kuadrat lob), sol lobun mediyal parçasını oluşturur ve falsiform ligamentinin sağındadır. Kraniyal parçası segment IVa, kaudal parçası segment IVb'dir. Sağ lob, sağ hepatik ven ile anterior ve posterior subsegmentine, portal ven ile süperior ve inferior subsegmentine ayrılır. Segment V, sağ lobun anterior-inferior subsegmentini, segment VI sağ lobun posterior-inferior subsegmentini, segment VII, sağ lobun posterior-süperior subsegmentini, segment VIII sağ lobun anterosüperior segmentini oluşturur (18).

Tablo-1:Karaciğer segment ve subsegmentleri (18).

Segment ve subsegmentler	Couinaud	Bismuth	Goldsmith- Woodburne
Caudat lob	I	I	Caudat lob
Sol lateral-superior	II	II	Sol lateral-superior
Sol lateral-inferior	III	III	Sol lateral-inferior
Sol lob medial	IV	IV a/b	Sol medial
Sağ anterior-inferior	V	V	Sağ anterior-inferior
Sağ anterior-superior	VIII	VIII	Sağ anterior-superior
Sağ posterior-inferior	VI	VI	Sağ posterior-inferior
Sağ posterior-superior	VII	VII	Sağ posterior-superior

1.2. Vasküler Anatomi

Karaciğerin kanlanması, %25 hepatik arter, %75 portal venle sağlanmaktadır. Portal ven, gastrointestinal sistemin önemli bir bölümünün kanını karaciğere getiren toplar damardır. Çölyak trunkus, süperior ve inferior mezenterik arterin gastrointestinal kanal, pankreas ve dalağa sağladığı kanı karaciğere taşıyan superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesi ile oluşur. Karaciğer hilusuna gelmeden önce sol gastrik ven (koroner ven) ve bazı küçük dallar da portal vene katılırlar. Portal ven; ana portal ven karaciğer hilus düzeyinde, büyük bir sağ ve daha küçük bir sol portal ven dalına ayrılır. Portal hilusta sağ ve sol ana dallarına ayrıldıktan sonra tekrarlayan dallanmalarla interlobüler venleri ve sinüzoidlere dökülen venülleri oluştururlar. Sinüzoidler, santral venleri, santral venler sublobüler venleri, bunlar da hepatik venleri oluştururlar. Hepatik venlerde kapak yoktur. Hepatik venler, vena kava inferiora dökülür (19).

Sol portal ven, ligamentum teres medialinde horizontal olarak seyreder. Ana kısmı karaciğer II. ve III. segmenti, superior ve inferior dallar IV. segmenti ve kaudat dallar I. segmenti besler. Sağ portal ven, anterior ve posterior dallara ayrılır. Anterior trunkusun dalları V. ve VIII. segmentleri, posterior trunkus dalları VI ve VII. segmentleri besler. Bu yapıdan herhangi bir sapma anatomik varyasyon olarak kabul edilir (20).

Hepatik arter, çölyak trunkusun dalıdır. Portal hilusta sağ ve sol dallara ayrılır. Tekrarlayan dallanmalarla interlobüler arterler oluşur. İnterlobüler arterlerin bir kısmı portal yapıları beslerken, bir kısmı arteriyolları oluşturarak doğrudan sinüzoidlere dökülür (19).

1.3. Biliyer Sistem

Safra kanalikülleri, Hering kanalları olarak bilinen terminal duktüllere (periportal kolanjioller) drene olurlar. Terminal duktüller, en küçük portal yolda birleşerek interlobüler safra kanallarını oluştururlar. Bu kanalların birleşmesi ile hiler intrahepatik safra yolları ve onların anastomozlaşması ile sağ ve sol hepatik kanalları, sağ ve sol hepatik kanalların birleşmesiyle, ortak hepatik kanalı oluşturur. Ortak hepatik kanal sistik kanal ile birleşerek anatomik olarak koledok olarak bilinen ortak safra kanalını (common bile duct, CBD)

oluşturur. Ortak safra kanalı, hepatoduodenal ligaman içinde portal venin önünde, hepatik arterin sağında seyreder. Duodenumun birinci kısmının arkasından, pankreas başının posteriorunda yer alan sulkusta oblik bir seyir göstererek, pankreas başı içine girer ve burada ana pankreatik kanal ile birleşerek ampulla Vateri olarak bilinen bölgede bir papilla ile duodenuma açılır (19).

1.4. Lenfatikler

Vücuttaki lenf sıvısının %15-20'si karaciğerde üretilir. Protein ve hücre açısından zengin olan karaciğer lenf sıvısı, perisinüzoidal yerleşimli Disse boşluklarında portal traktustaki birinci düzey lenfatik pleksuslara drene olur. Karaciğerin lenfatik drenajı, temel olarak hepatik arter çevresindeki hepatik ve çölyak lenf nodlarına olur. İlaveten, falsiform ligaman ve epigastrik damarlar yoluyla parasternal lenf nodlarına, karaciğer yüzeyinden sol gastrik lenf nodlarına ve karaciğerin periton ile kaplı olmayan çıplak yüzeyinden posterior mediastinal lenf nodlarına drenaj söz konusudur (19).

1.5. Sinirler

Karaciğer, çölyak pleksustaki sempatik ve parasempatik sinirler tarafından innerve edilir.

1.6. Varyasyonlar

Lobar agenezi oldukça nadirdir. Nispeten daha sık görülen sağ hepatik lob agenezisi, çoğu zaman intestinal sistem anomalileri ile birlikte görülür. Riedel lobu, sağ lobun dil benzeri kaudal bir uzantısı olup, tipik olarak sağ böbrek alt polünden daha aşağı seviyelere uzanmasıyla karakterizedir. En çok kadınlarda görülür. Diyafram yaprakları, karaciğerin diyafragmatik yüzeyinde, aksesuar fissürlere sebep olacak şekilde çentikler oluştururlar.

2. Fokal Kitle Lezyonları

Karaciğerde çok çeşitli fokal kitle lezyonları saptanmaktadır. Bu lezyonlar değişik şekillerde sınıflandırılabilir (21).

2.1. Karaciğer kitleleri

2.1.1. Benign Tümörler

2.1.1.1. Epitelyal Tümörler

- Hepatosellüler
 - Nodüler transformasyon
 - Fokal Nodüler Hiperplazi
 - Hepatoselüler Adenom
- Kolanjioselüler
 - Biliyer adenom
 - Biliyer kistadenom

2.1.1.2. Mezenkimal Tümörler

- Yağ dokusu tümörleri
 - Lipom
 - Myelolipom
 - Anjiomyolipom
- Kas dokusu tümörleri
 - Leiomyom
- Vasküler tümörler
 - Hemanjiyom
 - İnfanıl hemanjiyoendotelyom
 - Lenfanjiyom
 - Anjiyomiyolipom
- Mezotelyal tümörler
 - Benign mezotelyoma

2.1.1.3. Mikst doku tümörleri

- Mezenkimal hamartom
- Benign teratom

2.1.1.4. Diğer

- Adrenal rest tümörleri
- Pankreatik rest tümörleri

2.1.2. Malign Tümörler

2.1.2.1. Epiteyal tümörler

- Hepatoselüler
 - Hepatoblastom
 - Hepatoselüler karsinom

- Kolanjioselüler
 - Kolanjioselüler karsinom
 - Kistadenokarsinom

2.1.2.2. Mezenkimal tümörler

- Kan damarı tümörleri
 - Anjiosarkom (Hemanjioendotelyal sarkom)
 - Hemanjioendotelyom
- Kas dokusu tümörleri
 - Leiomyosarkom
 - Rabdomyosarkom
- Diğer tümörler
 - Embriyonel sarkom
 - Fibrosarkom

2.1.2.3. Tümör benzeri durumlar

- Kist
- Mezenkimal hamartom
- Biliyer hamartom
- İnflamatuvar psödotümör
- Peliozis hepatitis

2.1.2.4. İnfeksiyöz nedenler

- Piyojenik apse
- Tüberküloz
- Viral
- Fungal

2.1.2.5. Enfestasyon

- Helmintik
- Amip apsesi
- Fasiola

2.1.2.6. Diğer

- Karsinosarkom
- Teratom

- Karsinoid
- Primer lenfoma

2.2. Sekonder Tümörler (Metastazlar)

3. Hepatosellüler Karsinoma (HSK)

3.1. Epidemiyoloji

Hepatosellüler karsinom, genelde kronik karaciğer hastalığı zemininde oluşan karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. HSK, primer karaciğer karsinomalarının % 85-90'ını oluşturur (22). Malign karaciğer tümörleri içinde yetişkinlerde birinci, çocuklarda ise ikinci sırada yer almaktadır (1). Dünya genelinde beşinci sıklıkta görülür. En sık 5 ve 7. dekatlarda görülmektedir (22).

Son yıllarda artan kronik hepatit infeksiyonuna bağlı gelişen siroz nedeniyle HSK insidansı da artmaktadır. Tanı ve tedavisinde zorluklar halen tam anlamıyla aşılamamıştır. Ülkemizde HSK etiyolojisinde, %65 oranında viral hepatitlerin katkısının bulunduğu belirlenmiştir. Günümüzde, eskiden beri önemini sürdüren HBV, halen önemini korurken HCV'nin etkinliği giderek artmaktadır. 1994-2000 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, karaciğer sirozunda HSK prevalansının %13 olduğu görülmüştür (23).

HSK tanısı zor bir hastalıktır. HSK'ya yönelik patogmonik semptomların olmaması ve karaciğerin büyük fonksiyonel rezervi sebebiyle hastalar genelde geç tanı almaktadır (23). Çoğunlukla, serum markerları, bir ya da daha fazla görüntüleme yöntemi ve histolojik doğrulamaya gereksinim duyulmaktadır.

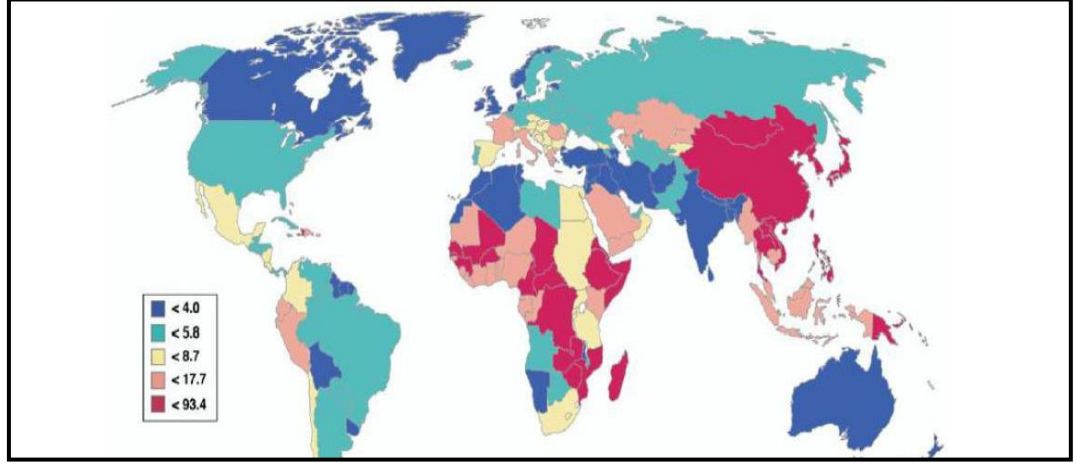
Üç tip gelişim paterni bulunur (6).

- Soliter tümör (%50).
- Diffüz infiltratif (%30-35).
- Çok sayıda nodüller (%16-20).

Diffüz infiltratif tip, en çok sirotik hastalarda görülür (1). Nodüler HSK, %50-80 oranında kapsüllüdür. Kapsülsüz olanlar, kötü sınırlıdır.

3.1.1. Görülme Sıklığı

Hepatosellüler karsinoma dünya genelinde farklı dağılım gösterir (Şekil-1). Bu durumdan, coğrafik farklılıklar ve etnik gruplar sorumludur (24).



Şekil-1: HSK'ın Dünya genelinde dağılımı (24).

3.1.2. Irk ve Etnik Özellikler

Hepatosellüler karsinom insidansı, aynı bölgede yaşayan değişik popülasyonlarda değişiklikler gösterebilir. Etnik gruplar arasındaki farklılık, eşlik eden karaciğer hastalığı, HSK için diğer majör risk faktörlerinin prevalansı ve maruz kalma süresiyle orantılıdır (24).

3.1.3. Cinsiyet

Hemen hemen tüm popülasyonlarda, HSK görülme sıklığı erkeklerde daha yüksektir, erkek/kadın oranı 2:1 ve 4:1 arasında değişir. Şimdilerde bu oran arasındaki en büyük farklılık, HSK yönünden orta riskli olan Avrupa ülkelerinde görülmektedir (>4:1). Erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni, cinsiyet ilişkili farklılıklara bağlı risk faktörleri ve androjenlere daha fazla maruz kalmalarıyla ilişkili görünmektedir. Erkeklerde riski artıran çevresel olmayan risk faktörleri arasında daha yüksek vücut kitle indeksi ve daha yüksek androjenik hormon seviyeleri sayılabilir (25).

3.1.4. Yaş

Hepatosellüler karsinoma'da global yaş dağılımı bölgesel, insidans oranları, cinsiyet ve olasılıkla etiyolojiye bağlı faktörlerle değişkenlik gösterir. ABD, Kanada ve İngiltere gibi düşük riskli popülasyonlarda, 75 ve üzeri yaşlarda görülürken, benzer patern yüksek riskin söz konusu olduğu birçok

Asya toplumlarında da görülür. Buna karşılık, yüksek riskli Afrika popülasyonlarında erkeklerde 60-65'li yaşlarda pik yaparken, kadınlarda 65-70 yaş arası pik yaparak düşüşe geçer. Bu yaş gruplarındaki değişiklik, sıklıkla popülasyondaki dominant olan hepatit virüs enfeksiyonunun varlığına, viral enfeksiyona yakalanma yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Özellikle, HCV taşıyıcıları yetişkin çağlarda bu virüsü alırken, HBV taşıyıcılarının çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda karşılaşır (2).

3.2. Risk Faktörlerin Dağılımı

Çoğu yüksek riskli bölgede, kronik HBV enfeksiyonu dominant risk faktörüdür. Aflatoksin-B1 ile kontamine gıdaların tüketimi majör risk faktörlerinden birisidir. HSK gelişiminde sirozun majör risk faktörü olması nedeniyle HSK'nın düşük oranda görüldüğü bölgelerde, siroz tanısıyla yaşayan hastaların giderek artması HSK'nın insidansının da giderek artmasının bir açıklaması olabilir.

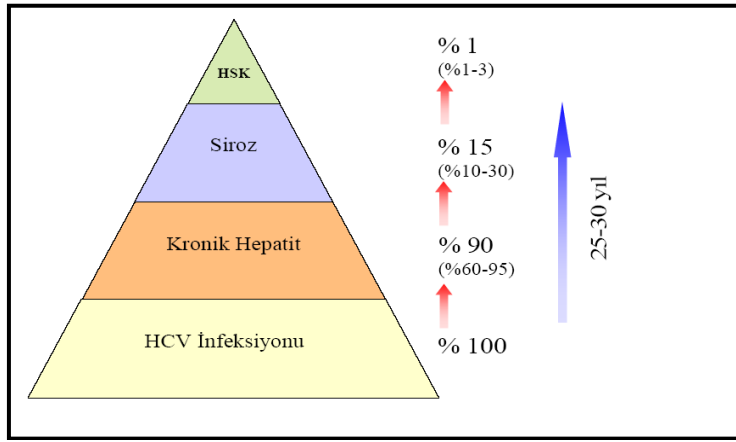
3.2.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Genel olarak, HBV enfeksiyonu, HSK'in en sık nedenidir. Dünya genelinde, yaklaşık 400 milyon kişinin bu virüsle enfekte olduğu düşünülmektedir. Vaka kontrol çalışmaları, kronik HBV taşıyıcılarında HSK riskinin genel popülasyona göre 5-15 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. HBV ile ilişkili HSK'nın yaklaşık %70-90'ı sirozlu hastalarda görülür. Bununla birlikte, HBV diğer nedenlerden farklı olarak siroz gelişmeden de HSK'e yol açabilmektedir. HBV ile ilişkili HSK riski, özellikle HBV'nin endemik olduğu bölgelerde daha belirgindir. HBV taşıyıcılarında, erkek cinsiyet, ileri yaş, uzun süreli enfeksiyon, Asya veya Afrika kökenli olma, siroz, aile öyküsü, aflatoksine maruz kalma, alkol ve sigara kullanımı, HCV veya hepatit D virüs (HDV) ile koinfeksiyon gibi riski artıran diğer durumlar siroz için uygun zemin oluşumuna katkıda bulunabilir (24).

3.2.1.2. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

Kronik HCV enfeksiyonu, HSK gelişimi için majör risk faktörlerindendir. HSK'lı hastalarda HCV değişik oranlarda bulunur. HCV ile enfekte hastalarda, uzun dönemli kohort çalışmaların yapılması zordur. Bununla birlikte, bir tahmin yapmak gerekirse 30 yılın sonunda bu oran %1-3 arasında değişir.

HCV, önce fibrozis, sonuçta siroza neden olarak HSK riskini artırır (Şekil-3). İnfeksiyondan 25-30 yıl sonra siroz oranları %15-35 arasında değişir. HCV ile enfekte hastalarda, siroza progresyonda kişiye ve çevreye ait faktörler viral faktörlerden daha önemli gibi görünmektedir. Bu faktörler arasında ileri yaş, virüsle uzun süreli enfeksiyon, erkek cinsiyet, ağır alkol alımı (>50 gr/gün), diyabet, obezite ve HBV veya HIV ile koinfeksiyon sayılabilir. HCV ile ilişkili sirozu olan interferonla başarılı olarak tedavi edilen hastalarda, antiviral tedavi HSK riskini ılımlı olarak azaltır (26).



Şekil-2: HCV İnfeksiyonunun doğal seyri (24).

3.2.1.3. Alkol

50-70 gr/gün'den fazla ve uzun süreli alkol kullanımı, HSK'nın bilinen önemli risk faktörüdür. Donato ve arkadaşları günde 60 gramdan fazla alkol alanlarda HSK riskinin lineer olarak arttığını bildirmişlerdir (27). Buna karşın, düşük veya orta düzeyde alkol alımının HSK üzerine etkisi açık değildir. Ciddi alkol alımıyla HCV veya HBV enfeksiyon birlikteliği, sinerjistik etki sergiler. Çoğunlukla bu faktörler, HSK riskini siroz gelişimini hızlandırarak artırır.

3.2.1.4. Toksik Maddelere Maruziyet

Aflatoxin-B1, Uluslararası Karsinoma Araştırma Derneği tarafından karsinojenik olarak kabul edilir. Aflatoxin alımı, HSK riskinde 4 kat artışa neden olurken, HBV enfeksiyonunda risk, 7 kat artar. Hem AFB1 alımı hem de HBV taşıyıcı olan bireylerde HSK riski 60 kat artış gösterir (28).

3.2.1.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Birçok HSK ve kriptojenik sirozun altında, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) ileri formları yer alır. Bu durum, nonalkolik steatohepatit olarak da adlandırılır (NASH). Kronik karaciğer hastalığı ve HSK için risk faktörlerini değerlendiren birçok çalışmada, hastaların çoğunluğunda HBV, HCV veya ağır alkol alımı saptanmamıştır (%30-40). Siroz veya HSK tanısı konulduğunda NASH'ın patolojik özelliklerini saptamak zordur. Birçok klinik zeminli vaka kontrol çalışmasında, kriptojenik sirozu olan HSK'li hastalar, yaş ve cinsiyet uyumluluyla viral etyoloji ve alkol kullanımıyla öyküsüyle karakterize hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla NASH'ı düşündüren klinik ve demografik bulgular saptanmıştır (29).

3.2.1.6. Obezite

ABD'de 900.000'den fazla bireyin 16 yıl boyunca takip edildiği prospektif bir çalışmada, 35-40 arası değişen yüksek vücut kitle indeksi olan erkeklerin normal vücut kitle indeksi olan erkeklerle karşılaştırıldığında HSK ile ilişkili mortalitede 5 kat artış saptanmıştır. Ancak, obezitenin HSK ile ilişkisi tam olarak kanıtlanamamıştır (30).

3.2.1.7. Diyabetes Mellitus

Diyabet, NAYKH ve NASH gelişimi üzerinden hem kronik karaciğer hastalığı hem de HSK gelişimi için ileri sürülen bir risk faktörüdür. Birçok vaka kontrollü çalışma, sıklıkla tip II DM ile HSK arasındaki ilişkiyi araştırmış, bu konuda diyabetin süresi ve tedavi altında olup olmaması ve muhtemel karıştırıcı faktörler olan diyet ve obeziteyi de inceleyecek ek araştırmaların yapılması gerektiği kanısına varılmıştır (30).

3.2.1.8. Sigara

Hepatosellüler karsinomun, hem düşük hem de yüksek insidansta görüldüğü bölgelerde, sigara ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, sigaranın HSK gelişimi üzerinde zayıf bir etkisinin olduğunu göstermiştir (30).

3.2.1.9. Oral Kontraseptifler

Karaciğer neoplazilerinde oral kontraseptiflerin (OKS) muhtemel rolüyle ilgili deneysel bulgular mevcuttur. Hepatositlerde HSK'da miktarı artan

nükleer östrojen reseptörleri bulunur. Bu durum, neoplastik dokudaki hormonal yanıtı gösterir. Oral kontraseptiflerin, hayvanlarda karaciğer tümörü gelişimini uyardığı gösterilmiştir. Östrojenin proliferasyonu hızlandırarak ve spontan mutasyon şansını artırarak karaciğer neoplazisine neden olduğu düşünülmekle birlikte, OKS ile HSK riski arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik kanıtlar yeterli değildir (31).

3.2.1.10. Diyet

HSK etiyolojisinde, alkol kullanımı ve aflatoksin kontaminasyonu dışında diyetin rolü açık değildir. Diyetteki antioksidanlar, özellikle selenyum ve retinoik asitin hayvanlardaki karaciğer tümörü gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Birçok epidemiyolojik çalışmada, kafein alımının, karaciğer enzimlerinde ve siroz riskinde azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (32).

4. Hepatoselüler Karsinomada Tanı

Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Grubu (EASL), HSK'nın tanısında yardımcı olacak ortak deklarasyonda bulunmuştur (33). HSK değerlendirmesinde, 2001 yılında EASL ve 2005 yılında AASLD tarafından klinik kılavuzlar yayınlanmıştır (34, 35).

4.1. Çapı iki Santimetreden Büyük Lezyonlar

Çapı 2 cm'den büyük lezyonlarda; ultrasonografi, BT, MR veya hepatik arteriyografi gibi iki ayrı görüntüleme yönteminde, vaskülaritenin artmış olarak gösterilmesi, HSK tanısı için yeterliyken; bir görüntüleme yöntemi ile birlikte AFP düzeyinin 400 ng/mL'den fazla bulunması, tanı koydurucu kabul edilmektedir. Ancak, bu şekilde tanı konulabilmesi için karaciğer zemininde sirozun bulunması ve hızlı sekans görüntülemeye güçlü kontrast tutmaları gerekmektedir. Radyolojik kriterler, %100 duyarlılık ve %98,8 özgüllük gibi mükemmel bir tanısal doğruluğa sahiptir. Şüpheli radyolojik bulguları olan vakalarda, ince iğne aspirasyon biyopsi'si önerilmektedir (33).

4.2. Çapı iki Santimetreden Küçük Lezyonlar

Görüntüleme teknikleri, çapı 2 cm'den küçük nodüllerin ayırıcı tanısında yeterli tanısal doğruluğa sahip değildir. Normal veya hafif yükselmiş olabilen AFP düzeylerinin, tanı değeri sınırlıdır. Malignite şansı, %50'den az

olan bir cm'den küçük lezyonlarda, 3 ayda bir US takibi, boyutu 1-2 cm olan lezyonlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilir (33).

4.3. Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Hepatosellüler karsinomada, karaciğer biyopsisinin rolü tartışma konusu olmakla birlikte, 2 cm'den büyük lezyonlarda HSK tanısı için, hem EASL hem de Birleşik Organ Paylaşım Programı (UNOS)'nın tanı kriterlerine göre biyopsi şart tutulmamaktadır. İleri görüntüleme yöntemleri ve bu yöntemleri değerlendirecek yeterli uzmanın olmadığı merkezlerde, 2 cm'den küçük lezyonlarda biyopsi önerilmektedir. Biyopsinin, düşük oranda tümör yayılma riski mevcuttur. Tümör yayılma prevalansı %0,003 ile %5 arasında değişmektedir. İki cm'den küçük lezyonlarda yanlış negatif biyopsi oranının yaklaşık %30-40 arasında olduğu düşünülürse, negatif bir biyopsi sonucu HSK tanısını dışlamayacağı ortadadır (33).

4.4. Serum Markerlerinin Rolü

Hepatosellüler karsinoma tanısında en çok kullanılan markerlar, AFP, Lens culinaris agglutinin-reaktif alfa-fetoprotein (alfa-fetoprotein-L3) ve vitamin K antagonisti-II ile uyarılan proteindir. Bu marker'lerin HSK tanısında duyarlılık ve özgüllüğü, kullanıldıkları eşik değerin düzeyine göre değişir. Alfa fetoprotein düzeyinin 10-20 ng/mL arasında olması, %60 duyarlılık ve %90 özgüllüğe sahiptir. Görüntüleme yöntemleriyle saptanan karaciğer kitlesinde, 400 ng/mL üzerindeki eşik değerler tanı değerini artırmaktadır. Alfa fetoprotein L3 seviyelerinin total AFP düzeylerinin üzerine çıkması (>10) küçük hepatosellüler karsinomalar için spesifiktir. Hepatosellüler karsinoma tanısında, birçok laboratuarda bulunmayan vitamin K antagonisti II ile uyarılan protein, total AFP'e göre daha özgüldür (36).

4.5. Hepatosellüler Karsinomada Tarama

Her ne kadar tarama yöntemlerinin sağkalımı artırdığına yönelik kesin kanıt bulunmasa da, yüksek risk grubundaki hastalarda serum AFP veya karaciğere yönelik US ile tarama yapılır. US'nin duyarlılığı %84, özgüllüğü %90'dan fazladır (37). Ultrasonografi-AFP kombinasyonu sadece US'ye göre duyarlılığı %5-10 artırır. The United States Preventive Services Task Force, National Comprehensive Cancer Network ve American Cancer Society'nin

HSK yönünden tarama için spesifik kılavuzları yoktur. ABD Ulusal Karsinoma Enstitüsü survi yararı olmamasına rağmen rutin taramayı önermektedir. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ve EASL yüksek riskli hastalarda her 6 ayda bir US önermektedir (3).

5. Tanısal Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Ayrıntılı bir preoperatif değerlendirme, gereksiz cerrahinin önlenmesine yardımcıdır. Bu açıdan bakıldığında cerrahi tedavi adayı olan hastalardaki malign tümörlerin doğru evrenmesi kritik bir role sahiptir. Görüntüleme tedavi olabilecek hasta seçiminde hayati rol oynamaktadır.

5.1. Ultrasonografi

Beş cm'den küçük lezyonlar, US'de homojen hipoekoik izlenirken, büyüdükçe yağlanmaya bağlı olarak ekojenitesi artabilir. Büyük boyutlu HSK'ler nekroz ve fibröz kapsül nedeniyle heterojen eko örneği verir; hipoekoik görünüm baskındır. Çevre karaciğer parenkiminden keskin sınırla ayrılır. Kapsül formasyonu hipoekoik olarak görülür. Peritümöral halo görülmesi malignite bulgusudur (39). İntraoperatif US, preoperatif teknikler ile elde edilemeyen önemli veriler sağlayan ve rezeksiyon kararını etkileyebilen problem çözücü bir tekniktir. (38).

Renkli Doppler incelemede 'basket' paterni denilen periferden merkeze doğru yoğun vaskülarizasyon izlenir. Bu görünüm, tümörün hipervasküler karakteri ve tümör içi şantları gösterir (1). Vasküler trombüs içinde Doppler US ile tespit edilen arteriyel akım, tümöral trombüs için %100 spesifiktir (40). RDUS ile portal ve hepatik venöz sistemde normal akım izlenmesi vasküler invazyon olmadığını gösterir (6).

Günümüzde US, kontrast ajanlarının kullanıma girmesiyle birlikte daha da etkin hale gelmiştir. Levovist ile HSK ayırıcı tanısı, tümör gradinin belirlenmesi ve transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) sonrası yanıt değerlendirilmesi yapılabilmektedir. İkinci kuşak yeni bir kontrast madde olan Sonazoid, kullanımının daha kolay olması ve enjeksiyon sonrası 60-120. dakikaya kadar stabil görüntüler elde edilmesi nedeniyle Levovist'ten daha üstün görünmektedir (41).

5.2. Anjiografi

Anjiografi, karaciğer vasküler anatomisinin en ince ayrıntısına kadar gösteren bir yöntemidir. Diğer görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte rolü azalmakla birlikte, embolizasyon gibi tedavi edici girişimsel işlemlerde kullanımı giderek artmaktadır.

5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Siroz seyrinde görülen nodüller, zamanla malign dejenerasyon göstererek HSK'ya dönüşebilirler. Rejenerasyon nodülleri, T1 ve T2 sekanslarda hipo veya izointens olarak izlenirler. Bu nodüllerin en büyüklerine adenomatöz hiperplastik nodül (AHN) adı verilir. Prekarsinöz olan AHN'ler T1-ağırlıklı sekanslarda hiperintens, T2-ağırlıklı sekanslarda izointens görülürler. AHN içindeki displazik odak, T2 ağırlıklı görüntülerde izointens izlenen nodül içinde hiperintens odak şeklinde görülür ('nodül within nodule sign') (6).

Çoğu HSK, karaciğer parenkimine göre T1-ağırlıklı sekanslarda hipointens olmakla birlikte, izo veya hiperintens de olabilir. 1.5 cm'den küçük HSK, genellikle izointenstir. Üç cm'den küçük lezyonlar, T1-ağırlıklı sekansda hiperintens izlenen kitleler, özellikle tümöral diferansiasyon, intratümöral lipid, bakır veya glikojen varlığı ile korelasyon gösterir. T2A sekanslarda ise genelde hiperintens olarak izlenirler. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra arteriyel fazda boyanan lezyon, portal venöz fazda yıkanırken, geç fazda kapsüler boyanma görülür (42). T2-ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal paterni, daha çok iyi diferansiye tümörlerle korelasyon gösterir. 2 cm'den küçük lezyonlar, arteriyel fazda yoğun homojen boyanma gösterirler. 2 cm'den büyük lezyonlar arteriyel faz imajlarda heterojen boyanma eğilimindedir. Nekroz, yağ ve hemoraji büyük lezyonların heterojen görünümüne katkıda bulunur (43). Sirotik bir karaciğerde, nodülün arteriyel fazda boyanması ve venöz fazda yıkanması HSK için oldukça spesifiktir iken, herhangi bir boyanmanın olmaması HSK tanısını yüksek bir oranda dışlar (44).

Fibröz kapsül/psödokapsül formasyonu, MR görüntülemeye HSK'nın temel bulgusudur. Kapsül formasyonu 1.5-2 cm'den büyük lezyonlarda daha sık görülür. Kapsül varlığı, tümöral diferansiasyon ile korelasyon gösterir.

Kapsül, çevre parenkime göre T1 ve T2-ağırlıklı imajlarda hipointenstir. Dinamik kontrastlı imajlarda, kapsül portal venöz fazda boyanma gösterirken, geç fazlarda boyanması artar (45). HSK'nın ekstrakapsüler invazyonu ya kapsülden protrüzyon gösteren tümör nodülü olarak veya komşu bölgede satellit nodül olarak görülür. Venöz invazyon, HSK'nın sık bir komplikasyonu olarak portal sistemde hepatik venöz sisteme göre daha sık görülür. Tümör trombüsü, arteriyel fazda boyanma görülürken; portal venöz ve geç fazlarda, venöz dolum defekti şeklindedir (46).

5.4. Bilgisayarlı Tomografi

HSK, kontrastsız BT'de bazen izodens olmak üzere, genellikle hipodens görülür. Büyük tümörlerin farklı dansitedeki nodüllerinden oluşan yapısına 'mozaik patern' adı verilir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası tümör boyutu, vaskülaritesi ve nekroz miktarına bağlı olarak hızlı ve geçici boyanma görülür. Tümör içerisindeki arterioportal şantlar, arteriyel fazda erken portal boyanma veya tümöre komşu karaciğer parenkiminde kama şeklinde perfüzyon artışına neden olabilir (39). Hepatosellüler karsinom, soliter kitle, dominant kitle ve çevreleyen satellit nodüller, multifokal kitle veya difüz infiltratif kitle şeklinde görülebilmektedir. HSK'nın büyük kısmının hipervasküler olması nedeniyle BT'de arteriyel fazda hızlı boyanma, portal fazda yıkanma görülür (47). Büyük boyutlu tümörler, heterojen veya mozaik paternde boyanır. İyi differansiye tümörler, portal venöz fazda daha iyi görüntülenir. Kapsül boyanması veya kitle içi boyanan septalar da portal fazda görülebilir. Çok kesitli BT'nin HSK saptanmasındaki sensitivitesi %86'yı bulmaktadır (48).

Fokal ve diffüz karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde BT en duyarlı tetkiklerden birisidir. Genellikle, karaciğer içindeki lezyonu tespit etmek, lezyonun yayılımını değerlendirmek ve doğru tanı için tercih edilen BT'nin özellikle son yıllarda teknolojik gelişmeler ile birlikte tanı değeri arttırmıştır. BT görüntüleri, kontrastsız, bolus tarzında enjeksiyon sonrası arteriyel ve portal fazlarda elde edilmektedir. Bolus enjeksiyon ile birlikte yapılan dinamik BT incelemenin daha fazla bilgi sağladığını ve rutin olarak kontrastsız incelemenin gereksiz olduğunu belirtilmektedir (49). Ancak,

kanama ve kalsifikasyon aranıyorsa ya da dansite ölçümü yapılacaksa kontrastsız incelemeler gereklidir (48).

İyotlu kontrast maddeler, ekstrasellüler alanda dağılım gösterir. Başlangıçtaki intravasküler dağılım sonrasında, ekstrasellüler yatakta dağılırlar. BT’de radyografik attenüasyon artışı ile karakterizedir.

İnceleme kontrast maddenin intravenöz yolla 2-5 ml/sn hızda enjeksiyonu sonrasında arteriyel faz, portal faz ve hepatik venöz fazda yapılır.

- Erken arteriyel faz: Normal karaciğer, portal venden gelen kanın yarattığı dilüsyon etkisi nedeniyle boyanmaz. Bu fazda yalnızca hepatik arteriyel sistem içerisinde kontrast madde bulunması arteriyel yapıların daha ayrıntılı incelenmesine olanak sağlar.
- Portal venöz faz: Arteriyel boyanma düşerken, portal boyanma artar. Kontrast madde, intravasküler alandan ekstrasellüler alana geçer. Bu redistribüsyon fazıdır. Portal venöz faz, bilinen veya şüpheli primer veya metastatik tümör olgularında rutin olarak uygulanmalıdır.
- Hepatik venöz faz: Bu fazda, vasküler yatak attenüasyonu azalmıştır. Kontrast madde, ekstrasellüler alanın ekstrasellüler ve intravasküler kompartmanlarında, karaciğerde eşit biçimde dağılır. Bu faz, kitle karakterizasyonunda yardımcıdır. En iyi hepatik venöz anatomi, bu fazda gösterilir (50).

5.4.1. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT)

ÇKBT ile karaciğer kontrast uygulamaları: ÇKBT’de tüp dönüş hızı 0.5 sn’nn altında, dedektör sayısı arttırılmıştır (4, 8, 16, 64, 128, 256, 320 dedektör). Sonuçta, bilgi toplama ve işleme hızı artmış, inceleme süresi belirgin olarak kısalmıştır. ÇKBT’nin belirtilen teknik özellikleri ile karaciğeri birkaç saniyede taramak olanaklı hale gelmiştir. Bu durum multifazik inceleme yapılmasına olanak sağlamaktadır (51). Tarama hızının artması, özellikle BT anjiyografi uygulamalarında kontrast madde dozundan tasarruf edilmesine imkan vermektedir.

6. Hepatoselüler karsinomada klinik ve radyolojik evreleme

Klinik, radyolojik ve gerektiğinde histopatolojik olarak tanı sonrası uygun tedavi protokolünün belirlenebilmesi ve prognozun saptanabilmesi için evreleme gereklidir. Çoğu olguda, siroz varlığı tedavinin uygulanabilirliğini, etkinliğini ve hastalık prognozunu etkilemektedir. Tümör evresi, hastanın genel sağlık durumu, karaciğer fonksiyonları ve tedavinin etkinliği HSK prognozunu belirlemektedir (53). Günümüzde, prognozun belirlenmesi ve tedavi yönteminin seçiminde birçok evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemlerinden birkaç tanesi tüm prognostik faktörleri etkileyen değişkenleri kullanmaktadır (Tablo-2, Tablo-3, Tablo-4). Okuda evrelemesi ve Child-Pugh sınıflaması gibi klasik sınıflamalar tek başına yeterli olmayıp yeni evreleme sistemlerinin bir parçası olarak kullanılmaktadırlar. Chinese Univesity Prognostic Index (CUPI), Cancer of the Liver Italian Programme (CLIP) ve Fransız evreleme sistemleri tümör boyut ve multiplisitesini çok göz önüne almadan daha çok ileri evre olguları saptamaya yöneliktir.

Tablo-2: Okuda Evreleme sistemi (54).

Puan	0	1
Tümör boyutu	< Karaciğerin %50'si	>Karaciğerin %50'si
Asit	Yok	Var
Albumin(gr/dl)	>3	<3
Bilirubin (mg/dl)	<3	>3

Okuda stage I:0 puan, stage II: 1 veya 2 puan, stage III: 3 veya 4 puan

Tablo-3: Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi (54).

	Anormallilerle birlikte artan puan		
	1	2	3
Ensefalopati (evre)	Yok	1-2	3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Albumin (gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<3.5
PT de uzama (sn)	1-4	4-6	>6
Bilirubin (mg/dl)	1-2	2-3	>3

Sınıf A: 5-6 puan (iyi operatif risk) Sınıf B: 7-9 puan (orta operatif risk) Sınıf C: 10-15 puan (kötü operatif risk)

Tablo-4: HSK Evrelemesinde kullanılan prognostik faktörler (54).

Sınıflama	Tümör evresi	Karaciğer fonksiyonu	Sağlık durumu
Okuda evrelemesi	%50 karaciğer tutulumu	Bilirubin Albümin Asit	–
Fransız sınıflaması	Portal invazyon AFP	Bilirubin ALP	Karnofsky
CLIP sınıflaması	%50 karaciğer tutulumu AFP	Child-Pugh	–
BCLC evrelemesi	Portal invazyon Metastaz Morfoloji Okuda	Child-Pugh Portal HT Bilirubin	PST
CUPİ indeksi	TNM AFP	Asit Bilirubin ALP	Semptomlar

BCLC, genel kabul görmekle birlikte, Japonya’da Japon hepatoloji birliği tarafından 2007’de oluşturulan ve 2009’da modifiye edilen tedavi algoritması kullanılmaktadır (55). Bu algoritma, olguları ekstrahepatik yayılım olup olmasına göre, karaciğer fonksiyonları, vasküler invazyon, tümör sayısı ve boyutuna göre ayırmaktadır. Solid tümörler için yaygın olarak kullanılan TNM klasifikasyonu, altta yatan sirozun derecesini içermediği için ciddi kısıtlamalar içermektedir. Bu nedenle, Barcelona Kliniği Karaciğer Karsinoma Klasifikasyonu ve Karaciğer Karsinoma İtalya Skorlaması gibi diğer evreleme sistemleri geliştirilmiştir (Tablo-5).

Tablo-5: HSK için Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi (56).

BCLC evresi	PST	Tümörün evresi	Okuda	Karaciğer fonksiyonu
Evre A: erken HSK	0			
A1	0	Tek	I	Portal HT (-) Bilirubin: N
A2	0	Tek	I	PortalHT(+) Bilirubin: N
A3	0	Tek	I	Portal HT Bilirubin yüksek
A4	0	3 Tümör <3cm	I-II	Child-Pugh A- B
Evre B:	0	Geniş Multinodüler	I-II	Child-Pugh A- B
Evre C:	1-2*	Vask. İnv. Uzak yayılım	I-II	Child-Pugh A- B
Evre D:	3-4+	Herhangi biri		Child-Pugh C

Evre A ve B: tüm kriterler sağlanmalıdır.

Evre C: en az bir kriter; *PST 1–2 veya vasküler invazyon/ ekstrahepatik yayılım.

Evre D: en az bir kriter; +PST 3–4 veya Okuda evre III/Child-Pugh C.

*Doğu Kooperatif Onkoloji Grubunun performans skalası baz alınarak değerlendirildi

0: asemptomatik, 1: semptomatik ve tamamen ambulator, 2: semptomatik ve günün <% 50'sinde yatağa bağımlı, 3: semptomatik ve günün >% 50'sinde yatağa bağımlı, 4: tamamen yatağa bağımlı.

Amerikan karsinoma komitesi (AJCC) tarafından rezeksiyon uygulanmış olgular değerlendirilerek TNM sınıflaması modifiye edilmiştir. Evreleme için patolojik değerlendirme gereklidir. Bu durum modifiye TNM sınıflamasının klinik kullanımını kısıtlamaktadır (57) (tablo-6, tablo-7).

Tablo 6: Modifiye TNM klasifikasyonu

T1	Tek nodül < 2 cm, vasküler invazyon (-)
T2	Tek nodül, 2-5 cm, vasküler invazyon (+) ya da çok sayıda nodül <5 cm
T3a	Çok sayıda nodül > 5 cm
T3b	Herhangi bir boyutta tek yada çok sayıda nodül, portal veya hepatik ven dallarında invazyon (+)
T4	Komşu organlara invazyon yapan tümör ya da tümörler
N1	Rejyonel lenf nodu tutulumu
M1	Metastatik hastalık

Tablo-7: Anatomik evre / prognostik grup (57)

Evre	T	N	M
1	T1	No	Mo
2	T 2	No	Mo
3 a	T 3a	No	Mo
3 b	T 3b	No	Mo
4 a	T1-4	No	Mo
4 b	T1-4	No-1	M1

Karaciğer tümörlerinin evrelendirilmesinde, karaciğer içindeki tümörün yaygınlık derecesi, porta hepatis, inferior vena kava, ana safra yollarının invazyonu ve ekstrahepatik yayılım araştırılır. Ana portal ven, hepatik arter ve safra yollarının invazyonu anrezektabilite kriteridir. HSK'nın prognozunu etkileyen en önemli faktör, vasküler invazyondur. Prognozu etkileyen diğer faktörler, tümörün birden çok sayıda olması ve boyutunun 5 cm'den büyük olmasıdır. Tümör çevresinde bulunan kapsül formasyonu iyi prognoz göstergesidir. Portal ven invazyonunun %40, segmental hepatik ven invazyonunun %8.3, akciğer veya portal lenf nodu yayılımının %3.4 ve santral sinir sistemi yayılımının %1.5 oranında olduğu bildirilmiştir (6).

7. Hepatosellüler Karsinomada Tedavi Seçenekleri:

7.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi rezeksiyon, küratif bir yöntem olmasına rağmen, eşlik eden siroz, hastaların %90'ında rezeksiyon yapılmasına engel oluşturmaktadır.

Hepatosellüler karsinomada tedavi gerektiren sadece tümörün kendisi değil aynı zamanda altta yatan karaciğer hastalığıdır. Tümörün yer aldığı karaciğer bölümünü besleyen portal venin operasyon öncesi embolizasyonu, sınırlı hepatik rezerve sahip hastalarda, cerrahi sonrası kalması planlanan yetersiz karaciğeri büyütür, rezeke edilebilirliği artırır (58).

7.2. Karaciğer transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu, altta yatan kronik karaciğer hastalığı ve HSK'nın tedavisinde kür sağlayabilen gold standart yöntemdir (59).

7.3. Girişimsel Radyoloji Ünitelerinde Uygulanan Tedaviler

7.3.1. Radyofrekans Ablasyon ve Perkutan Etanol Enjeksiyonu

Radyofrekans ablasyon (RFA), perkutan etanol enjeksiyonu (PEE), mikrodalga ablasyon gibi lokal ablasyon oluşturan palyatif yöntemler cerrahiye alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Radyofrekans/kriyo gibi termal ablasyon ve perkutan etanol enjeksiyon tedavilerinin daha çok küçük tümörlerde etkin olduğu gösterilmiştir (60).

Perkutan ablasyon teknikleri, özellikle cerrahi yapılamayan olgularda tümörsüz yaşam süresini uzatmaktadır. RFA, doku içinde yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla doku kuruması ve koagülatif nekroz alanları oluşturarak sıcaklık değişimlerine neden olur. Perkutan, laparoskopik veya açık cerrahi sırasında uygulanabilir (58). Üç cm'den küçük lezyonlarda daha etkilidir (61).

7.3.2. Transarteriyel Tedaviler

Karaciğerin primer ve sekonder maligniteleri %90 oranında hepatik arterden beslenmektedir. Transarteriyel girişimler, rezeksiyon veya perkutan tedaviler için uygun olmayan, HSK'lı hastaların tedavisinde palyasyon sağlar. Saf embolizasyona ek olarak kemoterapötik ajanların hepatik artere enjeksiyonu da söz konusudur (58).

7.3.2.1. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

TAKE, temel olarak lipiodol bazlı ve ilaç salan partiküller yoluyla olmak üzere yapılmaktadır (58). Lipiodol, hepatik artere enjekte edildiğinde selektif olarak hepatosellüler karsinom içinde birikmektedir. Verilen lipiodol, tümör dokusu içinde aylarca kalmasına rağmen, çevresindeki normal veya sirotik dokudan 5-7 gün içinde temizlenmektedir. Lipiodolün selektif olarak tümör

içinde tutulması, hem tanı hem de tedavi amaçlı kullanılmaktadır. TAKE sonrası kitle içinde lipiodol retansiyonu, nekroz lehine kabul edilmektedir. HSK'ların büyük çoğunluğu, hipervasküler özellikte olduğundan tümörü çevreleyen ve besleyen hepatik arter dalları belirginleşir. Bu nedenle, tümör ile birlikte tümör çevresindeki karaciğer parankiminde lipiodol tutulumu etkili tedavi şeklidir. Lipiodol ile birlikte en çok mitomisin, adriamisin veya cisplatin grubu kemoteropötikler kullanılmaktadır (61).

TAKE'nin en önemli yan etkisi ateş, karın ağrısı ile karakterize olan ve karaciğer yetmezliği riskini arttıran postembolizasyon sendromudur.

7.3.2.2. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE)

Radyoembolizasyon, internal radyasyon tedavisi olup radyoaktif ajan (Yttrium-90) taşıyan mikrosferlerin iodize yağ ile birlikte hepatik arterden infüzyonundan oluşmaktadır. Bu yöntem ile selektif olarak tümör dokusuna yüksek doz radyasyon verilmektedir. Brakiterapinin bir başka çeşidi olan radyoembolizasyonda, TAKE'de kullanılan kemoterapötik ajan yerine radyasyon yüklü partiküller kullanılır. Radyasyonun uygulandığı dokuda, tümör tipinden bağımsız olarak nekroza sebep olur (62).

7.4. Konvansiyonel Sistemik Kemoterapi

Medikal tedavi, ileri evre, vasküler invazyon veya uzak metastazı olan olgularda uygulanabilir. Ancak, özellikle primer karaciğer karsinomları kemoterapötiklerin çoğuna dirençlidir. HSK'da çoğunlukla kullanılan ilaç doxorubisindir (58).

7.5. Kombinasyon Tedavisi

Beş cm'den küçük tümörlerde, TAKE'yi takiben radyofrekans termal ablasyonun kombine edilmesi yanıt şansını artırır. Bununla birlikte bu işlemlerin yararlılığının daha geniş hasta gruplarında onaylanması gerekmektedir (58). Bu çalışmada, ÇKBT'deki ameliyat öncesi saptanan bulgular, cerrahi ve patolojik bulgularla karşılaştırarak HSK tanı ve evrelemesindeki rolü araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 3 Ocak 2012 tarih ve 2012-1/18 nolu karar ile alınan onaya dayanarak, Ekim 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Departmanında ÇKBT ile değerlendirildikten sonra karaciğer rezeksiyonu yapılan ve histopatolojik olarak HSK tanısı alan 27 kitlede yapıldı. Cerrahi öncesi radyolojik bulguları ile inoperabl kabul edilen veya perkutan biyopsi sonucunda HSK tanısı konularak TAKE ve RF Ablasyon gibi palyatif tedavi uygulanan olgular ve HSK ön tanısıyla rezeksiyon yapılan, ancak histopatolojik tanısı HSK almayan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olguların yaşı, cinsiyeti, etyolojileri, ameliyat öncesi ÇKBT bulguları, ameliyat sırasında saptanan cerrahi bulgular, uygulanan rezeksiyon tipi, histopatolojik bulguları hasta kayıtlarından tarandı. ÇKBT tetkikleri ile operasyon tarihleri arasında 21 olguda 20 gün ve daha kısa süre, 6 olguda ise 20 günden daha uzun süre mevcuttu. Radyolojik olarak değerlendirilen parametreler aşağıda sunulmuştur;

- Kitle boyutu
- Tutulum şekli
- Kapsül formasyonu
- Nekroz varlığı
- Santral skar formasyonu
- Kalsifikasyon
- Hepatik arter, portal ven, hepatik ven tutulumu,
- Asit
- Lenf nodu tutulumu
- Arteriyel fazda boyanma derecesi
- Portal venöz fazda yıkanma derecesi
- Arterioportal shunt
- Glisson kapsül invazyonu

Vasküler tutulum, cerrahi öncesi dönemde BT angiografi ile değerlendirildi. Lezyonların karaciğer parenkimine göre arteryel fazdaki boyanma paternleri ve portal venöz fazdaki yıkanma profilleri ile patolojik differansiyasyon dereceleri kıyaslandı. Olgular radyolojik ve cerrahi bulgular doğrultusunda “TNM” sistemine göre evrelendirildi ve lezyonların TNM Evresi ile patolojik differansiyasyon dereceleri arasındaki uyum karşılaştırıldı. Radyolojik bulgular; ameliyat esnasındaki cerrahi bulgular ve ameliyat sonrası histopatolojik bulgular ile karşılaştırıldı.

BT Tekniği

Çalışmada çok kesitli BT cihazı (Siemens SOMATOM Definition AS+, Erlangen, Almanya) kullanıldı. Bu cihaz 64 kanallı dedektöre sahip tek bir X-ışını tüpü içermekte ve her bir tüp rotasyonunda 0.6 mm kolimasyonlu 128 kesit üretebilmektedir. Kontrastsız üst abdomen imajlarına ek olarak, intravenöz yolla kontrast madde enjeksiyonu sonrası erken arteryel fazda BT angiografi imajlarına ek olarak, geç arteryel faz, portal venöz faz ve denge fazında imajlar elde edildi. Kontrast madde dozu, 100 ile 150 ml, enjeksiyon hızı 3-5 ml/sn idi.

Radyolojik Değerlendirme

Elde edilen görüntüler, Siemens Syngo CT workplace iş istasyonunda (Siemens, Erlangen, Almanya) birbirinden ve cerrahi-patolojik bulgulardan habersiz iki radyolog tarafından 3D programında MPR (multiplanar reformat) tekniği, MİP (maximum intensity projection) ve VRT (volume rendering technique) kullanılarak incelendi. Lezyonlar Couinaud sınıflamasına göre lokalize edildi. Lezyonların aksiyel kesitlerde en iyi seçildiği düzeydeki en uzun boyutu, sayısı, tutulum şekli değerlendirildi.

Lezyonlar, öncelikle homojen veya heterojen olarak sınıflandırıldı. Homojen görünüme sahip olanlar karaciğer parenkimine göre izodens, hiperdens, hipodens olarak; heterojen görünüme sahip olanlar hipo-izodens

ve hiper-hipodens olarak sınıflandırıldı. Lezyonların arteriyel fazdaki boyanması ve portal venöz fazdaki yıkanma dereceleri Region of Interest (ROI) kullanılarak değerlendirildi. ROI ölçümünün nekroz, kalsifikasyon ve damar içermeyen homojen karaciğer dokusunun seçilmesine özen gösterildi. Erken arteriyel fazda BT anjiyografi imajlarında hepatik arter ve dallarının invazyonu aksiyel, sagittal ve koronal planda değerlendirildi. Portal venöz fazda, portal ven ve dalları, vena kava inferior ve hepatik venlerdeki invazyon, aksiyel, sagittal ve koronal planda değerlendirildi. Lezyonlardaki kapsül varlığı, nekroz, kalsifikasyon, lenf nodu tutulumu, santral skar, asit, arterioportal shunt ve kapsül invazyonu değerlendirilerek bulgular kaydedildi.

Patolojik Değerlendirme

Rezeke edilen spesmenlerdeki tümörler, karaciğer patolojilerinde deneyimli bir patolog tarafından BT ve operasyon bulgularından habersiz olarak incelendi. Diferansiasyon dereceleri WHO kriterlerine göre sınıflandırıldı. Patolojik olarak HSK; iyi diferansiye (evre 1), orta diferansiye (evre 2), kötü diferansiye (evre 3), indiferansiye (evre 4) olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizlerde SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 3,0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Man-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında değişkenlerin bağımlı olması durumunda McNemar Testi, bağımsız olması durumunda Pearson Ki-Kare ve Fisher'in kesin Ki-kare testleri uygulandı. Değişkenler arası ilişkinin incelemesinde Sperman ve Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Betimleyici istatistikler olarak medyan, minimum, maksimum, n, ve yüzde değerleri verilmiştir. Çalışmada $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HSK ön tanısıyla çalışmaya alınarak ÇKBT bulguları incelemeye alınan toplam 27 olgunun; 6'sı kadın 21'i erkek idi. Olguların yaşları 53 ile 76 arası olup ortalama yaş 63 ± 6.55 idi. Erkeklerde 62.81 ± 5.96 , kadınlarda 67.67 ± 7.71 olan ortalama yaş, cinsiyetler arasında farklı değildi ($p=0.111$).

Etyolojik olarak; 17 olgunun 12'sinde sirozun eşlik ettiği kronik hepatit B (HBV) infeksiyonu mevcuttu. Bir olguda hepatit C (HCV) zemininde gelişen siroz mevcuttu. İki olguda HBV-HCV, üç olguda alkolik zeminde gelişen siroz mevcuttu. 4 olgunun etyolojisi belirlenemedi. Olguların 6'sına karaciğer transplantasyonu, 20'sine karaciğer rezeksiyonu uygulandı; laparotomiye alınan 1 olgu inoperabl kabul edilerek intraoperatif biopsi yapıldı.

Kitle boyutu ÇKBT'de: 45 mm (12-180), cerrahide: 42 mm (10-200), patolojik olarak 42 mm (8-170) olarak ölçüldü (tablo-8). Ortalama kitle boyutu açısından ÇKBT ile cerrahi ($p=0.001$, korelasyon katsayısı $r = 0.991$) ve patolojik bulgular arasındaki kıyaslamada ($p<0.001$, korelasyon katsayısı $r=0.989$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Kitle boyutu 30 mm ve daha küçük olan toplam 11 lezyonun 7'si iyi diferansiye, 4'ü orta diferansiye idi. Kitle boyutu 30-50 mm arasında olan toplam 6 lezyonun; 4'ü orta diferansiye, 2'si iyi diferansiye idi. Kitle boyutu 50 mm'den büyük olan 9 lezyonun 3'ü az diferansiye, 4'ü orta diferansiye, 2'si iyi diferansiye idi. Bulgular, kitle boyutu arttıkça diferansiasyon derecesinin düştüğünü göstermekteydi. Kitle boyutu ile diferansiasyon dereceleri arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.276$). Diffüz infiltratif tutulum sergileyen 1 olguda lezyon boyutu değerlendirilemedi.

Tablo-8: Ortalama kitle boyutlarının dağılımı

	OKB (mm)	Median (mm)	SS
ÇKBT	45	45.00	37.7
Cerrahi	42	42.50	40.6
Patoloji	42	42.50	36.9

OKB: Ortalama kitle boyutu, SS: Standart Sapma

ÇKBT ve cerrahi bulgulara göre soliter olarak değerlendirilen 1 olgu patolojik olarak multifokal idi. Diğer olgularda ÇKBT bulguları, cerrahi ve patolojik bulgularla uyumlu bulundu (tablo-9). Tutulum şeklini saptama açısından ÇKBT bulgularının, cerrahi ve patoloji bulgular ile kıyaslamasında ($p=1.00$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-9: Tutulum şekillerinin dağılımı

Tutulum şekli	ÇKBT (n)	Cerrahi (n)	Patoloji (n)
Soliter	12	12	11
Diffüz	1	1	1
Multifokal	14	14	15

ÇKBT ile multifokal tutulum saptanan tüm olgularda asit mevcuttu. Multifokal tutulum şekli ile asit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.008$). Soliter tutulum ile asit varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.450$). Diffüz tutulum bulunan 1 olgu kıyaslama kapsamı dışında tutuldu.

Kapsül varlığını saptamada, ÇKBT'nin cerrahi ve patoloji bulgularıyla karşılaştırmalı değerleri tablolarda sunulmuştur (tablo-10, tablo-11). Kapsül varlığını saptamada ÇKBT bulgularının, cerrahi ve patoloji bulgularıyla kıyaslamasında ($p=0.063$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

ÇKBT bulguları, cerrahi ve patoloji bulguları ile karşılaştırmalı olarak tablo-11 ve tablo-12'de sunulmuştur.

Tablo-10: Lezyon parametrelerinin ÇKBT, cerrahi ve patolojideki dağılımları

Bulgular	ÇKBT n (%)	cerrahi n (%)	patoloji n (%)
Tümör kapsülü (+)	10 (37)	5 (18.5)	5 (18.5)
Nekroz	14 (52)	9 (33.3)	9 (33.3)
Santral skar	1 (3.7)	-	-
Portal ven tutulumu	3 (11.1)	2 (7.4)	1 (3.7)
Kapsül tutulumu	5 (18.5)	2 (7.4)	3 (11)
Hepatik arter tutulumu	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)
Asit	7 (25.9)	10 (37)	10 (37)
Arterioportal shunt	1 (3.7)	-	-
Kalsifikasyon	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.7)
Lenf nodu	9 (33)	-	-

Tablo-11. ÇKBT’de saptanan parametrelerin patoloji ile kıyaslamalı oranları

ÇKBT bulgular	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Doğruluk (%)	PPV (%)	NPV (%)
Tümör kapsülü (+)	100	77	81	50	100
Nekroz	100	59	81.8	35.7	100
Santral skar	0	96	0	0	100
Portal ven tutulumu	100	92	66	33	100
Kapsül tutulumu	100	91.6	88.8	60	100
Hepatik arter inv.	100	100	100	100	100
Asit	70	100	62.9	70	85
Arterioportal shunt	0	96	0	0	100
Kalsifikasyon	100	100	100	100	100

Nekroz varlığını saptamada ÇKBT bulgularının, cerrahi ve patoloji bulgularıyla kıyaslamasında ($p=0.227$) anlamlı fark saptanmadı.

Hepatik arter tutulumunun saptanmasında, ÇKBT bulgularının, cerrahi ve patoloji bulgularıyla kıyaslamasında ($p=1.00$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Portal ven tutulumunu saptamada, ÇKBT bulgularının cerrahi ve patoloji bulgularıyla kıyaslamasında ($p=1.00$) istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı. Vena kava inferior ve hepatik ven tutulumunu saptamada, ÇKBT ile 1 olguda sol hepatik vende, 1 olguda da vena kava inferiorda angulasyon mevcuttu ancak invazyon saptanmadı. Cerrahi ve patolojik olarak invazyon saptanmadı. Asit varlığını saptamada, ÇKBT bulgularının cerrahi ve patoloji bulgularıyla kıyaslamasında ($p=0.250$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ÇKBT ile 9 olguda (%33) lenf nodu saptandı. Ancak, lenf nodu çıkarılmadığından karşılaştırma yapılamadı.

Arteriyel fazda boyanma: 19 olguda (%70.4) hiperdens, 1 olguda (%3.7) hipodens, 4 olguda (%14.8) hipo-izodens, 3 olguda hiper-hipodens boyanma (%11.1) saptandı. Yedi olguda (%25.9) portal venöz fazda yıkanma saptandı. Arterioportal shunt ÇKBT ile 1 (%3.7) olguda tanımlanırken, cerrahi ve patolojik olarak tanımlanamadı.

Kapsül tutulumu: ÇKBT bulgularının cerrahi bulgularla kıyaslamasında ($p=0.250$), ÇKBT bulgularının patolojik bulgularla kıyaslamasında ($p=0.625$), istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (tablo-12). Kapsül tutulumu açısından; iyi ile orta diferansiye ($p=0.590$), iyi ile az diferansiye ($p=0.516$), orta ile az diferansiye ($p=0.136$) lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Boyanma paternleri ile nekroz varlığı ($p=0.648$), hepatik arter tutulumu ($p=0.474$), portal ven tutulumu ($p=0.474$), asit ($p=0.283$), kapsül tutulumu ($p=0.144$), kapsül varlığı ($p=0.326$), santral skar ($p=1.00$), tutulum şekli ($p=0.628$) arasında yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kapsül varlığı açısından; iyi ile orta diferansiye ($p=1.00$), iyi ile az diferansiye ($p=1.00$), orta ile az diferansiye ($p=0.604$) lezyonlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Evre ile tutulum şekli: Soliter 12 lezyonun; 5'i iyi diferansiye, 6'sı orta diferansiye, 1'i az diferansiye grupta idi. Multifokal tutulum gösteren 14 lezyonun; 6'sı iyi, 6'sı orta, 2'si az diferansiye grupta idi. Diffüz tutulum gösteren tek lezyon az diferansiye grupta idi. Tutulum şekli bakımından iyi ile orta diferansiye ($p=0,842$), iyi ile az diferansiye ($p=0,604$) ve orta ile az diferansiye ($p=0,585$) lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-12: Diferansiasyon dereceleri ile radyolojik parametrelerin korelasyonu

Diferansiasyon	İyi n (%)	Orta n (%)	Az n (%)
Kapsül tutulumu (+)	2 (18.2)	1 (8.3)	2 (50)
Kapsül tutulumu (-)	9 (81.8)	11 (91.7)	2 (50)
Yıkanma (+)	1 (9.1)	5 (41.7)	1 (25)
Yıkanma (-)	10 (90.9)	7 (58.3)	3 (75)
Asit (+)	4 (36.4)	3 (25)	4 (100)
Asit (-)	7 (63.6)	8 (75)	(0)

Diferansiasyon dereceleri ile radyolojik nekroz varlığı arasında yapılan kıyaslamada; iyi ile orta diferansiye ($p=0.842$), iyi ile az diferansiye ($p=0.569$), orta ile az diferansiye ($p=0.585$) lezyonlar arasında radyolojik nekroz varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Diferansiasyon derecesi ile radyolojik portal ven tutulumu arasında yapılan kıyaslamada; iyi ile orta diferansiye ($p=1.00$), iyi ile az diferansiye ($p=1.00$), orta ile az diferansiye ($p=0.604$) lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Patolojik evre ile radyolojik asit varlığı arasında yapılan kıyaslamada; iyi ile orta diferansiye ($p=0.667$), iyi ile az diferansiye ($p=0.516$), orta ile az diferansiye ($p=0.529$) lezyonlar arasında istatistiksel olarak radyolojik asit varlığı bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Hipodens boyanan 1 olgu orta (%8.3), hiperdens boyanan toplam 19 olgudan; 6'sı (%54.5) iyi, 10'u orta (%83.4), 3'ü (%75) az diferansiye grupta idi. İzo-hipodens boyanan toplam 4 olgudan; 1'i (%25) az diferansiye, 3'ü (%75) iyi diferansiye grupta idi. Hiper-hipodens boyanan toplam 3 olgudan; 1'i (%33.3) orta diferansiye, 2'si (%66.7) iyi diferansiye grupta idi (tablo-13).

Homojen boyanma paternleri bakımından; iyi ile orta diferansiye ($p=1.00$), iyi ile az diferansiye ($p=1.00$), orta ile az diferansiye ($p=1.00$) lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Heterojen boyanma paternleri bakımından; iyi ile orta diferansiye ($p=0.317$), iyi ile az diferansiye ($p=1.00$), orta ile az diferansiye ($p=0.450$) lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-13: Boyanma paternleri ile diferansiasyon derecelerinin korelasyonu

Diferansias.	İzodens n (%)	Hiperdens n (%)	Hipodens n (%)	İzo-hipodens n (%)	Hipo-hiperdens n (%)
İyi	-	6 (54.5)	-	3 (27.3)	2 (18.2)
Orta	-	10 (83.4)	1 (8.3)	-	1 (8.3)
Az	-	3 (75)	-	1 (25)	-

Portal venöz fazda yıkanan toplam 7 olgunun 6'sı arteryel fazda homojen hiperdens boyanmakta olup; bu 6 olgunun 1'i az diferansiye, 5'i orta diferansiye grupta idi. Portal venöz fazda yıkanan 1 olgu, arteryel fazda hiper-hipodens olarak boyanmakta olup iyi diferansiye grupta idi. Bu lezyonlardan 5 tanesinin boyutu 30 mm ve daha küçük, diğer iki lezyonun boyutları 43 ve 84 mm idi. Yıkanan bu lezyonlardan 6'sı multifokal, 1'i i soliter tutulum sergiliyordu. Bu lezyonlardan 1'inde kapsül, 4'ünde nekroz, 3'ünde asit saptandı.

Portal venöz fazda yıkanma bakımından; iyi ile orta diferansiye ($p=0.155$), iyi ile az diferansiye ($p=0.476$), orta ile az diferansiye ($p=1.00$) lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Radyolojik tutulum şekli açısından; iyi ile orta diferansiye ($p=0.842$), iyi ile az diferansiye ($p=0.604$), orta ile az diferansiye ($p=0.585$) lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Patolojik evre ile santral skar ($p=1.00$), vasküler invazyon ($p=0.248$), kapsül varlığı ($p=1.00$) açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

ÇKBT ile asit saptanan 4 olgu iyi diferansiye (%36.4), 3 olgu orta diferansiye (%25) ve 3 olgu az diferansiye (%100) idi (tablo-13). Az

diferansiye olguların tamamında asit saptandı; bulgular diferansiasyon derecesindeki azalma ile asit varlığı arasında bağlantı olduğunu düşündürmüştür, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Radyolojik asit varlığı bakımından iyi ile orta diferansiye ($p=0.667$), iyi ile az diferansiye ($p=0.516$), orta ile az diferansiye ($p=0.529$) lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

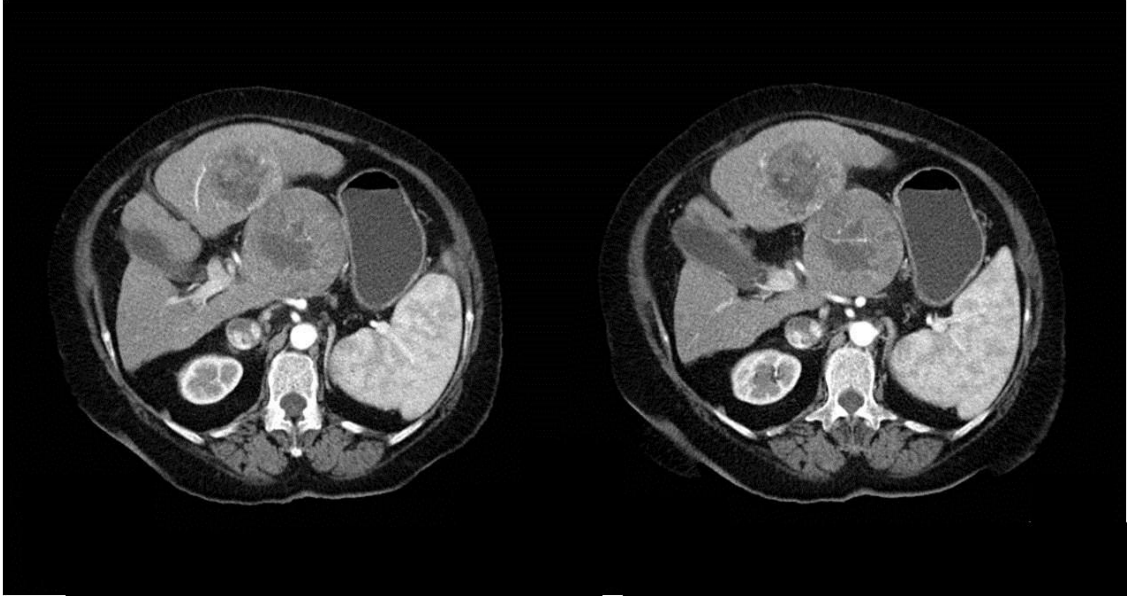
Radyolojik TNM evrelemesine göre 1 lezyon T1, 11 lezyon T2, 12 lezyon T3, 3 lezyon T4 olarak saptandı. ÇKBT ile T4 olarak değerlendirilen bir olgu, cerrahiye göre T3 idi; diğer evreler arasında uyum mevcuttu (tablo-14). TNM evrelemesi bakımından; ($p<0.001$, $r=0.981$) radyoloji ile cerrahi bulgular istatistiksel olarak uyumlu bulunmuştur.

Tablo-14: ÇKBT ve cerrahi TNM evrelerinin dağılımı

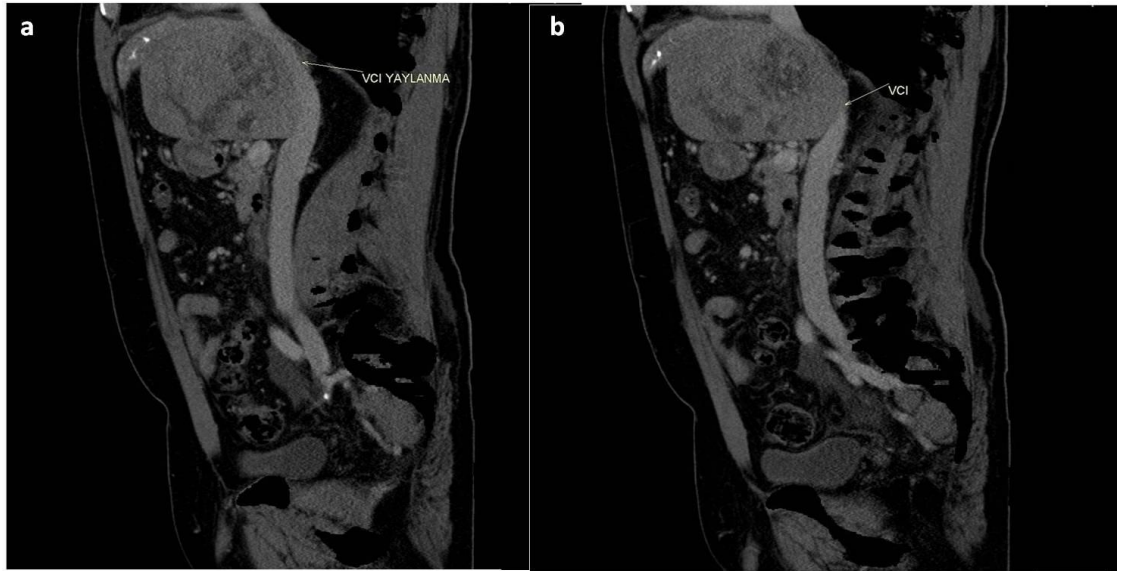
TNM evresi	ÇKBT n (%)	Cerrahi n (%)
T1	1 (3.7)	1 (3.7)
T2	11 (40.7)	11 (40.7)
T3	12 (44.5)	13 (48.2)
T4	3 (11.1)	2 (7.4)

TNM evrelemesine göre, ÇKBT ile T1 olarak evrelenen 2 lezyon iyi diferansiye idi. T2 olarak evrelenen 11 lezyonun; 8'i orta diferansiye, 3'ü iyi diferansiye idi. T3 olarak evrelenen 12 lezyonun; 2'si iyi diferansiye, 7'si orta diferansiye, 3'ü az diferansiye idi. T4 olarak evrelenen 3 lezyon az diferansiye grupta idi (Grafik-1). ÇKBT'ye göre T1 olarak evrelenen lezyonların tamamı patoloji ile aynı evrede, T2 olarak evrelenen lezyonların %27.2'si patolojiden düşük evrede, %76.8'i patoloji ile aynı evrede, T3 evresindeki lezyonların %16'sı patolojiden düşük evre, %25'i patolojiden yüksek evrede, %59'u patoloji ile uygun evrede, T4 evresindeki lezyonların tamamı patoloji ile uygun evrede sınıflandırılmıştır. Patolojik diferansiasyon dereceleri ile radyolojik TNM evrelemesi arasında yapılan karşılaştırmada saptanan bulgular ($p<0.001$, $r=0.659$) istatistiksel olarak uyumlu bulundu.

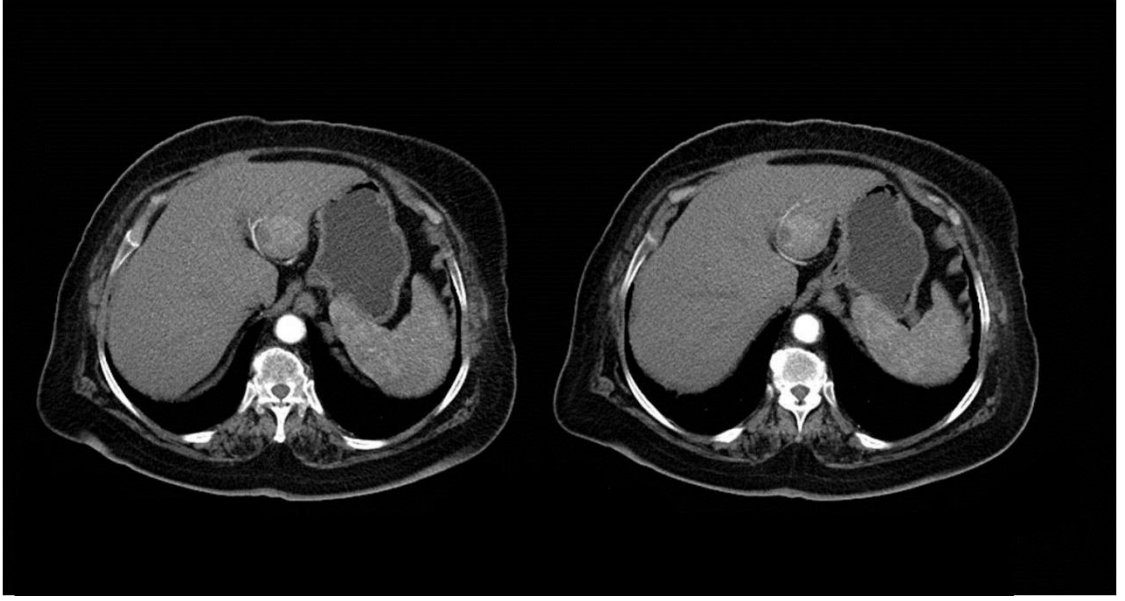
Olgu Örnekleri



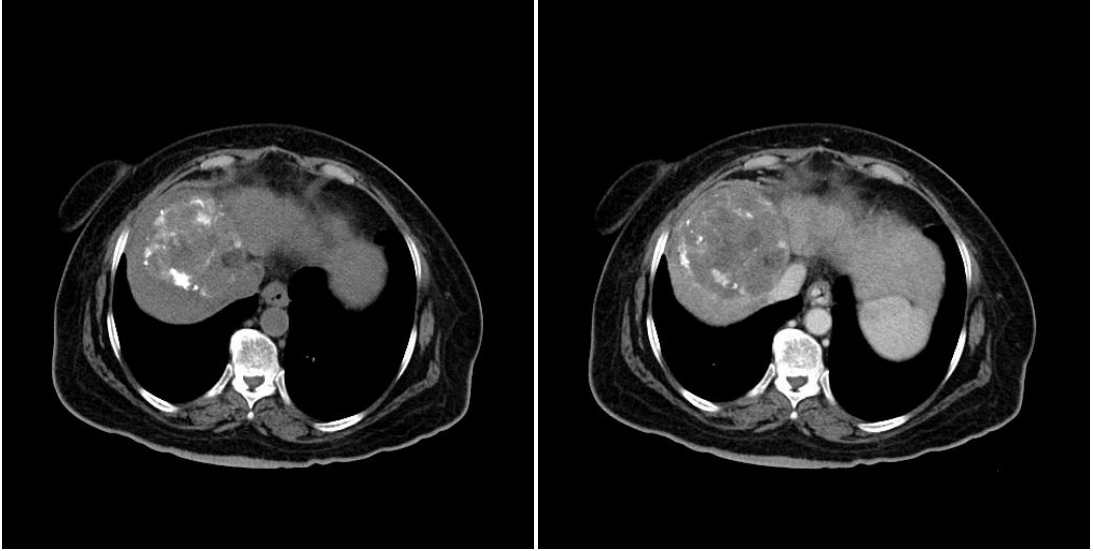
Resim-1: ÇKBT ile kapsül tanımlanan hepatosellüler karsinoma olgusunda lezyonun içerisine uzanan besleyici internal damarlar (sağ ve sol şekil)



Resim-2: Karaciğer kapsülünü invaze eden ve vena kava inferioru yaylandıran hepatosellüler karsinoma lezyonunun sagittal reformat görüntüleri (şekil a ve b)



Resim-3: Karaciğer sol lob medial segment yerleşimli sol hepatik arteri yaylandıran ancak invaze etmeyen düzgün sınırlı hepasellüler karsinoma olgusu



Resim-4: Karaciğer kubbe düzeyinde kalsifikasyon içeren ve vena kava inferiora uzanan hepatosellüler karsinoma olgusu kontrastsız (a) ve portal venöz faz (b) imajlar

TARTIŞMA

HBV enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerde, HSK insidansı yüksektir. Dünyada, HSK'lı hastaların %53'ünün etyolojisinde HBV sorumludur (63). Türkiye, HBV açısından endemik bir ülkedir. Daha önce ülkemizden bildirilen çok merkezli bir çalışmanın verilerine göre, Doğu ve Güneydoğu Bölgelerinde viral hepatitler HSK etyolojisinde daha baskın rol oynarken, bu oran batı bölgelerine gittikçe azalmakla beraber alkolün rolü artmaktadır (5).

Aksoy ve ark.'nın (64) yaptığı çalışmada, HSK etyolojisinden %74,2'sinde HBV, %10,8'inde HCV ve %9,7'sinde alkol alımı sorumlu iken olguların %5,4'ünde kronik karaciğer hastalığının etyolojisi bulunamamıştır. Lee ve ark.'nın (65) 51 HSK olgusu üzerinde yaptığı çalışmada, kronik karaciğer hastalığının altta yatan nedeninin 23 olguda HBV, 9 olguda HCV, 3 olguda HBV ile beraber HCV, 6 olguda alkol kullanımı, 1 olguda multipl adenomlar, 1 olguda hemokromatozis, 8 olguda ise kriptojenik siroz olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda, 27 olgunun 17'sinde HBV, 1'inde HCV, 2'sinde HBV ile birlikte HCV, 3'ünde alkolik siroz mevcuttu, 4 olguda etyoloji belirlenmedi. Türkiye'den yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi, en sık neden HBV olarak tespit edilmiştir. HSK'i bulunan hastalarda, HBV ve HCV sıklığı sırasıyla %44.4-65.7, %21.3- 28.6 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmalarda, fazla alkol alımı, %2.9-15.9 oranında sorumlu, herhangi bir neden tespit edilemeyen hasta oranı %14.5-19.5 olarak bildirilmiştir (66, 67). Çalışmamızda, HBV sıklığı %70.3, HCV sıklığı %11.1, alkol alımı %22.2 iken, etyolojisi saptanamayanların oranı %14.8 bulunmuştur. Literatürle uyumluluk sergileyen sonuçlarımız, HBV enfeksiyonunun halen majör bir etyolojik faktör olduğu gerçeğini destekler niteliktedir.

Patolojik olarak HSK, iyi, orta, az diferansiye ve indiferansiye tiplere ayrılmaktadır (7). Diferansiasyon dereceleri, prognozun belirlenmesinde önemli role sahiptir. Patolojik diferansiasyon dereceleri ile BT bulgularının karşılaştırıldığı çok az çalışma vardır. Hepatosellüler karsinomda yeni damar oluşumu, tümör büyümesi ve metastaz oluşumunda kritik role sahiptir (8).

Bazı araştırmacılar, radyolojik ve patolojik analizde histopatolojik evre ile HSK'nın kan akımı arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, daha çok prekanseröz ve erken evre HSK'lar üzerinde odaklanmışlardır. Bununla beraber, ileri evre hastalıkta vasküler değişiklikleri ve arteriyel kan akımı ile tümörün çoğalma aktiviteleri arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma bulunmaktadır (68). Bugün, hemodinamik değişiklikleri gösterebilen ÇKBT gibi yeni yöntemler HSK'da yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Hızlı ve noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olarak ÇKBT ile yapılan dinamik inceleme, tümör vaskülarizasyonu hakkında, konvansiyonel tekniklere göre daha fazla bilgi sağlar. ÇKBT'nin kullanılmaya başlanması ile küçük HSK'ların tanısındaki doğruluk oranı artırılabilir. Geç faz görüntülerin alınmasıyla yapılan trifazik BT protokolünün HSK tanısında anlamlı ölçüde fayda sağladığı gösterilmiştir (65).

ÇKBT'de arteriyel ve portal fazların zamanlaması önemlidir. Bu fazlarda alınan görüntülerde, lezyonların boyanması, çevre karaciğer parenkimine göre izodens, hipodens ve hiperdens olarak ayrılır. Hepatosellüler karsinomanın klasik görünümü, hepatik arteriyel fazdaki hipervasküler lezyonun, portal venöz fazda izo-hipodens boyanma paternine dönmesidir. Bu durum, yıkanma (washout) olarak değerlendirilmektedir. HSK, klasik olarak böyle görünse de farklı araştırmacılar değişik görünümlerden bahsetmektedir (74). Asayama ve ark.'nın (79) yaptığı çalışmada, HSK gelişiminin erken evresinde, arteriyel akımın artabileceği, geç evresinde, arteriyel akımın genel olarak azalabileceği öne sürülmüştür. Çok adımlı hepatokarsinogenez sürecinde, hipovasküler iç yapıdaki iyi diferansiye HSK'lar, displazi gösterdikçe, displazi derecesi arteriyel kan akımı artışına paralellik göstermektedir (68). Bizim çalışmamızda, iyi ve orta diferansiye lezyonlarda hipervasküler boyanma oranı bu çalışmaya benzer oranlardadır. Ancak, farklı olarak az diferansiye lezyonlardaki hipervasküler boyanma oranını literatürden daha yüksek bulduk. Çalışmamızda az diferansiye lezyon sayısının çok az olması, bu konu ile ilgili sonuçlarımızın yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Luca ve ark.'nın (80) çalışmasında hipervasküler lezyonların %31'i hem portal venöz faz hem de geç fazda yıkanma

saptanmıştır. Murakami ve ark. (70), ÇKBT’de hızlı kontrast enjeksiyonu sonrası yapılan daha güncel çalışmalarında, HSK’daki hipervaskülerite oranı %81-89, yıkanma oranı %82 bulunmuştur. Yoon ve ark.’nın (86) yaptığı çalışmada, HSK’daki hipervaskülerite oranı %71, yıkanma oranı %52 bulunmuştur. Çalışmamızda kantitatif ölçümle yapılan değerlendirmede, %81.4 oranında hipervasküler içerik, %25.9 oranında yıkanma saptandı. Hipervasküler boyanma açısından sonuçlarımız bu çalışmalara benzer iken, yıkanma oranlarımız; Lee, Murakami, Yoon ve ark.’nın sonuçlarından anlamlı derecede düşük, Luca ve ark.’nın sonuçlarına yakın oranlardadır.

Yağlı ve heterojen karaciğer parenkimi, siroz, kardiyak out-put, portal ven trombüsü, siroz veya portal HT’nun derecesine bağlı portal ve arteriyel perfüzyon anormallikleri, karaciğer parenkim atenüasyonunda değişikliklere neden olarak lezyonların hipo ve hiperdens boyanmasını etkilemiş olabilir. Bununla beraber, hızlı görüntü eldesi, kontrast maddenin yüksek hacimlerde kullanılması, enjeksiyon hacim hızının yüksek tutulması, görüntü eldesinde daha ince kolimasyon kullanılmasının yıkanma yüzdesi oranlarının az bulunmasına neden olabileceği tahmin edilmektedir.

Lee ve ark.’nın çalışmasında, anormal internal damar oranı %45-53 oranında iken, çalışmamızda %42 olup benzer oranlardadır. Lee ve ark.’nın çalışmasında lezyonlardaki kapsül oranı % 20-27, bizim çalışmamızda kapsül oranı %37 idi. Lee ve ark.’nın (75) çalışmasında santral skar oranı %2, bizim çalışmamızda %3 olup benzer oranda idi. Aynı çalışmada, %4-8 oranında kalsifikasyon, %4 oranında yağ içeriği saptandı. Bizim çalışmamızda, %3.7 kalsifikasyon, %3.7 santral skar mevcuttu ve lezyonlarda yağ içeriği saptamadık. Tek dedektörlü BT ile yapılan bir çalışmada tümöral kapsül varlığı %39, yağ içeriği %2, kalsifikasyon %9 bulunmuştur (76). Bizim çalışmamızda 1 olguda santral skar mevcuttu, tümöral kapsül varlığı %37 olup oranlarımız benzer idi. Lee ve ark.’nın (75), çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da, tümör diferansiasyonu ile korelasyon gösteren boyanma paterni saptanmadı.

Bazı araştırmacılar, hepatik arteriyel faz BT’de erken ve erken-ileri evre HSK’larda hipoatenüasyon görünümünü bildirmişlerdir. Erken ve erken-ileri

evre olup hipodens boyanan HSK'nın, iyi diferansiye HSK'ya karşılık geldiği belirtilmektedir (77). Çalışmamızda, hipovasküler boyanan 5 lezyondan 3'ü iyi diferansiye, 1'i orta diferansiye ve 1 tanesi de az diferansiye idi. Bu sonuçlar, hipovasküler lezyonların çoğunun (%60) iyi diferansiye olduğunu gösterse de, örnekleme grubunun az olması önemli bir sınırlayıcı faktördür.

Tajima ve ark.'nın (68) BT arteriografi ile yaptıkları çalışmada, tümör görünümü ile diferansiasyon dereceleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu araştırmacılar, hipervasküler komponent içermeyen lezyonların, hepatik arterlerinin tümör tarafından oblitere edildiğini, fakat neovaskülerize arterlerin henüz oluşmadığı için bunların iyi diferansiye lezyonlar olduğunu bildirmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde, hipovasküler lezyonların çoğu iyi diferansiye bulundu; ancak, bu çalışmadan farklı olarak boyanma paterni ile diferansiasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızdaki hipovasküler lezyonların kısıtlı sayıda olması bir bütünü temsil etme olasılığını düşürmektedir.

Tek dedektörlü BT'de çoğu HSK, arteryel fazda hipervasküler komponent içermektedir (77). Bizim çalışmamızda, lezyonların çoğu hipervasküler idi; ancak, portal venöz fazda yıkanan lezyon oranlarını bu çalışmadan daha düşük (%25.9) bulduk. Buna sebep olan etkenlerin hızlı görüntü eldesi, kontrast maddenin yüksek hacimlerde kullanılması, enjeksiyon hacim hızının yüksek tutulması ve görüntü eldesinde daha ince kolimasyon kullanılması olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, vaka sayımızın kısıtlı olması, yaptığımız kantitatif ölçümlerde 10 HÜ'den yüksek dansite farkını aramamız, bazı vakalarda geç dönem imajların elde olunmaması da bu sonucu etkilemiş olabilir.

Steven ve ark. (77), tek dedektörlü BT'deki en sık görülen HSK görünümünün, mozaik patern olduğunu bildirmiştir. Mozaik patern, Steven ve ark.'nın çalışmasında %46, Loyer ve ark.'nın çalışmasında %28 oranında iken çalışmamızdaki %40 oranı, bu çalışmalara benzer oranlardadır.

Loyer ve ark.'nın (78) tek dedektörlü BT ile yaptıkları çalışmada, arteryel fazda ortalama atenüasyon 61 HÜ, portal venöz fazda 90 HÜ

bulunmuştur. Lee ve ark. (75) ÇKBT ile yaptıkları çalışmada arteriyel fazda ortalama atenüasyon 111 HÜ, portal venöz fazda 106 HÜ olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda, arteriyel fazda ortalama atenüasyon 99 HÜ, portal venöz fazda 92 HÜ olup sonuçlarımız, Lee ve ark.'nın çalışmasına benzerlik göstermektedir.

Asayama ve ark.'nın (79) 59 hastada BT-arteriyel portografi ve BT-hepatik arteriografide elde edilen hemodinamik özelliklerin histopatolojik bulgularla karşılaştırıldığı çalışmasında, HSK nodülleri 4 gruba ayrılmıştır; buna göre grup 1: hipo-izoatenüasyon gösteren 17 lezyonun tamamı iyi diferansiye, grup 2: fazla hiperatenüe 14 lezyon (1'i iyi, 10'u orta, 3'ü az diferansiye), grup 3: hiperatenüe 23 lezyon (2'si iyi, 9'u orta, 12'si az diferansiye), grup 4: hipo veya izoatenüe 6 lezyon (1'i orta, 5'i az diferansiye) bulunmuştur. Farklı histolojik gradelerdeki lezyonların hemodinamik özellikleri anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0.0001$); bu çalışmada iyi diferansiye HSK'larda arteriyel kanlanmanın artmadığı, bununla beraber orta diferansiye HSK'larda arteriyel akımın sıklıkla arttığı, ayrıca az diferansiye HSK'larda grade arttıkça, arteriyel kan akımında azalma izlendiği belirtilmektedir. Asayama ve ark.'nın (79) çalışmasında, hiperatenüe lezyonlarda orta diferansiye lezyon oranı yüksek bulunmuştur. Bahsi geçen çalışmada hipo ve izoatenüe lezyonlarda az diferansiye tutulum tariflenmiştir. Asayama ve ark.'nın (79) çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda da, hiperatenüe lezyonlarda orta diferansiye lezyon oranı yüksek, hipo-izoeatenüe lezyonlar ağırlıklı olarak iyi diferansiye grupta bulunmuştur. Çalışmamızda, hiperatenüe lezyonlardaki iyi ve az diferansiye tutulum oranları da bu çalışmanın oranlarına benzerdir. Çalışmamızda, hipoatenüe olan tek lezyon orta diferansiye tutulum sergilemiştir; izoatenüe lezyon belirlenmediğinden, izo ve hipoatenüe lezyonlardaki diferansiasyon dereceleri açısından karşılaştırma yapılamamıştır. Sonuç olarak, izo-hipoatenüasyon ile iyi diferansiye tutulum arasında anlamlı korelasyon saptanmış olup literatür ile uyumludur.

Luca ve ark.'nın çalışmasında (80), 16 lezyonda kapsül, 31 olguda mikrovasküler invazyon, 4 olguda portal venöz invazyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, 10 lezyonda kapsül, 3 olguda portal ven tutulumu, 1 olguda

hepatik arter tutulumu mevcuttu. Çalışmamızda, mikrovasküler invazyon oranı bu çalışmaya göre belirgin düşük bulundu; bunun nedeni, olgu seçiminde operabl olma kriterini aramamız ve sonuçta vasküler invazyonu olan birçok olgunun çalışma dışında bırakılması olabilir.

Luca ve ark.'nın çalışmasında (80), çıkarılan spesimenlerde tespit edilen 131 HSK'dan 117'si ÇKBT bulguları ile korelasyon göstermekte idi. Yıkanan hipervasküler patern kullanıldığında karakterizasyon açısından genel duyarlılık %43'tü. Çalışmamızda benzer şekilde, spesimenlerde tespit edilen patolojik bulgular, ÇKBT ile uyumlu idi. Patolojik bulgular referans kabul edildiğinde, ÇKBT'nin lezyon parametrelerini tanımlamada genel olarak duyarlılığı %74.4, özgüllüğü %90.1, hipervasküler boyanma paterni kullanıldığında duyarlılık %25.9 bulunmuştur. Sonuçlarımız, boyanma paterninin tümör tanısında kullanılmasının güvenilir olmadığını gösterse de, daha geniş hasta grupları üzerinde yapılacak olan analizlerin, bu konu ile ilgili daha doğru ve kapsayıcı sonuçlar vereceğini düşünüyoruz.

UNOS bazlı güncel bir raporda (81), preoperatif BT evreleme, patolojik evre ile karşılaştırıldığında, vakaların %25'inde tümör yayılımını olduğundan az, %28'inde ise olduğundan fazla gösterdiği belirtilmiştir. Luca ve ark.'nın (80) aynı kriterleri baz alan çalışmasında, ÇKBT'nin %53 olguda, düşük evrelemeye neden olduğu bulunmuştur. HSK'da radyolojik evrelemenin, evre 2 için daha iyi sonuç verdiği, ancak evre 1 ve evre 3'te evreyi düşük gösterdiği not edilmiştir. Luca ve ark.'nın (80) çalışmasında, evre 1 olan 7 olgunun %14'ünde görüntüleme ile evre doğru olarak, %72'sinde daha düşük, %14'ünde ise daha yüksek olarak tanımlanmıştır. Evre 2 olan olguların %60'ında evreleme doğru, %40'ında ise daha düşük olarak tanımlanmıştır. Evre 3 olguların %35'inde evre doğru, %65'inde ise daha düşük olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda, ÇKBT bulgularına dayanarak yaptığımız TNM evrelemede, T1 olarak saptanan 2 lezyon (%7.4) iyi diferansiye, T2 olarak saptanan toplam 11 lezyonun 8'i (%29.6) orta diferansiye, 3'ü (%11.1) ise iyi diferansiye idi. T3 olarak evrelenen toplam 12 lezyonun 2'si (%7.4) iyi diferansiye, 7'si (%25.9) orta diferansiye, 3 olgu

(%11.1) ise az diferansiye idi. T4 olarak saptanan toplam 3 lezyon (%11.1) az diferansiye grupta idi.

Çalışmamızda, ÇKBT bulgularına göre T1 evresindeki lezyonların tamamı patoloji ile aynı evrede idi. T2 evresindeki lezyonların %27.2'si patolojiden düşük evrede, %76.8'i patoloji ile uygun evrede idi. T3 evresindeki lezyonların % 16'sı patolojiden düşük evrede, %25'i patolojiden yüksek evrede, %59'u patoloji ile uygun evrede; T4 evresindeki lezyonların tamamı patoloji ile uygun evrede sınıflandırılmıştır. Bulgularımız ÇKBT'nin T1 ve T4 evrelerde lezyonları tanımlamada yeterli bulunmuştur. ÇKBT, T2 evredeki lezyonların %27'sini, T3 evresindeki lezyonların %16'sını olduğundan düşük; T3 evresindeki lezyonların %25'ini olduğundan yüksek evrede belirlemiştir. Sonuçlarımıza göre, ÇKBT ile lezyonların total olarak %43.2'si olduğundan düşük evrede (T2 ve T3) saptanmış olup literatürle benzer oranlardadır (80). Literatürden farklı olarak, ÇKBT'nin evre 2 lezyonları %27.2 oranında patolojiden düşük, evre 3 lezyonları %25 oranında patolojiden yüksek evrede gösterdiğini saptadık; evre 1 ve 4 lezyonlarda da ÇKBT'ye dayalı evrelemeyi yeterli bulduk. ÇKBT'ye dayalı TNM evrelemesi ile patolojik diferansiasyon dereceleri arasında ($p<0.001$, $r=0.647$) istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, ÇKBT'ye dayalı TNM evrelemesini T2 ve T3 lezyonları evrelemede yetersiz, T1 ve T4 lezyonları evrelemede yeterli bulduk.

Güncel AASLD klavuzlarına göre, sirotik bir karaciğerde yıkanan ve arteriyel fazda hipervasküler boyanan 20 mm'den büyük nodül saptandığında biopsi ile konfirme edilmesi gerekmeden tek başına bir görüntüleme yöntemiyle HSK tanısı konulabilmektedir (82). Luca ve ark.'nın (80) yaptığı çalışmada lezyonların % 20'si bu vasküler paterne sahipti. Çalışmamızda bu oran %25.9 olup Luca ve ark.'nın çalışmasına benzer oranlardadır. Ancak, AASLD kriterlerini karşılamayan nodüller seyrek değildir; lezyon analizlerinde bu nodüllerin oranı %45 olarak bulunmuştur (83). Bu durum özellikle küçük boyutlu tümörlerde görülmektedir.

Sirotik karaciğerde sıklıkla bulunan çeşitli küçük hiper ve hipovasküler benign lezyonların varlığı nedeniyle, ÇKBT kitle karakterizasyonunda yetersiz

kalabilir. Dahası, erken evrelerde tümörler izoatenüe olabilmekte ve bu da tespiti imkansızlaştırmaktadır. Bu sınırlamalar, küçük HSK tanısında vaskülarizasyon tespitinin ötesine geçebilen yeni tanısal araçların gerektiğini düşündürmektedir (80). Görüntüleme yöntemlerinde, tipik vasküler paternin yokluğunun, hipovasküler HSK tanısını maskeleyiği gösterilmiştir (85).

Yoon ve ark.'nın (86) yaptığı çalışmada, homojen boyanan nodüllerde, ortalama tümör atenüasyonunun değerlendirilmesinde arteriyel fazdaki nodül atenüasyonu kullanılmıştır. Heterojen boyanan lezyonlar, solid tümörün çoğu boyandığı anda, hiperatenüe olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada, portal venöz faz ve denge faz görüntülerde yıkanma mevcudiyeti açısından her lezyon, öznel olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada lezyonlarda; hiper-hiper, hiper-izo, hiper-hipo, izo-izo, izo-hipo, hipo-hipodens olmak üzere, altı boyanma paterni tanımlanmıştır (87). Bizim çalışmamızda da aynı kriterler baz alındı; heterojen boyanan lezyonlar, hiper-hipo ve izo-hipodens olarak sınıflandırıldı. Yoon ve ark.'nın yaptığı çalışmada (86), arteriyel ve portal venöz fazlarda, HSK'lardaki baskın boyanma paterni ile tümör boyutu ($p=0.006$) ve hücrel diferansiasyon ($p<0.001$) anlamlı derecede farklılık göstermekteydi; 20-29 mm çapındaki yıkanma gösteren hipervasküler lezyon oranı %47, 10 mm'den küçük HSK'larda arteriyel ve portal venöz fazlarda izoatenüasyon %29, 10-19 mm arasındaki HSK'larda arteriyel ve portal venöz fazlarda hiper ve izoatenüasyon %33 idi. 30 mm'den küçük HSK'ların %71'inde arteriyel hiperatenüasyon, %37' sinde ise portal venöz fazda yıkanma mevcuttu. HSK'ların baskın boyanma paternleri, tümörün diferansiasyon derecelerine göre anlamlı fark göstermekteydi ($p=0.001$). Orta ve az diferansiye HSK'lardaki arteriyel hiperatenüasyon oranları, iyi diferansiye HSK'lara göre anlamlı derecede yüksekti (orta ve zayıf %79, iyi diferansiye %13); ayrıca, bu iki grup arasında tipik HSK boyanması gösteren tümör oranları da anlamlı farklılık göstermekteydi (%48, %13). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, orta diferansiye lezyonlardaki hiperatenüasyon oranı, iyi diferansiye lezyonlardaki oranlardan anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışmamızda, hipervasküler lezyon oranı %81.4 olup daha yüksek, portal venöz fazda yıkanma oranı %25,9 olup daha düşük

bulundu; çalışmamızdaki lezyon boyutları bu çalışmadaki lezyon boyutlarına göre daha büyük idi. Çalışmamızda, boyanma paternleri, lezyon boyutu ve diferansiasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hepatosellüler karsinomanın arteriyel boyanma paterni ile portal venöz fazda yıkanma paterni, hepatokarsinogenezis ile uyumludur; bu durum venöz sistemle beslenmeyen, daha ziyade hepatik arteriyel sistemle beslenen vasküler tümöral değişiklikler sonucu meydana gelir (88).

Yoon ve ark.'nın (86) çalışmasında, iyi diferansiye lezyonların %53'ünde, orta diferansiye lezyonların %79'unda, az diferansiye lezyonların %60'ında hiperatenüasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, iyi diferansiye lezyonların %54.5'inde, orta diferansiye lezyonların %83.4'ünde, az diferansiye lezyonların %75'inde hiperatenüasyon bulunmuş olup sonuçlarımız Yoon ve ark.'nın sonuçlarına benzer bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada, potansiyel kısıtlamalar mevcuttu. Öncelikle bu çalışma, retrospektif olarak yapılmıştır; çıkarılan karaciğerlerdeki histolojik diseksiyon planı ile ÇKBT görüntüleme kesitinin tam olarak korele olmaması söz konusu olabilir. İkincisi, boyanma paternleri ile diferansiasyon derecelerindeki değişik fazlardaki atenüasyon farklılıkları, karaciğer parankimine bağlı olarak değişebilmektedir. Parenkim atenüasyonundaki potansiyel değişiklikler, yağlı karaciğer, siroz veya portal HT'nun derecesine bağlı portal ve arteriyel perfüzyon anormallikleri; lezyonların hiper ve hipodens oluşunu etkileyebilmektedir. Üçüncüsü, örnekleme gruplarının kısıtlı sayıda olması, çalışmanın bütünü temsil edebilme oranını olumsuz etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Bu konu ile ilgili daha geniş hasta gruplarında kantitatif ölçümler yapılarak çok daha önemli sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz. Sonuç olarak HSK'yı tanımlamada ÇKBT bulguları, cerrahi ve patolojik bulgularla uyumlu bulunmuştur. ÇKBT, preoperatif evreleme açısından T1 ve T4 lezyonları evrelemede yeterli, T2 ve T3 lezyonları evrelemede yetersiz bulunmuştur. ÇKBT, HSK'nın tanısında noninvaziv olarak yararlı bilgiler sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alobaidi M, Shirkhoda A. Malignant cystic and necrotic liver lesions: a pattern approach to discrimination. *Curr Probl Diagn Radiol* 2004; 33: 254-68.
2. Parkin DM. Cancer incidence in five continents. IARC scientific publications volume VIII. 2002; Lyon: IARC Press.
3. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42: 1208-36.
4. Clark HP, Carson WF, Kavanagh PV, et al. Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma. *RadioGraphics* 2005; 25: 3-23
5. Alacacioglu 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.
6. Savcı G. Fokal Karaciğer Lezyonlarında MR. *TRD* 1997; 32: 131-40
7. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon, France: IARC Press, 2000; 165-6.
8. Asayama Y, Yoshimitsu K, Nishihara Y, et al. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 28-34.
9. Bhosale P, Szklaruk J, Silverman PM. Current staging of hepatocellular carcinoma: imaging implications. *Cancer Imaging* 2006; 6: 83-94.
10. Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 520-7
11. Little AF, Ferris JV, Dodd GD III, et al. Image-guided percutaneous hepatic biopsy: effect of ascites on the complication rate. *Radiology* 1996; 199: 79-83.
12. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-8
13. Concejero A, Chen CL, Wang CC, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single center experience in Taiwan. *Transplantation* 2008; 15: 398-406.
14. Dahnert W. Liver, bile ducts, pancreas and spleen. In: Grayson TH radiology review manuel (2 nd ed) Wilkins Co. 1993; 417-62.
15. Ohashi I, Ina H, Okada Y, et al. Segmental anatomy of the liver under the right diaphragmatic dome: evaluation with axial CT. *Radiology* 1996; 200: 779-83.
16. Cantlie J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *Proc Anat Soc Great Britain Ireland* 32: 4-9.
17. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg*. 1999; 16: 459-67.
18. Soyer P. Segmental anatomy of the liver: utility of a nomenclature accepted worldwide. *AJR* 161: 572-3.

19. Snell RS. Accessory organs of the Gastrointestinal Tract In: Clinical Anatomy for medical Students. 5 th. edition 1995; 216-21.
20. Akgul E, Inal M, Soyupak S, et al. Portal venous variations. Prevalence with contrast-enhanced helical CT. Acta Radiol. 2002; 43: 315-9.
21. Gümüş ÜÖ. Karaciğer Kitlelerinin Ve Eşlik Eden Bulguların Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2010.
22. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001; 2: 533-43.
23. Ökten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma etiyolojisi. Güncel Gastroenteroloji 2003; 7: 187-91.
24. Aksoy SÖ. Hepatosellüler karsinomada karaciğer nakli ve karaciğer rezeksiyon tedavilerinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi) İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2010.
25. Rudolph KL, Chang S, Millard M, et al. Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. Science 2000; 287: 1253-8.
26. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2001; 34: 809-16.
27. Donato F, Tagger A, Gelatti U. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. Am J Epidemiol 2002; 155: 323-31.
28. Qian GS, Ross RK, Yu MC. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People’s Republic of China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3: 3-10.
29. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 2002; 36: 1349-54
30. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003; 348: 1625-38.
31. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: 72-8.
32. Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? Br J Cancer 2002; 87: 956-9.
33. Bruix J, Sherman M, Llovet JM. Clinical management of hepatocellular. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL Conference. J Hepatol. 2001; 35: 421-30.
34. Mortelet KJ, De Keukeleire K, Praet M, et al (Malignant focal hepatic lesions complicating underlying liver disease: dual-phase contrast-enhanced spiral CT sensitivity and specificity in orthotopic liver transplant patients. Eur Radiol 2001; 11: 1631-8
35. Rode A, Bancel B, Douek P, et al Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI, and correlation with pathologic examination of explanted liver. J Comput Assist Tomogr 2001; 25: 327-36

36. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P. Usefulness of alpha fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 2003; 23: 1747-53.
37. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001; 5: 123-44.
38. Savcı G. The changing role of radiology in imaging liver tumors: an overview. *Eur J Radiol* 1999; 32: 36-51
39. Tuncel E. *Klinik Radyoloji. 2'nci Baskı* Bursa: Nobel&Güneş; 2008. 488-9.
40. Tarantino L, Francica G, Sordelli I. Diagnosis of benign and malignnant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellüler carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US and fine-needle biopsy. *Abdom Imag* 2006; 31: 537-44.
41. Inoue T, Kudo M, Hatanaka K, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma: Qualitative and quantitative analysis of postvascular phase contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid. *Oncology* 2008; 75: 48-54.
42. Mitchell DG, Rubin R, Siegelman ES, et al. HCC within siderotic regenerative nodules: appearance as a nodule within a nodule on MR images. *Radiology* 1991; 178: 101-3.
43. Yamashita Y, Fan ZM, Yamamoto H, et al. Spin- echo and dynamic gadolinium-enhanced FLASH MR imaging of hepacellular carcinoma correlation with histopathologic findings. *J Magn Reson imaging* 1994; 4: 83-90.
44. Carlos RC, Kirn HM, Hussain HK, et al. Developing a prediction rule to assess hepatic malignancy in patients with cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 893-900
45. Grazioli L, Olivetti L, Fuggazola C, et al. The pseudocapsule in hepatocellular carcinoma: correlation between dynamic MR imaging and pathology, *Eur Radiol* 1999; 9: 62-7
46. Low RN. MR imaging of the liver using gadolinium chelates. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9: 717-43.
47. Kamel IR, Liapi E, Fishman EK. Liver and biliary system: Evaluation by multidetector CT. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 977-97
48. Ichikawa T, Kitamura T, Nakajima H, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: can double arterial phase imaging with multidetector CT improve tumor depiction in the cirrhotic liver? *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 751-8.
49. Nelson RC. Techniques for computed tomography of the liver. *Radiol Clin North Am.* 1991; 29: 1199-212.
50. Murakami T, Kim T, Takahashi S, et al. Hepatocellular carcinoma: multidetector row helical CT. *Abdom Imag* 2002; 27: 139-46.
51. Aykol Y. *Canlıdan Karaciğer Nakli Yapılacak Hastaların Vericilerinde Çok Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi (ÇDBT) ile Yapılan Karaciğerin Parankimal, Vasküler ve Volümetrik Analiz Değerlendirmelerinin Ameliyat Bulguları ile Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi).* İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2007.

52. Xiao XG, Han X, Shan WD, et al. Multislice CT angiography by triple-phase enhancement in preoperative evaluation of hepatocellular carcinoma. *Chin Med J* 2005; 118: 844-9.
53. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30
54. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 225-35
55. Kudo M, Okanoue T. Japan Society of Hepatology: Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 2007; 72: 2-15
56. Llovet J, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19: 329-38.
57. NCCN Hepatobiliary Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology. Accessed April 6, 2011. Available http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
58. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008; 7: 237-257.
59. Lee KK, Kim DG, Moon IS, et al. Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 101: 47-53
60. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol* 2001; 11: 914-21.
61. Toso C, Mentha G, Kneteman NM, et al. The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2010; 52: 930-6
62. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 224-30
63. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, et al. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 5093-107.
64. Aksoy SÖ. Hepatosellüler karsinomada karaciğer nakli ve karaciğer rezeksiyon tedavilerinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi) İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2010.
65. Lee KH, O'Malley ME, Haider MA, et al. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Mar; 18: 643-9.
66. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1022-8.
67. Ozer B, Serin E, Yilmaz 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.
68. Tajima T, Honda H, Taguchi K, et al. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 885-97.

69. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, et al. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* 2008; 247: 311-30
70. Murakami T, Kim T, Takamura M, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 2001; 218: 763-7
71. Mitsuzaki K, Yamashita Y, Ogata I, et al. Multiple-phase helical CT of the liver for detecting small hepatomas in patients with liver cirrhosis: contrast-injection protocol and optimal timing. *AJR* 1996; 167: 753-7
72. Tarhan ÇN, Hatipoğlu T, Mercan E, et al. Correlation of dynamic multidetector CT findings with pathological grades of hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17: 328-33.
73. Ishak KG. Histological typing of tumors of the liver. Geneva: World Health Organization, 1994.
74. Jang HJ, Lim JH, Lee SJ, et al. Hepatocellular carcinoma: are combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography in addition to triple-phase helical CT all necessary for preoperative evaluation? *Radiology* 2000; 215: 373-80
75. Lee KH, O'Malley ME, Haider MA, et al. Triple-phase MDCT of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 182: 643-9.
76. Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB, et al. Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT. *Radiology* 2000; 215: 746-51
77. Takayasu K, Furukawa H, Wakao F, et al. CT diagnosis of early hepatocellular carcinoma: sensitivity, findings, and CT-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 885-90
78. Loyer EM, Chin H, DuBrow RA, et al. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: enhancement patterns with quadruple phase helical CT-a comparative study. *Radiology* 1999; 212: 866-75
79. Asayama Y, Yohmitishu K, Nishihara Y, et al. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190; w28-w24
80. Luca A, Caruso S, Milazzo M, et al. Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants *Eur Radiol* 2010; 20: 898-907
81. Itoh S, Ikeda M, Achiwa M, et al. Late-arterial and portal-venous phase imaging of the liver with a multislice CT scanner in patients without circulatory disturbances: automatic bolus tracking or empirical scan delay? *Eur Radiol* 2004; 14: 1665-73
82. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334: 693-9.
83. Hwang SH, Yu JS, Kim KW, et al. Small hypervascular enhancing lesions on arterial phase images of multiphase dynamic computed

- tomography in cirrhotic liver: fate and implications. J Comput Assist Tomogr 2008; 32: 39-45
84. Hayashida M, Ito K, Fujita T, et al. Small hepatocellular carcinomas in cirrhosis: differences in contrast enhancement effects between helical CT and MR imaging during multiphasic dynamic imaging. Magn Reson Imaging 2008; 26: 65-71
 85. Zacherl J, Pokieser P, Wrba F, et al. Accuracy of multiphasic helical computed tomography and intraoperative sonography in patients undergoing orthotopic liver transplantation for hepatoma: What is the truth? Ann Surg 2002; 4: 528-32
 86. Yoon So H, Lee MJ, Ho So Y et al. Multiphasic MDCT enhancement pattern of hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm in diameter: tumor size and cellular differentiation. AJR 2009; 193: W482-W489
 87. Yanaga Y, Awai K, Nakaura T, et al. Optimal Contrast dose for depiction of hypervascular hepatocellular carcinoma at dynamic CT using 64-MDCT. AJR Am J Roentgenol 190: 1003-9
 88. Hwang SH, Yu JS, Kim KW, et al. Small hypervascular enhancing lesions on arterial phase images of multiphase dynamic computed tomography in cirrhotic liver: fate and implications. J Comput Assist Tomogr 2008; 32: 39-45

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta değerli hocam Prof. Dr. Ercan Tuncel'e, asistanlık sürecimin tümü boyunca sistematik düşünce akışı ve pozitivist önerileriyle radyolojik algoritmin oluşmasında önemli yer edinen; ilgi alanımın oluşmasında yadsınamaz katkıları olan ve desteğini esirgemeyen, her soruma sıklımadan cevap veren Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Gürsel Savcı'ya, eğitimime büyük katkısı bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Müfit Parlak, Prof. Dr. M. Yurtkuran Sadıkoğlu, Prof. Dr. Uğur Topal, Prof. Dr. Zeynep Yazıcı, Doç. Dr. Cüneyt Erdoğan, Doç. Dr. Bahattin Hakyemez, Doç. Dr. Gökhan Gökarp, Doç. Dr. Naile Bolca Topal, Yrd. Doç. Dr. Nalan Yıldırım, patoloji alanında bilgi ve tecrübesiyle çalışmama katkıda bulunan Doç. Dr. Şaduman Balaban'a, desteğini esirgemeyen genel cerrahide görevli asistan arkadaşlarıma, birlikte uyum içinde çalıştığım ve kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum radyoloji departmanındaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm radyoloji personeline şükran ve saygılarımı sunarım.

Bu günlere gelmemde sonsuz emekleri olan ve her türlü fedakarlığı gösteren başta rahmetli anneme, babama ve ağabeylerime sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Mardin’de doğdum. İlk, orta ve lise öğretimimi Mardin’de tamamladım.

1992 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde başladığım tıp eğitimimi, 1999 yılında bitirdim. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda 2007 yılında başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.