

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEPATİT B VE HEPATİT C'YE BAĞLI GELİŞMİŞ
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM OLGULARINDA TÜMÖRÜN
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. FATMA BÜŞRA ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BANU ALICIOĞLU

Zonguldak 2021

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEPATİT B VE HEPATİT C'YE BAĞLI GELİŞMİŞ
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM OLGULARINDA TÜMÖRÜN
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. Fatma Büşra ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Banu ALICIOĞLU

Zonguldak 2021

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübesiyle kendisinden çok şey öğrendiğim, eğitimime her açıdan büyük katkısı olan, asistanı olmaktan mutluluk duyduğum değerli tez danışmanım, Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Banu ALICIOĞLU'na, eğitimim sürecince benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Bilgin Kadri ARIBAŞ ve Sayın Öğr.Üyesi Dr.Yaşar TÜRK'e,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Coşkun BAKAR, Sayın Uzm. Dr. Buse YÜKSEL ve Sayın Dr. Hakan KARTAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi ve kötü günümde yanımda ve yardımcı olan sevgili arkadaşım Radyoloji Uzmanlık Öğrencisi Dr. Yazgülü AYDIN ÇARPAZ'a,

Radyoloji Anabilim Dalı'nda beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, çalışma ortamımızda bana her zaman yardımcı olan teknisyen, hemşire ve personeline;

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan ve her türlü fedakârlığı gösteren anneme ve babama,

Hayatımı güzelleştiren ve hayalleriyle bana umut olan fedakâr eşime,

Bana asla vazgeçmemeyi öğreten biricik kızıma saygı ve sevgi ile en içten teşekkürlerimi sunarım.

Zonguldak, 2021 Fatma Büşra ÇELİK

ÖZET

Fatma Büşra Çelik, Hepatit B ve Hepatit C'ye Bağlı Gelişmiş Hepatosellüler Karsinom Olgularında Tümörün Manyetik Rezonans Görüntüleme Özelliklerinin Karşılaştırılması, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2021

Amaç: Çalışmamızda viral hepatite bağlı hepatosellüler karsinomların (HSK) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları araştırılmıştır. Kronik hepatit B ve hepatit C virüs (HBV, HCV) enfeksiyonlarında hepatokarsinogenez mekanizması birbirinden farklı olmasından dolayı bu hastaların MRG bulguları karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mart 2018-Mayıs 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü'nde abdomen MRG ile değerlendirilen hastalar retrospektif olarak taranarak HSK tanısı alan hastalar belirlendi. Çalışmaya daha önce tedavi almamış ve yalnızca etyolojik olarak kronik HBV ve HCV hepatitinin etken olan olgular seçildi, diğer sebeplere bağlı (kriptojenik, alkol, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı) HSK'lar alınmadı. 16'sı kronik HBV ve 11'i kronik HCV enfeksiyonlu toplamda 27 hastanın görüntüleri retrospektif incelendi. Toplam 47 adet HSK lezyonu saptandı. Her olguda lezyonların sayısı, boyutu, sınır özellikleri, kapsül varlığı, intralezyonel lipid ve hemoraji varlığı, vasküler ve biliyer invazyon varlığı, arteriyel boyanma derecesi, görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) haritalamasındaki kantitatif değeri değerlendirildi. Portal ven trombozu, lenfadenopati, asit ve siroz varlığı belirlendi. Bulgular HBV ve HCV enfeksiyonu olan hastalar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: HBV'ye bağlı HSK'da lezyonlar daha büyük boyutlardadır ($p=0,025$). T1 sinyal intensitesi HBV'ye bağlı HSK'ların %29,6'sında düşük iken HCV'ye bağlı HSK'ların %60'ında izointenstir ($p=0,036$). HCV'ye bağlı HSK'ların sınırları daha belirsiz olma eğilimindedir ($p=0,017$). HBV'ye bağlı HSK gelişen hastalarda lenfadenopati sıklığı artmıştır ($p=0,018$). Lezyon sayısı, T2 ağırlıklı sekanstaki sinyal intensitesi, kapsül, intralezyonel lipid ve hemoraji, vasküler ve biliyer invazyon, arteriyel boyanma oranı, ADC değeri, asit ve siroz, portal ven trombozu ve serum alfa-feto protein (AFP) değerlerinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HBV ve HCV'ye bağlı gelişen HSK'da ADC ile arteriyel boyanma oranı

arasında negatif yönlü orta düzeyli istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,392$, $p=0,012$). ADC ile tümör boyutu arasında negatif yönlü orta düzeyli istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,488$, $p=0,001$). ADC değeri vasküler invazyonu saptamada anlamlı bulunmuş ($p=0,046$) olup en uygun değer 0,97 altındadır (Duyarlılık:%67, özgüllük: %74). Sınırı düzgün olan lezyonların arteriyel boyanma oranı, belirsiz olanlardan daha düşüktür ($p=0,01$). Hemoraji olan lezyonların arteriyel boyanma oranı, olmayanlardan daha düşüktür ($p=0,013$). T1 hiperintens sinyal intensitesinde olanların arteriyel boyanma oranı T1 hipointens ve T1 izointens olanlardan daha düşüktür (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,005$). T2 izointens olanların arteriyel boyanma oranı hiperintens olanlardan daha düşüktür ($p=0,021$).

Sonuçlar: HSK'nın bazı radyolojik bulguları, HBV ve HCV enfeksiyonlu hastalar arasında farklılık gösterebilir. Hepatit B ve C'ye bağlı HSK'larda ADC değeri arteriyel boyanma derecesiyle ters yönlü ilişki gösterir ve vasküler invazyonun belirteci olarak da kullanılabilir. Ancak bulguların patolojik verilerle beraber daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Hepatosellüler karsinom; Kronik Hepatit B virüs; Kronik Hepatit C virüs; Manyetik rezonans görüntüleme*

ABSTRACT

Fatma Büşra Çelik, Comparison of Magnetic Resonance Imaging Features of the Tumors in Hepatitis B and Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma Cases, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Medical Specialty Thesis, 2021

Aim: In our study, Magnetic Resonance Imaging (MRI) findings of hepatocellular carcinomas (HCC) related to viral hepatitis was researched. Since the hepatocarcinogenesis is different in chronic hepatitis B virus (HBV) and C virus (HCV) infections the MRI features were compared.

Material and Method: The patients evaluated with abdominal MRI in Zonguldak Bülent University Faculty of Medicine Department of Radiology between March 2018 and May 2020 were retrospectively screened and the patients diagnosed HCC were determined. The patients without previous treatment and with chronic HBV or HCV hepatitis etiology were selected, the other causes (cryptogenic, alcohol, non-alcoholic steatohepatitis) were excluded. Other inclusion criteria were that the patient had not received any treatment before. The images of 27 patients, 16 with chronic HBV and 11 with chronic HCV infection, were retrospectively viewed. A total of 47 HCC lesions were detected. In each case, the number, size, border features of the lesions, the presence of capsule, intralesional lipid and hemorrhage, vascular and biliary invasion, the degree of arterial enhancement, and the quantitative value in the apparent diffusion coefficient (ADC) mapping were evaluated. Portal vein thrombosis, lymphadenopathy, ascite and cirrhosis were determined. The results were compared between patients with HBV and HCV infection. HBV ve HCV'ye bağlı gelişen HSK'da ADC ile arteriyel boyanma oranı arasında negatif yönlü orta düzeyli istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,392$, $p=0,012$). ADC ile tümör boyutu arasında negatif yönlü orta düzeyli istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,488$, $p=0,001$). ADC değeri vasküler invazyonu saptamada anlamlı bulunmuş ($p=0,046$) olup en uygun değer 0,97 altındadır (Duyarlılık: %67, özgüllük: %74). Sınırı düzgün olan lezyonların arteriyel boyanma oranı, belirsiz olanlardan daha düşüktür ($p=0,01$). Hemoraji olan lezyonların arteriyel boyanma oranı, olmayanlardan daha düşüktür ($p=0,013$). T1 hiperintens sinyal intensitesinde olanların arteriyel boyanma

oranı T1 hipointens ve T1 izointens olanlardan daha düşüktür (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,005$). T2 izointens olanların arteriyel boyanma oranı hiperintens olanlardan daha düşüktür ($p=0,021$).

Results: The lesions are larger in HBV-related HCC ($p=0,025$). T1 signal intensity is low in 29,6% of the HBV-related HCCs, while it is isointense in 60% of the HCV-related HCCs ($p= 0,036$). The borders of HCV-related HCCs tend to be more indeterminate ($p=0,017$). The frequency of a lymphadenopathy is increased in patients with HCC due to HBV ($p=0,018$). No statistically significant difference was found between the two groups in terms of the number of lesions, signal intensity in T2W (weighted) sequence, presence of capsule, intralesional lipid and hemorrhage, vascular and biliary invasion, arterial enhancement rate, ADC value, presence of ascite and cirrhosis, portal vein thrombosis, and serum AFP values. A negative moderate statistically significant correlation was found between ADC and arterial enhancement rate in HCC due to HBV and HCV ($r=-0,392$, $p= 0,012$). A moderate and statistically significant negative correlation was found between ADC and tumor size ($r= -0,488$, $p= 0,001$). The ADC value was found to be significant to detect vascular invasion ($p=0,046$) and the cutoff value was less than 0.97 (Sensitivity: 67%, specificity: 74%). The arterial enhancement ratio with well-defined lesions was lower than the ill-defined ones ($p= 0,01$). The arterial enhancement ratio of the hemorrhagic lesions was lower than those without ($p=0,013$). The arterial enhancement ratio of T1 hyperintense lesions was lower than those with T1 hypo/isointense ones ($p=0,023$, $p= 0,005$, respectively). T2 isointense lesions had lower arterial enhancement ratio than the hyperintense ones ($p= 0,021$).

Conclusions: Some radiological findings of HCC may differ between patients with HBV and HCV infection. While ADC value shows an inverse relationship with the degree of arterial enhancement in HCC due to hepatitis B and C, it can also be used as a marker of vascular invasion. However, the findings need to be supported by larger studies.

Keywords: *Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virüs chronic; Hepatitis C virus chronic; Magnetic resonance imaging*

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer Anatomisi	3
2.1.1. Karaciğerin Lobar ve Segmenter Anatomisi	4
2.1.2. Vasküler Anatomisi	6
2.1.3. Lenfatikleri	7
2.1.4. İnnervasyonu	7
2.1.5. Safra yollarının anatomisi	8
2.2. Karaciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması	9
2.3. Hepatosellüler Karsinoma	10
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji	10
2.3.1.1. Global insidans	10
2.3.1.2. Irk ve Etnik özellikler	11
2.3.1.3. Yaş ve Cinsiyet	11
2.3.1.4. Risk Faktörlerinin Dağılımı	12
2.3.2. Risk faktörleri ve Etyopatogenez	13
2.3.2.1. Hepatit B Enfeksiyonu	16
2.3.2.2. Hepatit C Enfeksiyonu	17
2.3.2.3. Alkol	18
2.3.2.4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	18
2.3.2.5. Metabolik Sendrom, Diyabet ve Obezite	19

2.3.2.6. Aflatoksin Maruziyeti	19
2.3.2.7. Bazı Hastalıklar	20
2.3.2.8. Diyet	20
2.3.2.9. Sigara	20
2.3.2.10. Oral Kontraseptifler	20
2.3.3. Klinik	21
2.3.4. Tarama	21
2.3.5. Tanıda Görüntülemenin Rolü	22
2.3.5.1. Ultrasonografi	27
2.3.5.2. BT ve MRG	28
2.3.6. Klinik ve Radyolojik Evreleme	30
2.3.7. Tedavi Yöntemleri	33
2.3.7.1. Küratif Tedaviler	33
2.3.7.1.1. Cerrahi Rezeksiyon	33
2.3.7.1.2. Karaciğer Transplantasyonu	34
2.3.7.2. Nonküratif Tedaviler	34
2.3.7.2.1. Perkütan Ablasyon Tedavileri	34
2.3.7.2.2. Transarteriyel Tedaviler	35
2.3.7.2.3. Sistemik Tedaviler	36
2.3.7.2.3.1. Kemoterapi	36
2.3.7.2.3.2. Moleküler hedef tedavisi: Sorafenib	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Hasta Seçimi	37
3.2. MRG Tekniği	38
3.3. Radyolojik Değerlendirme	39
3.4. Patolojik Değerlendirme	40
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	40
4. BULGULAR	42
4.1. Olgulardan Örnekler	48
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	67

7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER	87
EK-1: Etik Kurul Onayı	87



KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltma	Açıklamalar
A	Ağırlıklı
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
ADC	Apparent diffusion coefficient, Görünüşteki Difüzyon Katsayısı
AFP	Alfa-fetoprotein
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer, Barselona Karaciğer Kanseri Kliniği
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DCP	Des-gama-karboksi-protrombin
EASL	European Association for the Study of the Liver, Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
HBV	Hepatit B virüs
HCV	Hepatit C virüs
HSK	Hepatosellüler karsinom
LIRADS	Liver Imaging Reporting and Data System, Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PEİ	Perkütan etanol enjeksiyonu
PIVKA-II	Protein induced by vitamin K absence, Vitamin K antagonisti-II ile uyarılan protein
PVT	Portal ven trombozu
RFA	Radyofrekans ablasyon
ROC	Receiver Operating Characteristic, Alıcı işlem karakteristikleri
TAKE	Transarteryel kemoembolizasyon
TARE	Transarteryel radyoembolizasyon
VEGF	Vascular endothelial growth factor, Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ	Vena kava inferior

TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Karaciğer segment ve subsegmentleri	5
2	Karaciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması	9
3	LIRADS 5 tanı kriterleri	25
4	Malignite ve benigniteyi destekleyen yardımcı özellikler	25
5	Child Pugh Evrelemesi	31
6	Okuda Evrelemesi	31
7	Modifiye TNM Klasifikasyonu	32
8	Anatomik evre / prognostik grup	32
9	BCLC sınıflaması	33
10	Hasta gruplarında tümör sayısı ve ek özelliklerinin karşılaştırılması	42
11	Hasta gruplarının tümör özelliklerinin karşılaştırılması	43
12	Çalışma grubunda ADC ve arteryel boyanma oranı korelasyonu	44
13	Tümör özelliklerine göre grupların ADC değerlerinin karşılaştırılması	45
14	Eğrinin altında kalan alan	46
15	Arteryel boyanma oranı ve tümör boyutunun korelasyonu	46
16	Tümör özelliklerine göre grupların arteryel boyanma oranı değerlerinin karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şeklin Başlığı	Sayfa No
1	Karaciğerin segmenter anatomisi	5
2	LIRADS tanısal değerlendirmesi	24
3	LIRADS kategori ayarlaması	26
4	Vasküler invazyonu belirlemede ADC değerinin ROC Eğrisi	45
5	HCV ‘ye bağlı gelişmiş, nonsirotik karaciğerde sol lobda segment 2, 3, 4’te yer alan diffüz HSK	48
6	HCV’ye bağlı gelişen, nonsirotik karaciğerde segment 8’de yer alan düzgün sınırlı HSK ile uyumlu kitle	49
7	HCV’ye bağlı siroz zemininde gelişen segment 8’deki belirsiz sınırlı HSK	50
8	HBV’ye bağlı sirotik karaciğerde segment 8’de gelişmiş belirsiz sınırlı kitle	51
9	Multinodüler konglomere HSK	52
10	Nonsirotik karaciğerde HBV + hastada segment 4B’de HSK ile uyumlu düzgün sınırlı kitle	53
11	HBV + hastada sirotik zeminde segment 5 ve 7’de gelişen HSK ile uyumlu lezyonlar	54

1. GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HSK) hepatositlerin malign transformasyonu sonucu gelişen epitelyal tipte bir tümördür (1). Karaciğerin en sık primer malign tümörüdür, dünyada en sık görülen 6. kanser iken kanser ilişkili ölümlerde 4. sırada yer almaktadır (2). HSK genellikle nonspesifik belirtilerle ortaya çıkar ve erken safhalarda klinik sessiz seyreder. HSK'nın erken evrede tanınması küratif tedavilere olanak vermekte ve sağkalımı uzatmaktadır. Erken tanıda görüntülemenin önemli rolü vardır (1). HSK tanısı yalnızca görüntülemeye dayandırılarak tedaviye başlanabilir (3). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases) güncel kılavuzları HSK'nın tanısal değerlendirilmesinde çok fazla multidedektör bilgisayarlı tomografi (BT) veya Manyetik rezonans görüntülemeyi (MRG) önermektedir. MRG'nin avantajı iyonizan radyasyon kullanmadan yüksek yumuşak doku kontrast rezolüzyonuna sahip olmasıdır. Son yıllarda sarmal sistemleri ve bilgisayar donanımlarındaki gelişmelerle birlikte hepatositlere özgü kontrast maddelerin kullanımı sayesinde batin, karaciğer görüntülemesinde önemli bir yer edinen MRG'nin karaciğer patolojilerinin değerlendirilmesindeki önemi artmıştır.

Ekstrasellüler kontrast maddelerin kullanılmasıyla elde olunan prekontrast ve dinamik görüntüler çok fazla incelemeler tümör vaskülaritenin değerlendirilmesine olanak tanır (4). Multifazik görüntülemelerde HSK'nın ayırt edici özellikleri arteriyel fazda boyanma ve portal venöz/geç fazda yıkanmadır. Bu paternin özgüllüğü ≥ 20 mm boyutlu HSK'lar için yaklaşık % 100 dür (5).

HSK'nın radyolojik evrenmesi, karaciğerdeki tümörlerin segmental lokalizasyonunun, boyutunun, sayısının, makrovasküler invazyonun ve ekstrahepatik metastaz varlığının belirlenmesine dayanmakta olup uygun tedavi seçimi ve prognozun öngörülmesinde hayati öneme sahiptir (6).

Dünya genelindeki HSK'ların büyük çoğunluğunun (%85) nedenini hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonları oluşturmaktadır (1). Ancak HBV ve HCV enfeksiyonlarının hepatokarsinogenez mekanizması birbirinden farklıdır. HBV bir DNA virüsü olup hepatosit DNA'sına entegre olur ve doğrudan HSK gelişimine yol açan HBX proteinini kodlar. Buna karşılık HCV bir RNA virüsüdür ve

konak genomuna entegre olmaz. Onkojenik özelliklere sahip çeşitli HCV proteinlerini kodlayarak veya virüse karşı oluşan inflamatuvar yanıtla HSK oluşumuna neden olur (7, 8). Bu nedenle, farklı onkogeneiz mekanizması ile gelişen HSK'nın da farklı radyolojik özellikler göstermesi beklenebilir.

Çalışmamızda HBV ve HCV'ye bağlı gelişen HSK lezyonlarının MRG'deki özelliklerini kalitatif ve kantitatif olarak belirlemek ve karşılaştırmak amaçlanmıştır. Elde edilecek verilerle literatürde mevcut çalışmaların sonuçları karşılaştırılacaktır. HBV ve HCV'ye bağlı gelişen HSK'ların difüzyon MR'daki görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC, Apparent diffusion coefficient) değeri ve dinamik MRG'den ölçülen arteriyel boyanma oranı gibi kantitatif verileri birbiriyle ve diğer MRG özellikleriyle korelasyonu araştırılarak literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Anatomisi

Karın boşluğunun sağ üst kısmında yer alan karaciğer karın içi en büyük solid organdır. Sağ hipokondriumun neredeyse tamamını, epigastriumun büyük kısmını doldurup sol hipokondriyuma kadar uzanır. En büyük transvers uzunluğu 20-22.5 cm, vertikal uzunluğu 15-17,5 cm ve anteroposterior uzunluğu 10-12,5 cm'dir. Diyaframla komşu olan diyafragmatik fasya ve iç organlarla komşu olan visseral fasya olmak üzere 2 yüzü vardır. Diyafragmatik yüzey diafragma aracılığıyla üstte kalp, perikard, akciğerler ve plevra ile, önde ksifoid çıkıntı, kot kenarları, karın ön duvarı ile, arkada alt seviye kotlar, vena kava inferior (VKİ) ve sürrenal gland ile, sağ lateralde sağ akciğer, plevra ve 7-11.kotlar ile komşudur. Visseral yüzey ise safra kesesi, sağ sürrenal bez, sağ böbrek, özefagus, mide, duodenum ve kolon ile komşudur. Karaciğer peritonla kaplıdır. Ancak safra kesesinin bulunduğu fossa, VKİ'un seyrettiği fossa, arka yüzeyde VKİ'un sağ komşuluğundaki diafragma ile doğrudan teması olan çıplak alan (bare area), porta hepatis denen içerisinde portal ven, hepatik arter, biliyer yapılar, lenf damarları ve sinirlerin bulunduğu olukta periton bulunmaz. Bunun altında ince bağ dokusundan oluşmuş "Glisson kapsülü" bulunur. Glisson kapsülü iki yaprağa ayrılıp anterior ve posterior koroner ligamentler adını alır ve diafragma yapışır. Bu ligament sağda ve solda triangüler ligamentleri oluştururken önde birleşerek falsiform ligamenti meydana getirir. Umbilikustan portal venin sol dalına giden, oblitere sol umbilikal venin oluşturduğu ligamentum teres hepatis falsiform ligamentin içinde bulunur, karaciğeri karın ön duvarına ve diafragma falsiform ligament ile bağlar. Karaciğeri yerinde tutan diğer yapılar karaciğeri mideye bağlayan gastrohepatik ligament ve porta hepatisten duodenum birinci parçasına giden hepatoduodenal ligamenttir. Hepatoduodenal ligamentin içerisinde hepatik arter, portal ven ve koledok bulunur (9-12).

2.1.1. Karaciğerin Lobar ve Segmenter Anatomisi

Morfolojik olarak karaciğer falsiform ligament tarafından sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılır ancak bu ayrım karaciğerin içindeki biliyer ve damarsal dağılımla uygunluk göstermediğinden karaciğerin fonksiyonel anatomisi, morfolojik anatomisinden farklıdır (9). Karaciğerin fonksiyonel anatomisi kavramı ilk defa Cantlie tarafından 1897’de ortaya atılmış olup sağ ve sol lob ayrımının safra kesesi yatağından VKİ’ya çekilen bir çizgi (Cantlie çizgisi) ile olduğunu ileri sürmüştür (13). 1957’de Goldsmith ve Woodburne karaciğeri hepatik venlerin dağılımına göre sağ, sol ve kaudat lob olmak üzere üç ayrı loba; sağ lobu sağ hepatik ven tarafından anterior ve posterior segmentlere, sol lobu sol hepatik ven tarafından lateral ve medial segmentlere ayırmıştır (14, 15).

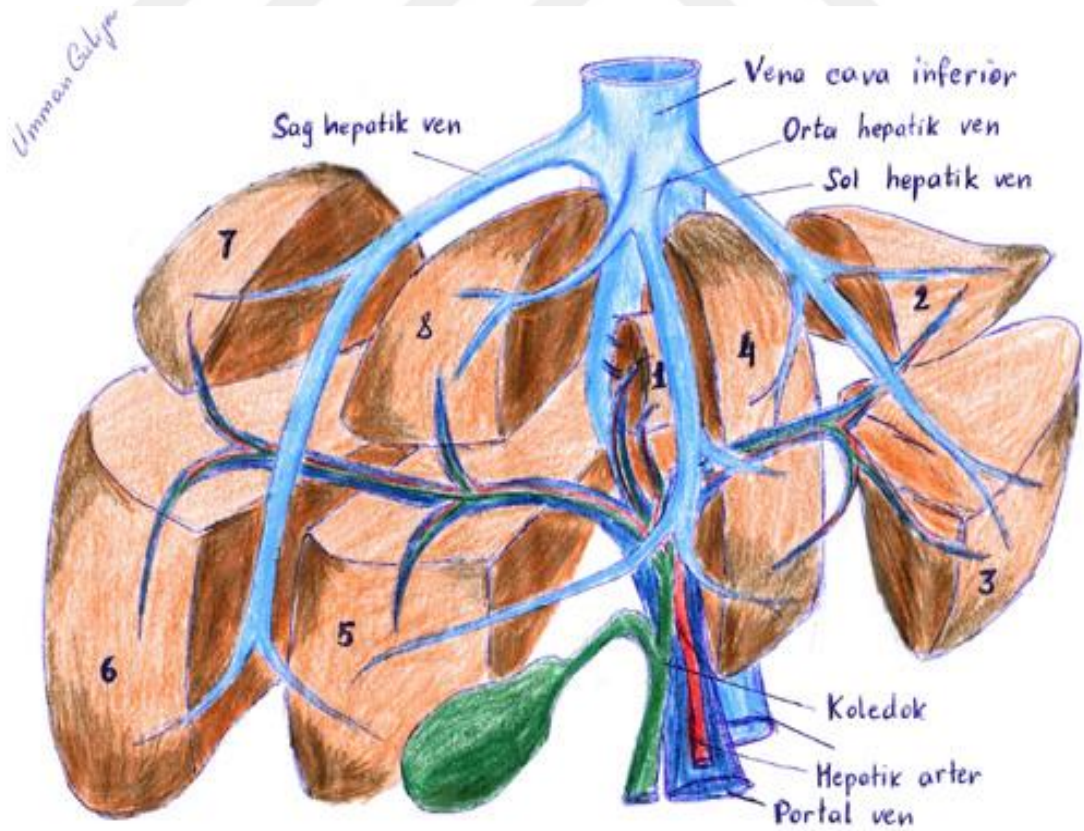
Yine 1957’de Couinaud karaciğerin kendi biliyer ve vasküler drenajına sahip bağımsız fonksiyonel segmentlerden oluştuğunu öne sürmüş ve karaciğerin fonksiyonel anatomisini major hepatik venlerin ve portal damarların dağılımını esas alarak tanımlamıştır. Cantlie çizgisi ile karaciğeri sağ ve sol loblara ayırır. Kaudat lob (segment 1) karaciğerin posteroinferiorunda sağ ve sol lob arasında ayrı bir lob olarak izlenmekte olup venöz drenajı doğrudan VKİ’ya olan, işlev açısından bağımsız bir segmenttir. Karaciğerin sağ lobu, sağ hepatik venin izdüşümüyle posterolateral (posterior) segment ve anteromedial (anterior) segmentlere ayrılır. Sol lob, sol hepatik venin izdüşümüyle medial ve lateral segmentlere ayrılır. Kaudat lob ve sol lob medial segment haricindeki bu segmentler ise horizontal seyirli portal ven ile superior ve inferior subsegmentlere ayrılırlar. Kaudat lob haricindeki segmentler saat yönünde segment II’den segment VIII’e kadar isimlendirilmektedir. Karaciğerin segmentleri Şekil 1’de gösterilmiştir. Segment II sol lobun lateral segment superior subsegmentini, segment III sol lobun lateral segment inferior subsegmentini, segment IV (kuadrat lob), sol lobun mediyal segmentini, segment V, sağ lobun anterior segment inferior subsegmentini, segment VI sağ lobun posterior segment inferior subsegmentini, segment VII sağ lobun posterior segment superior subsegmentini, segment VIII sağ lobun anterior segment superior subsegmentini tanımlar. Kaudat lob segment 1 olarak adlandırılır (14, 15). 1982’de Bismuth Couinaud sınıflamasından farklı olarak segment 4’ü segment 4a (superior) ve segment 4b (inferior) olarak 2 ye ayırmıştır (15, 16). 1998

yılında Anatomik Terminoloji Federatif Birliği (Federative Committee on Anatomical Terminology) terminolojide standardizasyonu sağlamak açısından Couinaud sınıflamasının kullanılmasını önermiştir (14). Karaciğerin segment ve subsegmentlerinin farklı sınıflandırmaları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Karaciğer segment ve subsegmentleri (15).

Segment ve subsegmentler	Couinaud	Bismuth	Goldsmith-Woodburne
Kaudat 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

Şekil 1: Karaciğerin subsegmental anatomisi (14).



2.1.2. Vasküler Anatomisi

Karaciğerin total kan akımı kardiyak debinin %25'ini oluşturur. Kanlanmasının %70-75'inden portal ven, %25-30'undan hepatik arter sorumludur (9).

Hepatik arter:

Ortak hepatik arter, sol gastrik arter ve splenik arterle birlikte, abdominal aortadan köken alan çölyak trunkusun dallarıdır. Ortak hepatik arterin ise proper hepatik arter ve gastroduodenal arter olmak üzere 2 dalı vardır. Proper hepatik arter sağ gastrik arter dalını verdikten sonra hepatoduodenal ligaman içinde, koledokun solunda, portal venin önünde yukarı doğru çıkıp porta hepatis'ten itibaren sağ ve sol dallara ayrılır. Daha distale doğru da karaciğerin segmentlerine göre dallara ayrılır. Toplumun yaklaşık yarısında hepatik arter varyasyonları bulunur. En sık görülen varyasyon sağ hepatik arterin superior mezenterik arterden çıkması iken ikinci en sık varyasyon sol hepatik arterin sol gastrik arterden çıkmasıdır (9, 14, 17).

Portal ven:

Dalak, pankreas, mide, ince ve kalın barsaklardan gelen venöz kanı karaciğere taşıyan portal ven, superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle oluşur. Sol gastrik ven, sistik ven ile sağ gastrik ve pankreatikoduodenal venin dalları da karaciğer hilusuna gelmeden önce portal vene katılır. Hepatoduodenal ligament içinde hepatik arter ve koledokun arkasında porta hepatis'e ulaşıp burada sağ ve sol ana dallara ayrılır (9, 14, 18). Sağ portal venin segment V ve VIII'i besleyen anterior ve segment VI ve VII'yi besleyen posterior dalları vardır. Sol ana portal venin ise horizontal ve vertikal parçaları bulunup segment II, III, IV'ü besler. Toplumun %65-80 kadarında bu anatomi görülmektedir. En sık görülen varyasyon sağ anterior portal ven, sağ posterior portal ven ile sol portal venin aynı trunkustan köken alması (portal ven trifurkasyonu) iken ikinci en sık varyasyon sağ posterior portal venin, ana portal venden ayrı bir dal olarak köken almasıdır (19, 20). Kaudat lob ise hem sağ hem de sol ana portal venden gelen dallarla beslenir (9). Portal ven kapak içermediği için düşük basınçta yüksek kan akımına sahiptir (9, 18).

Hepatik venler:

Karaciğerin venöz drenajı sağ, sol ve orta olmak üzere üç ana hepatik venle VKİ'ya olmaktadır. Sağ lobu sağ hepatik ven, sol lob lateral segmenti sol hepatik ven ve sol lob medial segmenti orta hepatik ven drene eder. Kaudat lobun venöz drenajı ise doğrudan VKİ'ya olmaktadır. Çoğunlukla orta ve sol hepatik venler intrahepatik olarak birleşerek ortak bir trunkusla VKİ'ya açılırken sağ hepatik ven kısa ekstrahepatik bir seyirden sonra doğrudan VKİ'ya açılır. %50 oranında görülen ‘umbilikal fissür veni’ denilen bir ven daha olup üçüncü ve dördüncü segmenti drene ederek sol hepatik vene getirir. Ayrıca %25 oranında sağ lobdan doğrudan VKİ'ya ulaşan hepatik venler vardır (9, 14).

2.1.3. Lenfatikleri

Vücudun lenf sıvısının %25-50'si karaciğerde üretilir. Perisinüzoidal Disse boşluğundaki intertisyel sıvı Glisson kapsülü veya hepatik ve portal ven dalları boyunca küçük lenfatik kapillerlerde toplanarak daha büyük lenf damarlarına oradan da lenf nodu istasyonu veya genel lenfatik sisteme drene olur. Karaciğerin lenf damarları yüzeysel ve derin olmak üzere iki gruptur. Derin olanlar karaciğerin damarları etrafındaki bağ dokusu içinde bulunup periportal ve hepatik venöz lenfatik sistem olarak 2'ye ayrılır. Periportal lenfatik sistem hepatik lenf drenajının yaklaşık %80'inden sorumludur. Lenfatik sıvıyı portal hilustaki hepatik lenf nodlarına drene eder. Hepatik lenf nodları omentum minustaki hepatik damarlar boyunca bulunur. Efferent perihiler lenf nodları çölyak lenf nodlarına oradan da cisterna chyli'ye (Pecquet Sisternası) ulaşır. Hepatik venöz lenfatik sistem VKİ boyunca diafragma vasıtasıyla posterior mediastinal lenf nodlarına drene olur. Yüzeysel lenfatik sistem ise karaciğerin konveks ve inferior yüzeyinde subserozal bağ dokuda bulunup lokal lenf nodlarına drene olur (9, 21, 22).

2.1.4. İnervasyonu

Karaciğer, portal ven ve hepatik arterin çevresinde, porta hepatisten karaciğere girerek bu damarların dallarıyla birlikte dağılım gösteren sempatik ve parasempatik

sinirlerle innerve edilir. Karaciğerin sempatik innervasyonu çölyak plexus ve torasik splanchnik sinirlerden sağlanırken parasempatik innervasyonu vagus sinirinden gelen preganglionik parasempatik liflerle sağlanır. Karaciğeri örten peritonun duyu innervasyonu sağ frenik sinir ile taşınır (9, 12).

2.1.5. Safra yollarının anatomisi

Safra kanallıkları birbirine bitişik hepatositlerin arasındaki dar intersellüler kanallar olarak başlayıp terminal duktullere (periportal kolanjioller, Hering kanalları) drene olurlar. Terminal duktuller, en küçük portal yolda birleşip interlobüler safra kanallarını oluştururlar. Bu kanallar birleşerek segmental safra kanallarını, segmental kanalları da birleşerek büyük hiler intrahepatik safra yollarını oluştururlar. Büyük intrahepatik safra yollarının anastomozlaşması sonucu sağ ve sol hepatik kanallar, bu kanalların birleşmesiyle de ortak hepatik kanal meydana gelir. Ortak hepatik kanal sistik kanal ile birleşerek ortak safra kanalı (koledok) oluşturur. Koledok, hepatik arterin lateralinde ve portal venin anteriorunda hepatoduodenal ligament içerisinde yer alır. Duodenumun birinci parçasının arkasında ve altında, pankreas başının arkasında oblik olarak seyreder. Duodenumun ikinci parçasının posteromedial duvarında oblik seyrine devam edip hepatopankreatik ampullayı (ampulla vater) oluşturmak üzere ana pankreatik kanal ile birleşir. Ampulla vater duodenal papilla denen mukozal çıkıntıyla duodenum ikinci parçasına açılır. İnsanların bazılarında ise koledok ve ana pankreatik kanal duodenuma ayrı açılır (pankreas divisum) (14, 23, 24).

Karaciğerin sol lobuna karşılık gelen segment II, III, IV'ü sol hepatik kanal drene eder.

Karaciğerin sağ lobunu ise anterior ve posterior olmak üzere iki ana sektöryel kanala ayrılan sağ hepatik kanal drene eder. Sağ posterior hepatik kanal horizontal seyir göstererek segment VI ve VII'yi, sağ anterior hepatik kanal vertikal seyir göstererek segment V ve VIII'i drene eder. Kaudat lobun drenajı ise sağ ve sol hepatik kanallara dökülen birkaç adet duktusla sağlanır (25).

2.2. Karaciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması

Karaciğerin benign ve malign tümörleri hepatosit, intrahepatik safra yolları epiteli ve karaciğerin kendi mezenkimal hücrelerinden köken alabileceği gibi (primer), diğer doku ve organların karaciğere metatazı (sekonder) da olabilir. En sık primer benign tümörü kavernöz hemanjiom, en sık primer malign tümörü HSK'dır (1, 26). En sık malign tümörü metastazlar olup primer malign tümörlerinden 20 kat daha fazla izlenir (27). Başta gastrointestinal sistem olmak üzere, akciğer ve meme malignitelerinden köken alırlar (28). Karaciğere olan metastazların çoğunu karsinomlar oluştururken lenfoma, lösemi, melanom, sarkom, germ hücreli tümörler de karaciğere metastaz yapabilmektedir (29). Primer karaciğer tümörlerinin sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Primer Karaciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması (30).

Primer Benign Tümörler	Primer Malign Tümörler
1.Epitelial Tümörler • Hepatosellüler -Hepatosellüler adenoma -Fokal nodüler hiperplazi -Nodüler transformasyon • Kolanjiyosellüler -Safra kanalı adenomu -Biliyer kistadenom	1.Epitelyal Tümörler • Hepatosellüler -Hepatosellüler karsinoma -Hepatoblastoma • Kolanjiyosellüler -Kolanjiyosellüler karsinom -Biliyer kistadenokarsinom
2. Mezenşimal Tümörler • Adipoz doku tümörleri -Lipom -Miyolipom -Anjiolipom • Vasküler tümörler - İnfantil hemanjiyendotelyom -Hemanjioma • Mezotelial tümörler -Benign mezotelyoma	2.Mezenşimal Tümörler • Vasküler tümörler -Anjiyosarkom (hemanjiyendotelyel sarkom) -Hemanjiyendotelyom • Kas dokusu tümörler -Leiomyosarkom -Rabdomiyosarkom • Diğer tümörler -Embriyonel sarkom -Fibrosarkom
3. Mikst Tümörler • Mezenşimal hamartom • Benign teratoma	

2.3. Hepatosellüler Karsinoma

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

HSK hepatosit kökenli karaciğerin en sık primer malign tümörü olup primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (1). Dünyada en sık görülen 6.kanser iken kanser ilişkili ölümlerde 4.sırada yer almaktadır (2). Yılda 854 000 yeni vaka ve 810 000 ölüm ile tüm kanserlerin %7'sini oluşturmaktadır (31). İnsidansı coğrafi farklılıklar, ırk, etnik özellikler, yaş, cinsiyet ve etyolojik faktörlere bağlı olarak değişmektedir (32).

2.3.1.1. Global insidans

HSK sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Vakaların %85'i Doğu Asya ve Sahraaltı Afrika'da görülmektedir. Doğu Asya'daki vakaların %50'sinden çoğu Çin'de görülmektedir. Güney Avrupa hariç Avrupa'da ise insidansı düşüktür. Coğrafi bölgelere göre olan bu farklılık HSK'nın risk faktörlerine maruziyeti ve çevresel faktörlerle olan ilişkisine bağlıdır (1, 2).

HSK tanısı alan vaka sayısı 1990-2015 yılları arasında %75 oranında artmıştır. Yüksek sosyoekonomik düzeye sahip Amerika, Kanada, Yeni Zelanda, Avustralya, gibi birçok Avrupa ülkesinde HSK insidansı artarken, HSK'nın yüksek oranda görüldüğü Batı Asya ve Sahraaltı Afrika'da HSK insidansı %20'den fazla azalmıştır (2, 31).

Diabet, obezite, metabolik sendrom, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, alkole bağlı siroz gibi hastalıklar HSK insidansının düşük olduğu ülkelerde artmaktadır. HSK'nın yüksek insidansa sahip olduğu ülkelerde ise HCV'li populasyonun azalması, antiviral tedaviler, HBV aşı programları, aflatoksin maruziyetinin azaltmaya yönelik programlar etkisini göstermektedir (32, 33).

Türkiye ara insidans bölgesinde yer almaktadır olup ana risk faktörü HBV enfeksiyonlarıdır (28). HBV enfeksiyonu Türkiye'de endemik olarak görülmekle birlikte hepatit virüslerinin dağılımı homojen değildir. Örneğin Türkiye'nin güneyi,

doğusu ve güneydoğusunda HBV taşıyıcı oranı batıya göre daha fazladır ve Hepatit D virüs enfeksiyonu oranı buna paralellik göstermektedir (34).

2.3.1.2. Irk ve Etnik özellikler

HSK sıklığında aynı bölgede yaşayan farklı ırk ve etnik kökendeki insanlar arasında farklılıklar olabilir. Amerika’da 1992-2004 yılları arasındaki HSK insidansının incelendiği bir araştırmada Asyalılarda beyaz ırka göre 4 kat, İspanyol kökenlilere göre 2 kat fazla bulunmuştur (35). HSK insidansının 2000-2009 yılları arasında yaklaşık %4,5 arttığı, bu artışın en fazla, İspanyol, Afro-Amerikan ve beyaz etnik kökene sahip insanlar ile 55-64 yaş arası erkeklerde olduğu görülmüştür; hatta 2012’de İspanyol kökenlilerdeki insidans Asyalıları geçmiştir. İspanyol kökenlilerde genetik yatkınlık nedeniyle HCV enfeksiyonu ve nonalkolik steatohepatit’in (NASH) siroz ve HSK’ya dönüşme ihtimali daha yüksektir. HBV’nin endemik olduğu yerlerden göç eden Asyalı erkeklerde kronik HBV enfeksiyonu etyolojide en yüksek oranda görülürken sonraki jenerasyonlarda aflatoksin maruziyetinin azalması ve aşı programları sayesinde HSK oranları düşmüştür. Bunlar HSK gelişiminde ırksal ve etnik faktörlerin etkisinin genetik ve risk faktörlerine maruziyetle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (36, 37). Bununla birlikte Malezya’da göçmen oranları çok az olmasına rağmen Çinli erkeklerin Malezyalı ve Hintli erkeklere göre 2 kat daha fazla riske sahip olması risk faktörlerine maruziyetle açıklanamayan bir etnik farklılıktır (38).

2.3.1.3. Yaş ve Cinsiyet

HSK hemen hemen tüm popülasyonlarda erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülür (2-4:1). Erkek/kadın oranındaki bu farklılık en fazla Avrupa ülkelerinde ve 50-64 yaş aralığında görülmektedir (32, 37). Erkeklerin kadınlara oranla HSK risk faktörlerine daha fazla maruziyeti, bağışıklık yanıtı, seks steroid hormonları ve epigenetik farklılıklar bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (32, 33).

HSK insidansı yaştan artmasıyla birlikte progresif olarak artmakta olup yaş dağılımı bölgeye, cinsiyete, risk faktörüne ve maruz kalma süresine bağlı olarak

değişmektedir. İnsidans batı ülkelerinde yaşayanlarda 5-6. dekatta pik yaparken yüksek riskli Asya ve Afrika'da 1-2 dekat daha önce görülür. HBV'nin endemik olduğu bölgeler dışında 40 yaşından önce nadiren görülmektedir. HCV ve alkole bağlı HSK'lar HBV ye bağlı olanlardan 1-2 dekat daha geç görülür (39, 40). Son yıllarda ABD'deki HSK sıklığındaki artış en fazla 55-64 yaş aralığındaki erkeklerde olmuştur (37).

2.3.1.4. Risk Faktörlerinin Dağılımı

Dünya genelindeki HSK'ların büyük çoğunluğunun nedeni HBV ve HCV enfeksiyonları olup, yaklaşık olarak %54'ünden HBV enfeksiyonu, %31'inden HCV enfeksiyonu, %15'inden diğer etyolojik faktörler sorumlu tutulmaktadır (1).

HSK'nın yüksek oranda görüldüğü Asya ve Afrika'da HBV enfeksiyonu ve aflatoksin maruziyeti sorumlu iken, düşük oranda görüldüğü bölgelerde HCV, alkol tüketimi, diyabet, obezite, metabolik sendrom daha önemli rol oynar. İstisna olarak Japonya ve Mısır'da ana risk faktörü HCV'dir (32).

Hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi, bazı porfiriya türleri gibi kalıtsal metabolik hastalıklar da HSK'nın önemli risk faktörlerinden olmakla birlikte toplumda nadir olarak görülürler (32).

2013 yılında yayınlanan bir araştırmaya göre ABD'deki risk faktörlerinin dağılımı sıklık sırasına göre diyabet ve obezite (%36,6), alkolik karaciğer hastalığı (%23,5), HCV enfeksiyonu (%22,4), HBV enfeksiyonu (%6,3) ve kalıtsal metabolik hastalıklar (%3,2) olarak saptanmıştır (41).

Türkiye'de Uzunalımoğlu ve ark. (34) tarafından 207 hasta ile yapılan bir araştırmada HBV enfeksiyonu (%56) en sık, HCV enfeksiyonu (%23,2) ikinci, alkolik karaciğer hastalığı ise üçüncü sıklıkta etyolojik neden olarak bildirilmiştir. 963 hasta ile Can ve ark. (42) tarafından yapılan başka bir araştırmada da benzer şekilde sıklık sırasına göre etyolojik nedenler HBV enfeksiyonu (%57,6), HCV enfeksiyonu (%16,5) ve alkolik karaciğer hastalığı (%14,2) olarak saptanmıştır.

2.3.2. Risk faktörleri ve Etyopatogenezi

Hepatokarsinogenezi, moleküler ve hücresel düzeyde epigenetik ve genetik değişikliklerin birikimi sonucu hücre proliferasyonu, sağkalımı, farklılaşması ve anjiyogenezi içeren sinyal yollarını aktive veya inaktive olması ve histolojik düzeyde arda arda ortaya çıkmasıyla karakterize karmaşık ve çok basamaklı bir süreçtir (43). Genetik değişiklikler genel olarak nokta mutasyonlar, delesyonlar, promoter bölgenin anormal metilasyonunu içermekte olup HSK'da görülen en yaygın mutasyon tümör baskılayıcı gen olan p53 mutasyonu, 2. en sık mutasyon onkogen β -katenin mutasyonudur. HSK'da görülen diğer mutasyonlar tümör baskılayıcı retinoblastom1, p16, insülin benzeri büyüme faktör-2 reseptörü, PTEN ve onkogen KRAS2 mutasyonlarıdır. Daha fazla oranda görülen epigenetik değişiklikler ise genlerin anormal metilasyonu ve diğer transkripsiyon sonrası histon modifikasyonlarını içermektedir (43, 44).

Siroz çeşitli nedenlerle meydana gelen hepatosit hasarının son evresidir. Karaciğer parankiminin inflamasyon, fibrozis ve rejenerasyonu ile karakterizedir. Nedeni ne olursa olsun siroz HSK'nın en önemli etyolojik faktörü olup dünya genelinde HSK vakalarının %80'i siroz zemininde gelişmektedir (45). Siroz hastalarında HSK gelişimi için 5 yıllık kümülatif risk değişik etyolojilere göre %4 ile %30 arasındadır (46). Siroz nedenleri arasında HSK gelişimi açısından en yüksek risk grubu kronik viral hepatitlerdir (46, 47).

Siroz zemininde HSK, değişik faktörlerin biraraya gelmesiyle oluşur. Hücre membran proteini olan insülin benzeri büyüme faktör 2 reseptörü (IGF-2r) apoptozun aktivasyonu ve antiapoptotik sitokinlerin inaktivasyonunda rol oynar. Bu reseptörün yokluğu hücreyi apoptozdan koruyarak kendiliğinden çoğalmasına zemin hazırlıyor olabilir. Siroz zeminindeki HSK'ların %61'inde bu reseptörde mutasyon veya delesyon saptanmıştır (48). Diğer bir faktör olan DNA mismatch repair genlerinde oluşan değişiklikler mikrosatellitte tekrar ünitelerinin sayısını artırarak mikrosatellit instabilitesine yol açar. Böylece hücre spontan mutasyonlara açık hale gelir. Yapılan bir çalışmada HSK'ların %63'ünde mikrosatellit instabilitesi saptanmıştır (49). Bunun dışında birçok kromozom anomalisi de bulunabilmektedir. Bunların en önemlilerinden biri telomerlerin kısalmasıdır. Tekrarlayan bölünmeler sonucu telomerez sayesinde

kromozomların sonunda bulunan telomer kısalır. Sonunda telomer kritik bir düzeye ulaşır ve bölünme durur. HSK hücrelerinde telomerlerin çok kısa olduğu saptanmış olup bu durum hücrelerin kronik inflamasyon sonucu oluşan hücre hasarına sekonder daha fazla bölündüğünü göstermektedir. Ancak telomerler kritik kısalığa gelmesine rağmen hücre çoğalması devam etmektedir (50).

Siroza neden olan faktörlerin yol açtığı oksidatif stres de doğrudan DNA hasarına neden olabilir. Artan hücre çoğalması genetik anomalilerin birikimine yol açarak karsinogenezi kolaylaştırabilir (51).

Bazı yazarlar sirozu olan ve olmayan hastalardaki karsinogenezin farklı yollardan olduğunu savunmaktadır. Sirozu olmayan hastalarda daha az p53 mutasyonu, daha fazla β -katenin mutasyonu, p14 inaktivasyonu ve global gen metilasyonu görülmektedir (52).

HSK hepatosit veya intrahepatik kök hücrelerden gelişebilmektedir. İntrahepatik kök hücreler safra yollarının terminal dallarında bulunup kronik karaciğer hastalığında aktive olarak onkojenik stimülasyonla hepatosit veya kolanjiyosit farklılaşabilmektedir (44, 53).

HSK sirotik karaciğerde gelişen öncü lezyonlardan çok aşamalı bir süreçte gelişebileceği gibi özellikle non sirotik karaciğerde belirli bir öncü lezyon olmadan da gelişebilir (de novo hepatokarsinogenez). Sirotik karaciğerde gelişen nodüller lezyonlar sırasıyla rejeneratif nodül, düşük dereceli displastik nodül, yüksek dereceli displastik nodül ve erken HSK'dır.

Rejeneratif nodül olarak da bilinen sirotik nodül 1-15 mm boyutlu fibrozis ile çevrili, yuvarlak, düzgün sınırlı rejeneratif parankim alanlarıdır. Kan akımının çoğu portal venden sağlanmaktadır. Malign veya premalign değildirler (4, 54).

Displastik nodüller 1-1,5 cm çaplı nodüller lezyonlar olup sitolojik ve mimari atipi varlığına bağlı olarak düşük veya yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Düşük dereceli displastik nodüller, histolojik olarak rejeneratif nodüllere çok benzer. Mimari yapı korunmuş olup, minimal sitolojik atipi mevcuttur. Yüksek dereceli displastik nodüller, iyi diferansiye HSK'ya benzer. Mimari ve hücresel atipi gösterir, ancak hücresel atipi HSK tanısı koymak için yetersizdir. Yüksek dereceli displastik nodüllerde düşük derecelileri göre neoanjiyogenezi temsil eden sinüzoidal kapillarizasyon ve eşleşmemiş arterler (safra kanalının eşlik etmediği) daha yoğun

olarak görülür. Malign transformasyon riski düşük dereceli displastik nodüllerde hafif artmış olarak kabul edilirken, yüksek dereceli displastik nodüllerde yüksektir (54, 55).

Erken HSK, HSK gelişiminin başlangıç aşaması olup tipik olarak 1–1,5 cm çapında (nadiren 2 cm'den büyük), çoğu kapsülsüz, belirsiz sınırlı nodüler lezyonlardır. Histolojik olarak yüksek dereceli displastik nodüllere çok benzer. Karakteristik özelliği stromal invazyondur. İntrahepatik metastaz son derece nadir olup vasküler invazyon görülmez. Erken HSK'lar ilerlemiş HSK'ların öncüsü olmakla birlikte bazı ilerlemiş HSK'lar erken HSK'dan gelişmez (4).

İlerlemiş HSK'lar vasküler invazyon ve metastaz yapma yeteneğine sahip, malign lezyonlardır. 2 cm'den küçük boyutlu olanlar küçük ve ilerlemiş HSK'lar olarak tanımlanmış olup düzgün sınırlı ve belirgin nodülerdir. Karakteristik olarak, kapsülü ile çevrili olup internal fibröz septa içerirler. 2 cm'den büyük olanlar büyük HSK'lar olarak tanımlanır ve küçük ve ilerlemiş HSK'lar ile karşılaştırıldığında daha yüksek histolojik dereceye, daha agresif biyolojik davranışa, daha sık vasküler invazyon ve metastaza sahip olma eğilimindedir. Çoğu kapsüllü ve nodülerdir (4, 55).

HSK'nın fokal (nodüler), masif ve diffüz/infiltratif olmak üzere farklı morfolojik tipleri mevcut olup en sık karşılaşılan nodüler tiptir. Genellikle düzgün sınırlı ve kapsüllüdür. Nodüler tek veya çok odaklı olarak sınıflandırılabilir. Portal ven trombozu ve intrahepatik metastazlar soliter fokal lezyonlarda yaygın olarak görülmezken, multifokal HSK ve diğer agresif alt tiplerde sık olarak görülmektedir. Çoğunlukla belirsiz sınırlı ve büyük boyutlarda olan diffüz HSK'lar genellikle portal ven trombozuna neden olur ve daha yüksek Alfa-fetoprotein (AFP) değerlerine sahiptir. Diffüz HSK'lar arka plandaki sirotik zemin nedeniyle zor ayırt edilebileceğinden tanıda gecikme yaşanabilmektedir (55).

Hepatokarsinogenez sırasında meydana gelen anjiogenez histolojik olarak, eşleşmemiş arterlerin varlığı ve sinüzoidal kapillerizasyon ile karakterizedir. Eşleşmemiş arterler, safra kanalları veya portal venlerin eşlik etmediği izole arterlerdir. Bu anormal arterler sirotik nodüllerde mevcut değildir. Düşük dereceli displastik nodüllerde az sayıda bulunabilirken yüksek dereceli displastik nodüllerde, erken HSK'larda ve ilerlemiş HSK'larda giderek sayıları ve boyutları artar. Sinüzoidal kapillerizasyon, sinüzoidlerin sistemik kapiller damarlara benzemesini sağlayan fenestra kaybı ve bazal membran depozisyonu gibi sinüzoidal endoteldeki

değişiklikleri tanımlar. Sinüzoidal kapillerizasyon sirotik nodüllerde ve düşük dereceli displastik nodüllerde minimal iken yüksek dereceli displastik nodüllerde, erken HSK'larda ve ilerlemiş HSK'larda giderek belirginleşir. Bu değişikliklere paralel olarak, portal yollar (portal venler ve nontümöral hepatik arterler içeren) giderek azalır. Portal yollar sirotik nodüller ve düşük dereceli displastik nodüllerde normal sayıda iken yüksek dereceli displastik nodüllerde ve erken HSK'larda sayıca azalır ve ilerlemiş HSK'larda ise neredeyse yoktur. Portal yollardaki azalma, nodüle giden hepatik arteriyel ve portal venöz akımda kademeli bir azalmaya neden olurken, eşleşmemiş neoarterlerin oluşumu arteriyel akışı arttırır. Hepatokarsinogenezin erken evrelerinde, intranodüler net arteriyel ve portal venöz akımda azalma olur. Sonraki aşamalarda, net arter akımı artarken portal kan akımı azalarak kaybolur. Dolayısıyla, sirotik ve düşük dereceli displastik nodüller korunmuş bir vasküler profile, yüksek dereceli displastik nodüller ve erken HSK'lar, azalmış arteriyel ve portal venöz akıma sahiptir. Orta derecede diferansiye, ilerlemiş HSK'lar genellikle azalmış/kaybolmuş venöz akım ve artmış arteriyel akıma sahiptir. Tümör boyutunun 5 cm'nin üzerine çıkması veya kötü diferansiye HSK'ya ilerleme ile birlikte, tümör merkezindeki hızlı hücre çoğalması, interstisyel basıncı yükselterek tümörün kapiller damarlarının kompresyonu sonucu kapanmasına ve neoarterlerin gerilemesine neden olur (4).

Hepatokarsinogenezde venöz drenaj sirotik nodüller, displastik nodüller ve erken HSK'larda hepatik venlerden, fibröz kapsül olmayan ileri HSK'larda sinüzoidlerden, fibröz kapsülü olan ileri HSK'larda portal venlerden sağlanmaktadır. Bu nedenle HSK hepatik venlerden çok portal venler yoluyla yayılma eğilimindedir. Ayrıca intrahepatik metastazlar sıklıkla primer tümörün venöz drenaj alanı içinde uydu nodüller olarak ortaya çıkar. Hepatosellüler nodüllerin görüntüleme bulguları, intranodüler kan akımındaki değişikliklerle ilişkilidir (4).

2.3.2.1. Hepatit B Enfeksiyonu

HBV enfeksiyonu HSK oluşumunda en önemli risk faktörüdür. HBV ilişkili HSK'ların %70-90'ı siroz zemininde gelişir (36). Kronik HBV enfeksiyonunda HSK insidansı siroz olmadığında yıllık %0,1-0,8 iken siroz olduğunda %2,2-4,3'tür. HBV'nin endemik olduğu bölgelerde kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde HSK

riski sirozu olanlarda olmayanlara göre 3 kat, asemptomatik taşıyıcılara göre 16 kat fazladır (46). Kronik hepatit B’de ileri yaş, erkek cinsiyet, Asya veya Afrika kökenli olmak, ailede HSK öyküsü, yüksek viral replikasyon, uzun enfeksiyon süresi, HBV genotip C, kronik hepatit B’nin HCV, insan immün yetmezlik virüsü veya hepatit delta virüsü ile birlikteliği, çevresel (aflatoksin maruziyeti, yoğun alkol veya tütün alımı) faktörler ve siroz HSK gelişimini artıran risk faktörleridir (3, 36).

Kronik HBV’de HSK oluşumunun mekanizmasında siroza bağlı faktörler, kronik inflamasyonun tetiklediği oksidatif stres ve HBV’nin doğrudan onkojenik etkisi olabilir. Hepadnaviridae ailesine ait bir DNA virüsü olan HBV’nin DNA’sı hepatosit DNA’sına entegre olarak DNA’nın düzenleyici genlerinde bozukluğa yol açıp kromozomal instabiliteye neden olur. HBV genomunun kodladığı HBX proteini hücre çoğalmasını artırarak, tümör süpresör genleri inaktive ederek ve DNA onarım mekanizmalarını bozarak malign değişime yol açar. Bu nedenle HBV siroz gelişmeden de HSK’ya yol açabilir (56).

2.3.2.2. Hepatit C Enfeksiyonu

HCV Batı toplumlarında HSK’nın en yaygın nedenidir. Büyük prospektif nüfus temelli bir çalışmada HCV enfeksiyonu olan hastalarda HSK riski 20 kat artmıştır (57). HCV fibrozis ve bunun sonucu olarak siroza neden olarak HSK riskini artırır(38). Vaka serilerine göre HCV’li hastalarda siroz olmadan da HSK gelişebilir ancak ileri fibrozis yokluğunda HSK insidansı yıllık %1 in altındadır (8). Siroz geliştikten sonra HSK insidansı artar (yıllık insidansı %3,7-7,1) (46). İleri yaş, erkek cinsiyet, ağır alkol tüketimi, diyabet, hepatosteatoz, altta yatan karaciğer hastalığının şiddeti, HBV veya HIV koenfeksiyonu gibi faktörler HCV enfeksiyonunda sirozun HSK’ya ilerlemesine etki eden faktörlerdir (46). HCV Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsü olup ters transkriptaz aktivitesi olmadığından kendisini konak genomuna entegre etmez. HCV genomunun kodladığı kor proteini apoptoz ve hepatosit proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan proteinlere bağlanarak bunlara etki edebilir. Ayrıca NS3 ve NS5A proteinleri onkojenik transformasyona katkıda bulunur (51, 58).

2.3.2.3. Alkol

Uzun süreli ve 50-70 gr/gün'den fazla alkol kullanımı, HSK için önemli bir risk faktörüdür.

Alkolün HSK gelişimindeki rolü net olarak bilinmemektedir. Karsinojenik etkisinin kendisinden mi yoksa siroza yol açarak mı olduğu kesin olarak cevaplanamamıştır. Ancak oksidatif stres, immün yanıtın azalması, genetik duyarlılık, DNA metilasyonu ve retinoik asit metabolizmasındaki değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir (59, 60).

Alkol ile karaciğer kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir metaanaliz çalışmasında karaciğer kanserinin rölatif riski ağır şekilde alkol tüketenlerde (günlük $\geq 37,5$ g etanol) 1,16 olarak bulunmuş ve risk alkol tüketim miktarıyla doğru orantılı olarak artış göstermiştir. Günlük 50 gr etanol tüketenlerde risk %46 artarken, 100gr tüketenlerde %66 artış göstermiştir (61). Başka bir çalışmada ise HSK riski alkol tüketim süresi ve başlangıç yaşından bağımsız olarak alkol alım miktarıyla orantılı olarak artmış olduğu saptanmıştır (62). 1-10 yıl önce alkol tüketimini bırakanlarda şimdiki içenlere göre risk artmış ve alkol tüketimi ile hepatit virüs enfeksiyonları arasında sinerjistik etki göstermiştir (62).

2.3.2.4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, basit karaciğer yağlanmasıdan nonalkolik steatohepatite kadar değişen kronik karaciğer hastalığı grubu olup fibrozis, siroz ve HSK ile sonuçlanabilmektedir. Metabolik sendromla yakından ilişkilidir.

Retrospektif bir kohort çalışmasında dünyadaki yetişkin nüfusunun %25'inde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanmıştır ve bu kişilerde HSK riski normal popülasyona göre artmış olup %80'i siroz zemininde gelişmiştir (63). HSK gelişiminde genetik ve çevresel faktörler rol oynarken patogeneizde immün ve inflamatuvar yanıt, otofaji ve oksidatif stres gibi kompleks mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir (64).

2.3.2.5. Metabolik Sendrom, Diyabet ve Obezite

Metabolik sendrom insülin direnci, obezite, kardiyovasküler hastalık, kan basıncı, glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkili risk faktörlerinin topluluğudur. HSK riskini artıran bağımsız bir risk faktörü olup HSK gelişimine neden olma mekanizması kompleks ve multifaktoryeldir. Lipid metabolizmasındaki değişikliklerin, HSK için risk faktörü olan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, nonalkolik steatohepatite ve siroza neden olduğu düşünülse de siroz olmadan da HSK gelişimine neden olabilir (60, 65). 2013 yılında yayınlanan bir metaanalizde sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında metabolik sendromu olanların HSK için rölatif riski 1,81 olarak bulunmuştur (66).

Bir metaanaliz çalışması tip 2 diyabetin HSK riskini 2,5 kat artırdığı sonucuna varmıştır (67). Diğer bir metaanaliz çalışmasında ise ek olarak kronik karaciğer hastalığının HSK riskini 1,9 kat artırdığı görülmüş olup HSK için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Tip 2 diyabet-HSK ilişkisinin mekanizması tam olarak bilinmese de tip 2 diyabetteki insülin direncinin insulin-benzeri büyüme hormonu-1'in üretimini artırması sonucu hücrel çoğalmanın uyarılıp apoptozun inhibe ediliyor olması olabilir. Ayrıca insülin direnci karaciğerde yağlanma, inflamasyon ve bunları takiben kanser gelişimine neden olan interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini artırabilir (68).

HSK ile vücut kitle indeksi (BMI) arasındaki ilişkinin araştırıldığı sistematik derlemede 7 kohort çalışmasında obeziteyle ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) arasında anlamlı ilişki saptanmış; rölatif risk 1,4-4,1 olarak bulunmuştur. 2 kohort çalışmasında HSK ile obezite arasında ilişki saptanmamış, 1 çalışmada ise ters yönlü ilişki bulunmuştur (69). Obezite HSK için risk faktörü olan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve nonalkolik steatohepatite neden olur (70). Ayrıca özellikle abdominal visceral yağ dokudan salınan proinflamatuvar sitokinler karsinogenezde rol oynuyor olabilir (71).

2.3.2.6. Aflatoksin Maruziyeti

Bazı Aspergillus türleri tarafından üretilen toksik metabolitler olan aflatoksinlere özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde temel gıda maddelerinin mantarla kontaminasyonu sonucu maruz kalınmaktadır. Aflatoksin B1 en güçlü

aflatoksin olup Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'na (International Agency for Research of Cancer) göre kanıt düzeyi en yüksek karsinojenler arasındadır (72).Tümör supresör geni olan p53ün 249. kodonunda mutasyona neden olur (73, 74). HSK riskini artırmada HBV ve HCV enfeksiyonu ile aflatoksin sinerjistik olarak etkileşir (74, 75).

2.3.2.7. Bazı Hastalıklar

Hemokromatoziste karaciğerdeki demir birikimi siroza neden olur ve bu hastaların % 45'inde HSK gelişir. Alfa-1 antitripsin eksikliği ve porfiriya siroza neden olarak veya siroz olmadan; primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı ise siroza neden olarak HSK gelişimine neden olabilir (76).

2.3.2.8. Diyet

Alkol kullanımı ve aflatoksin maruziyeti dışında diyetin HSK gelişimi üstündeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. İtalya'da yapılan çok merkezli bir vaka kontrol çalışmasında viral hepatitlerden bağımsız olarak süt, yoğurt, yumurta ve beyaz et tüketiminin HSK riskini azaltıcı etkisi gözlenmiştir (77). Başka bir kohort çalışmasına göre ise kırmızı et ve doymuş yağ tüketimi artmış kronik karaciğer hastalığı ve HSK ile ilişkili iken beyaz et riski azaltmaktadır (78).

2.3.2.9. Sigara

Sigara HSK gelişiminde doza bağımlı önemli bir risk faktörü olup HSK riskini artırmada alkol ve obezite ile sinerjik olarak etkileşir (79, 80). Sigaradaki maddelerin metabolizması sonucu ortaya çıkan karsinojenik ve mutajenik ürünlerin buna etkisi olabilir.

2.3.2.10. Oral Kontraseptifler

Hayvanlarda oral kontraseptiflerin karaciğer tümörü gelişimini uyardığı gösterilmiştir. Hepatositlerde nükleer östrojen reseptörleri mevcut olup miktarları

HSK'da artar. Östrojen proliferasyonu hızlandırıp spontan mutasyon oranını artırarak veya metabolizması sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin genotoksik etkisiyle karaciğerde tümör oluşumuna neden olabilir. 2007 yılında yayınlanan bir metaanalizde kısa dönem (5 yıldan az) oral kontraseptif kullanımının HSK riskini artırmadığı tespit edilmiş olup oral kontraseptif ve hepatosellüler karsinom riski arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır (81).

2.3.3. Klinik

Klinik esas olarak karaciğer disfonksiyonu ve tümör yükü ile ilgili olup tümör yükü tanı zamanıyla ilişkilidir. HSK genellikle nonspesifik belirtilerle ortaya çıkar. Tipik semptomlar sağ üst kadranda ağrısı ve kilo kaybıdır. Bu semptomlarla başvuran hastaların genelde tümör boyutları büyüktür. Sirozlu hastalarda dekompanseasyon gelişmesi, halsizlik, abdominal dolgunluk, epigastrik ağrı, düşük dereceli ateş ile de ortaya çıkabilir. Portal ven invazyonuna bağlı hepatik fonksiyonlarda kötüleşme ve tümörün büyümesine bağlı karaciğer yetmezliği, biliyer sistemin kompresyonu veya invazyonuna bağlı sarılık, tümör içine kanama sonucu ani karın ağrısı ortaya çıkabilir. Nadiren tümörün rüptürü sonucu hemoperitoneuma bağlı olarak şiddetli karın ağrısı, distansiyon, hipotansiyon bulguları görülebilir. HSK hastalarındaki fizik muayene bulguları genelde altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak (splenomegali, asit, sarılık veya dekompanse sirozun diğer bulguları) ortaya çıkmaktadır. Ele gelen karaciğer kitlesi ve kitle üstünde üfürüm saptanabilir (82, 83).

HSK paraneoplastik sendromlara da neden olabilir. İnsülin benzeri büyüme faktörü nedeniyle hipoglisemi, tümörün ürettiği eritropoetine bağlı olarak eritrositoz, parathormon benzeri büyüme faktörleri nedeniyle hiperkalsemi, vazoaktif intestinal peptit üretimine bağlı olarak sulu diyare görülebilir (82, 83).

2.3.4. Tarama

HSK'nın erken evrede tanınması küratif tedavilere olanak vermekte ve sağkalımı uzatmaktadır. Yüksek riskli hastalarda taramada görüntüleme yöntemleri ve serolojik testler kullanılır. En yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi US olup

duyarlılığı %58-89 özgüllüğü %90'ın üstündedir (84). Taramada US kullanımının noninvaziv, kolay ulaşılabilir ve ucuz olması gibi avantajları var iken deneyim gerektirmesi, siroz hastalarında karaciğer heterojenitesinin küçük tümörlerin saptanmasını zorlaştırması ve US ile karaciğerin tamamının her zaman görüntülenmesinin mümkün olmaması gibi dezavantajları da mevcuttur. BT ve MRG yüksek yanlış pozitiflik, radyasyon maruziyeti, kontrast maddeye karşı alejik reaksiyon riski ve nefrotoksisite, beyinde gadolinyum birikmesi ve pahalı oluşu gibi dezavantajları nedeniyle rutin taramada önerilmez. Ancak US'nin yetersiz kaldığı seçilmiş hasta grubunda alternatif olarak kullanılabilir (1, 3).

AFP taramada en sık kullanılan biyobelirteçtir. Değeri 20ng/mL olarak alındığında yüksek duyarlılık (%60), düşük özgüllüğe (%90,6) sahip iken, 200 olarak alındığında duyarlılık düşerken (%22) özgüllük artmaktadır (%99,4) (85).

US ile AFP kombinasyonunun tanıya katkısı düşük iken yanlış pozitif sonuçları artırmaktadır (86).

Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL, European Association for the Study of the Liver) kılavuzu yüksek riskli hastalarda taramanın 6 ayda 1 US ile yapılmasını önerirken, AASLD kılavuzu 6 ayda 1 US veya US, AFP kombinasyonunu önermektedir.

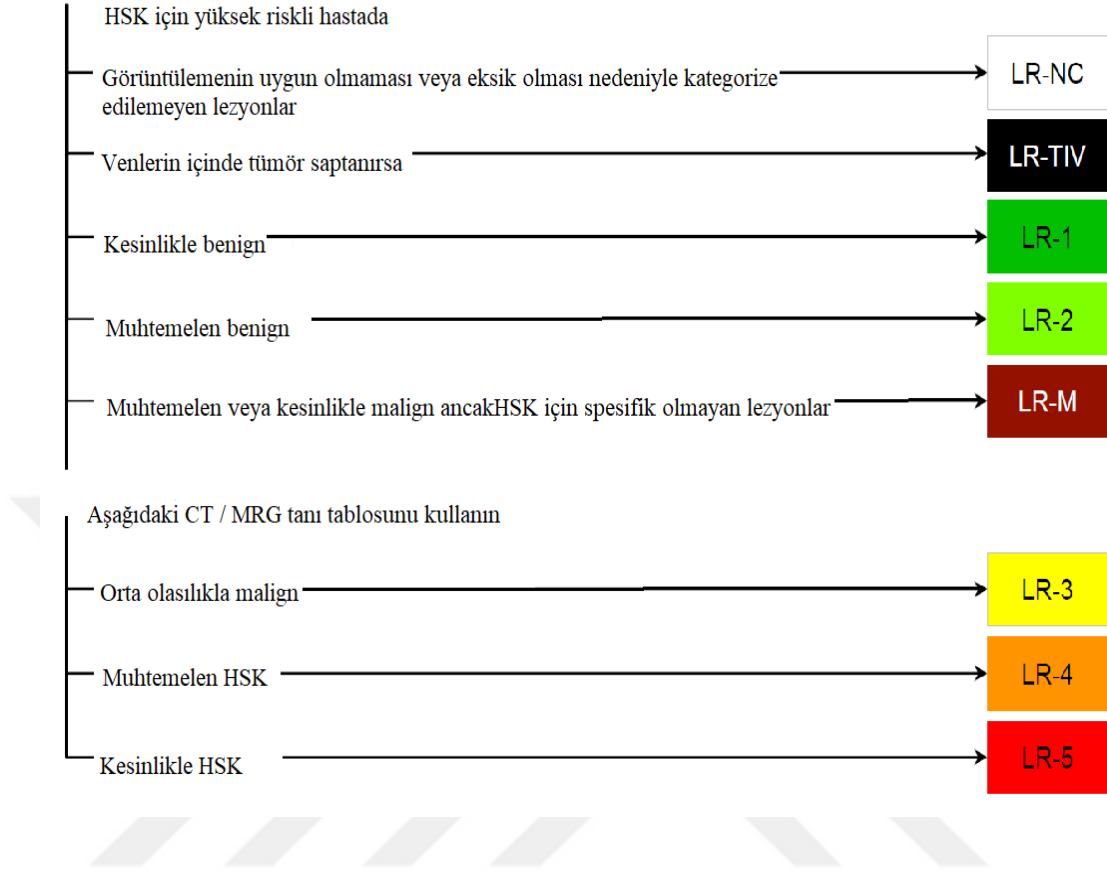
HSK'nın erken tanısında kullanılmak üzere araştırılan de-gama-karboksi protrombin (DCP), vitamin K antagonisti-II ile uyarılan protein (PIVKA II), glikolize AFP'nin total AFP'ye oranı (L3 fraksiyonu), alfa-fukosidaz ve glipikan gibi serolojik testler olsa da bunların hiçbiri HSK taraması için önerilmez (1).

2.3.5. Tanıda Görüntülemenin Rolü

HSK tanısında görüntüleme kritik bir rol oynar. Karakteristik radyolojik görünümü sayesinde çoğu solid kanserin aksine, biyopsi onayı olmaksızın görüntülemeye dayalı olarak HSK tanısı konularak tedaviye başlanabilir. AFP ve diğer serum biyobelirteçlerin tanıdaki rolü daha azdır. Tarama testlerinde anormal sonuçlar elde edilen veya klinik olarak HSK şüphesi olan risk grubundaki hastalarda, ilk tanı testi olarak çok fazlı (prekontrast, arteryel faz (tercihen geç arteryel), portal venöz faz, geç faz) BT veya MRG önerilir (3).

Amerikan Radyoloji Derneği'nin (American College of Radiology) 2011 yılında yayınlayıp 2018 yılında revize ettiği Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (LI-RADS, Liver Imaging Reporting and Data System) ile sirotik hastalarda lezyonlar kategorilere ayrılarak ortak bir raporlama dili oluşturmak amaçlanmıştır. Dinamik görüntüleme aşamalarının uygun olmaması nedeniyle benign veya malign olarak değerlendirilemeyen anormallikler kategorize edilemeyen anormallikler olarak kabul edilir. Kategori 1 kesinlikle benign, kategori 2 olası benign, kategori 3 orta olasılıkla HSK, kategori 4 olası HSK, kategori 5 kesinlikle HSK, LR-M maligniteyi düşündürmekle birlikte HSK için spesifik olmayanları, LR-TIV venöz tümör trombüsü olanları tanımlar. Tipik ayırt edici özellik, hepatokarsinogenezdeki vasküler düzensizliği yansıtan geç arteriyel fazdaki hipervaskülarite (LI-RADS sınıflandırmasına göre arteriyel faz hiperdens/intens görünüm olarak tanımlanır) ile portal venöz ve/veya gecikmiş fazlarda yıkanmadır (87). Eşik büyüme olarak 6 ayda bir kitlenin $\geq$ % 50 boyut artışını tanımlar (3). Şekil 2'de LI-RADS'ın tanısal değerlendirmesi ve tablo 3'te LI-RADS kategori 5 kriterleri gösterilmiştir. Tablo 4'te radyoloğun isteğe bağlı olarak kullanabileceği malignite ve benigniteyi destekleyen özellikler ile Şekil 3'te bunların kategori ayarlamada nasıl uygulanacağı gösterilmektedir.

Şekil 2: LI-RADS tanısal değerlendirilmesi (88).



BT/MRG tanısal tablosu

Arteriyel fazda hiperdens/intens		Arteriyel fazda hiperdens/intens olmayan		Arteriyel fazda nonrim hiperdens/intens		
Boyut (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Kontrastlanan kapsül	Hiçbiri	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Bir	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
Eşik büyüme	≥ İki	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Bu hücredeki gözlemler, ek bir ana özelliğe göre kategorize edilir:

- LR-4-Eğer kontrastlanan kapsül varsa
- LR-5-Eğer periferik olmayan kontrast yıkanması veya eşik büyüme varsa

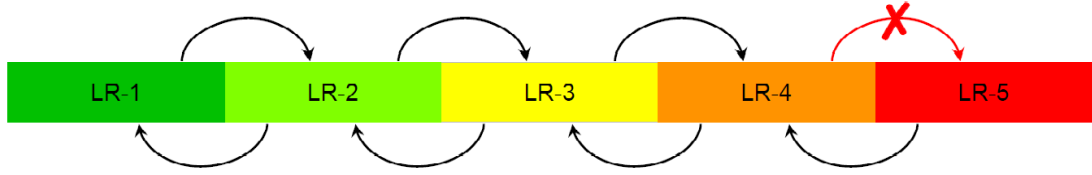
Tablo 3: LI-RADS 5 tanı kriterleri (88).

Boyut	Kriter
10-19mm	Rim olmayan arteryel fazda hiperdens/intens görünüm ve periferik olmayan kontrast yıkanması
	Rim olmayan arteryel fazda hiperdens/intens görünüm ve aşağıdakilerin her ikisi • Periferik olmayan kontrast yıkanması • Boyanan kapsül
	Rim olmayan arteryel fazda hiperdens/intens görünüm ve eşik büyüme
≥ 20mm	Rim olmayan arteryel fazda hiperdens/intens görünüm ve aşağıdakilerin en az biri • Periferik olmayan kontrast yıkanması • Boyanan kapsül • Eşik büyüme

Tablo 4: Malignite ve benigniteyi destekleyen yardımcı özellikler (88).

Maligniteyi Destekleyen Yardımcı Özellikler	Beligniteyi Destekleyen Yardımcı Özellikler
Özellikle HSK'yı değil, genel olarak maligniteyi destekleyen özellikler • Ayrı bir nodül olarak US'de görünür olması • Eşik altında büyüme • Kısıtlanmış difüzyon • Hafif-orta T2 hiperintensitesi • Lezyon çevresi halo boyanma (korona) • Lezyonda yağdan korunma • Lezyonda demirden korunma • Hepatobiliyer faz hipointensitesi	• > 2 yıl boyutun stabil kalması • Boyutta küçülme • Benzer kan havuzu • Distorsiyeye olmamış damarlar • Lezyonda karaciğerden daha fazla demir bulunması • Belirgin T2 hiperintensitesi • Hepatobiliyer faz izointensitesi
Özellikle HSK'yı destekleyen özellikler • Boyanmayan kapsül • Nodül içinde nodül görünümü • Mozaik mimari • Lezyon içinde kan ürünleri • Lezyonda komşu karaciğerden daha fazla yağ bulunması	

Şekil 3: LIRADS Kategori ayarlaması (88).



Kategori ayarlaması (yükseltme veya düşürme) için yardımcı özellikler şu şekilde uygulanır: ≥ 1 maligniteyi destekleyen yardımcı özellik varsa LR-4'e kadar 1 kategori yükseltilir. Ancak bu yardımcı özelliklerin yokluğu kategori düşürmek için kullanılmamalıdır. ≥ 1 benigniteyi destekleyen yardımcı özellik varsa 1 kategori düşürülür. Ancak bu yardımcı özelliklerin yokluğu kategori yükseltmek için kullanılmamalıdır. ≥ 1 yardımcı özellik maligniteyi ve ≥ 1 yardımcı özellik benigniteyi destekliorsa kategori değiştirilmez. Yardımcı özellikler LR-5'e yükseltmek için kullanılmaz.

LI-RADS 1 lezyonların malignite olasılığı yoktur. LI-RADS 2-5 lezyonların ise gittikçe artan oranda HSK olma olasılığı vardır. LI-RADS 1 lezyonlar tedavi edilmezse zamanla HSK veya başka bir malignite haline gelmez ancak LI-RADS 2-4 lezyonlar tedavi edilmediği takdirde zamanla HSK veya başka bir maligniteye dönüşebilmektedir. Yapılan çok fazlı BT veya MRG tetkikinde kategorize edilemeyen bir anormallik saptanırsa tanısal testi tekrarlamak veya alternatif bir tanısal test kullanmak gerekir (Örneğin, başlangıçta BT gerçekleştirilmişse MRG kullanılabilir). Herhangi bir lezyon saptanmazsa veya LI-RADS 1, LI-RADS 2 lezyon saptanırsa US ile taramaya devam edilmelidir. LI-RADS 2 lezyonların takibinde US yerine yaklaşık 6 ay veya daha kısa süreli BT veya MRG düşünülebilir. LIRADS 3 lezyonlar 6 ayda bir BT veya MRG ile yakın takip (maksimum 18 ay) edilmelidir. LIRADS 4 lezyonlara histolojik tanı hasta yönetimini etkileyecekse biyopsi yapmak veya görüntülemeyi yaklaşık 3 ay sonra tekrarlamak gerekir. LI-RADS 5 lezyonlar HSK için tanısal kesinliği ifade eder ve doğrulama için genellikle biyopsi gerekli değildir. Neredeyse tüm LI-RADS M lezyonları maligndir, ancak kesin tanı koymak için biyopsi önerilir. Tüm karaciğer lezyonları için multidisipliner yaklaşımla değerlendirilerek hastaya özel yaklaşım geliştirilmelidir (3).

AASLD HSK'nın tanısal değerlendirilmesinde benzer tanısal performansları nedeniyle çok fazla BT veya MRG'yi önermekte ancak birine üstünlüğüne dair yeterli kanıt olmadığını, modalite ve kontrast madde seçiminin hastanın bireysel faktörleri, kurumsal ve teknik faktörlere göre yapılmasını önermektedir (3). EASL ise multifazik kontrastlı MR'ın BT'ye göre daha duyarlı olduğunu ve özgüllüğünün %85-%100 arasında olduğunu söylemektedir. Her iki modalitede de lezyon boyutu arttıkça duyarlılık artmaktadır. Özellikle küçük lezyonlarda MR, BT'den daha iyi performans gösterir (1). MR Yüksek yumuşak doku çözünürlüğü, hücre içi yağ varlığı ve difüzyon görüntüleme ile sellüariteyi saptayabilmesi nedeniyle BT'ye üstünlük sağlar.

US'da kontrast madde kullanımının HSK saptanmada duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğunu belirten çalışmalar olsa da bu çalışmaları doğrulamak ve HSK tanısında kontrastlı US'nin rolünü daha fazla değerlendirmek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (89). Ayrıca bu kontrast maddelerin ülkemizde rutin kullanımı bulunmamaktadır (3).

Sirotik olmayan bir karaciğerde gelişen HSK'nın görüntüleme özellikleri siroz zemininde gelişenlerden farklı değildir. Ancak arteriyel fazda boyanma ve portal/geç fazda yıkanma olsa bile bu hastalarda HSK tanısı görüntüleme ile konulmaz. Biopsi gerektirir. Çünkü bu görüntüleme özelliklerinin özgüllüğü sirozdakinden daha düşüktür (1, 3).

2.3.5.1. Ultrasonografi

HSK'nın US görünümü nonspesifik ve değişken olup genellikle küçük tümörler (<3cm) homojen hipoekoik iken tümör büyüdükçe heterojenite gelişir. Fibröz kapsül ile uyumlu periferik hipoekoik rim ve tümördeki yağ birikimine bağlı olarak hemanjiyoma benzer şekilde hiperekojen görülebilir. Diğer US bulguları lateral gölgelenme, hipoekoik halosu olan hedef görünümü ve tümör içinde farklı ekojenitelerden oluşan mozaik paternidir. Doppler US'de tümör içinde sürekli veya pulsatil akım saptanması da tanıya yardımcıdır (6).

2.3.5.2. BT ve MRG

BT ve MRG’de ekstrasellüler kontrast maddeler kullanılarak prekontrast ve dinamik görüntülerin alınmasıyla elde edilen çok fazlı incelemelerle vaskülaritenin değerlendirilmesine dayalı olarak HSK’nın tanı ve evrelemesi yapılabilir. Boyut farketmeksizin BT’nin nodüler HSK’yı saptama duyarlılığı lezyon başına %68-91 iken MRG’nin % 77-100 olup her iki modalitede de lezyon boyutu arttıkça duyarlılık artmaktadır (5). BT’de kullanılan iyotlu kontrast madde 1,5-2 mL/kg doz (iyot konsantrasyonu 350 mg/ml) ve 4-6 mL/sn hızda, MRG’de kullanılan gadolinyum 0.025-0.1 mmol/kg dozda ve 2 mL/sn hızda verilir (4).

Tipik olarak geç hepatik arteriyel faz, portal venöz faz ve geç faz olmak üzere üç faz elde edilir. Geç hepatik arter fazı, hepatik arter ve dalları ile portal venin boyanmasını içerir. Bu faz, hipervasküler HSK'nın saptanması ve karakterizasyonu için çok önemlidir. Hepatik arterin boyandığı ancak portal venin henüz boyanmadığı erken hepatik arter faz ise tümör hipervaskülaritesi belirsiz olabileceği veya gözden kaçabileceği için daha az etkilidir. Geç arteriyel faz, kontrast maddenin bolus enjeksiyonu sonrasında alınabilir. Parankimal boyanmanın en iyi olduğu portal venöz fazda portal ve hepatik venler boyanır. Bu faz kontrast madde enjeksiyonundan sonra 60-80.saniyede, gecikmiş faz ise 3-5. dakikada alınır. MRG’de vasküler fazlara ek olarak T1 ağırlıklı faz içi ve faz dışı gradyent-eko, T2 ağırlıklı fast-spin eko veya single-shot fast-spin-echo ve difüzyon ağırlıklı sekansları içerir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) için, en az biri düşük (0-50 sn/mm²), biri orta- yüksek (400-800 sn/mm²) aralıkta olmak üzere iki veya daha fazla b değeri elde edilir. T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı görüntüler, kontrast madde uygulamasından önce veya sonra elde edilebilir (4).

HSK kontrastsız BT’de hipodens olarak izlenir. Kontrastsız MRG’de ise en sık T1 ağırlıklı sekansta hipointens, T2 ağırlıklı sekansta hiperintens olmakla birlikte lezyon içinde farklı oranlardaki yağ, bakır, demir, protein ve glikojen varlığına bağlı olarak değişik intensitelerde olabilir (90, 91). Yağ içerdiklerinde faz dışı ve/veya yağ baskılamalı gradyent eko sekanslarda sinyal kaybı gösterirken, kanama alanları içerdiklerinde tüm T1 ağırlıklı gradyent eko sekanslarında yüksek sinyalli alanlar gösterirler (92).

Ekstrasellüler kontrast madde kullanılarak elde edilen çok fazlı BT/MRG'de HSK'nın ayırt edici özellikleri arteryel fazda boyanma ve portal venöz/geç fazda yıkanmasıdır. Bu tür hastalarda, bu paternin özgüllüğü ≥ 20 mm boyutlu HSK'lar için yaklaşık % 100 iken, 10-19 mm boyutlu HSK'lar için yaklaşık %90'dır. Arteryel faz boyanmasının nedeni hepatokarsinogeneizde intranodüler arteryel beslenmenin artmasıdır. Yıkanma görünümünün oluşmasında kontrastın tümörden erken venöz drenajı (gerçek yıkanma), fibrotik karaciğer parankimi içinde kontrast madde tutulmasına bağlı karaciğerin boyanması, intranodal portal venöz beslenmenin azalması, tümöral hipersellülariteye bağlı ekstrasellüler volümün azalmasına bağlı oluşan hipodansite/hipointensite gibi faktörler rol almaktadır (5).

Arteryel fazda hiperdens/intens görünüm çoğu ilerlemiş HSK'da görülen bir özellik olmakla birlikte benign perfüzyon değişiklikleri, küçük hemanjiyomlar ve fokal nodüler hiperplazi benzeri lezyonlar, bazı atipik sirotik ve displastik nodüller, bazı atipik fokal/konfluen fibrozis vakaları, arteryoportal şantlar, küçük intrahepatik kolanjiyosellüler karsinom ve nöroendokrin tümör metastazı gibi benign ve malign patolojilerde de görülebilmektedir. Sirotik nodül, displastik nodül ve erken HSK'ların çoğu ise bu fazda izo veya hipodens/intensir. Portal/geç faz yıkanması da HSK'ya ek olarak sirotik ve displastik nodüllerde görülebilir (5).

İleri HSK'nın diğer bir özelliği portal/geç venöz fazda periferik rim boyanmasına sahip kapsül görünümüdür. Boyanması portal fazdan geç faza doğru artar HSK dışındaki tümörler, sirotik ve displastik nodüllerde genelde progresif rim boyanması görülmediğinden kapsül görünümü HSK'nın önemli bir göstergesidir (5). Kapsül BT'de hipodens, MR'da ise en sık T1 ağırlıklı sekansta hipointens halka şeklinde olup bazen T2 ağırlıklı sekansta da hipointens olarak görülebilir. Nadiren T2 ağırlıklı sekansta çift tabakalı (İçte hipointens, dışta hiperintens) kapsül yapısı izlenir (6).

Büyük ileri HSK'ların komşuluğunda sıklıkla intrahepatik metastaz olan subsantimetrik satellit nodüller görülür. İntrahepatik metastazlar ileri evreyi gösterdiği için prognoz daha kötü olup bu nodüllerin multifokal küçük HSK'dan ayrımının yapılması gerekmektedir (6). Tümör evrelemesi, tedavi planlaması ve prognoz açısından önemli diğer bir özellik olan portal-hepatik venöz invazyon HSK'ların %33-48'inde görülmekte olup tümör bu venlerin içine doğru büyüyerek tümör trombüsü oluşturma eğilimindedir (6).

MRG’de hepatobiliyer kontrast ajanlar da kullanılabilir. Bunlardan Gadobenat dimegluminin 0.1 mmol/kg, Gadoksetat disodyumun 0,025 mmol / kg dozda uygulanır. Bu ajanların hepatositlere seçici olarak alınması ve ardından safra sistemine atılması, gadobenat dimeglumin için 1-3 saatte ve gadoksetat disodyum için yaklaşık 20. dakikada hepatobiliyer faz T1 ağırlıklı görüntülerin alınmasına izin verir (4).

Sirotik karaciğerde hepatobiliyer fazda lezyonun hipointens olması HSK lehinedir. Benign sirotik lezyonlar ise genellikle hiperintens veya izointenstir. Ancak bu fazda bazı erken HSK’lar hiperintens veya izointens olabileceği gibi bazı yüksek gradeli displastik nodüller de hipointens olabilir (93).

HSK tanısında DAG’dan da yararlanılmaktadır. HSK DAG’de hafif veya belirgin difüzyon kısıtlılığı gösterir. Displastik nodüllerdeyse difüzyon kısıtlılığı nadir olarak görülür (94).

2.3.6. Klinik ve Radyolojik Evreleme

HSK’nın evrelemesi hastalığın prognozu ve uygulanacak tedavinin seçimi açısından çok önemlidir. Prognozu sadece tümör yükü değil altta yatan karaciğer hastalığı, karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi ve hastanın genel sağlık durumu da etkilemektedir. HSK için birçok evreleme sistemi önerilmiş ve geliştirilmiş olsa da, şu anda ortak kanıya varılmış uygulanabilir bir evreleme sistemi yoktur (3, 95).

Sirozda çeşitli prognostik faktörlerin analizinin yapıldığı Child Pugh ve MELD skorum sistemi karaciğer rezervinin göstergesi olup hastanın tahmini yaşam süresi, hangi tedavi seçeneğinin uygun olduğu ve transplantasyon şansı olup olmadığını belirler (96). Child Pugh evrelemesi Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5: Child Pugh Evrelemesi (97).

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Az veya diüretikle kontrol altında	Gergin
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Albumin (g/L)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
PT veya INR	<4 <1,7	4-6 1,7-2,3	>6 >2,3

Child Pugh sınıf A, toplam 5–6 puan; Child-Pugh sınıf B, toplam 7–9 puan; Child-Pugh sınıf C, toplam 10–15 puan.

Karaciğer fonksiyonu ve tümör hacminin bir arada değerlendirildiği Okuda evrelemesi de karaciğer fonksiyonlarının değerlendirildiği Child Pugh sınıflaması gibi tek başına yeterli olmayıp yeni evreleme sistemlerinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Bunun nedeni Okuda evreleme sisteminde kullanılan tümör boyutu kriterinin gelişen görüntüleme yöntemleri nedeniyle çok kaba kalması ve bu modele dahil edilmeyen başka prognostik değişkenlerin tanımlanmış olmasıdır (95). Okuda evrelemesi Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Okuda Evrelemesi (95).

Evre	Asit		Tümör boyutu		Albümin		Bilirubin
	(+)	(-)	Karaciğerin %50’sinden fazla	Karaciğerin %50’sinden az	< 3g/dL	>3g/dL	>3 mg/dL
			(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Hafif ileri	(-)		(-)		(-)		(-)
Orta ileri	1 yada 2 (+)						
Çok ileri	3 ya da 4 (+)						

Amerikan Kanser Komite Birliği (Amerian Joint Committe on Cancer) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (The Union for International Cancer Control) tarafından yayınlanan TNM sınıflandırmasında primer tümörün (T) boyutunu ve ayrıca lenf düğümü tutulumunun (N) ve/veya ekstrahepatik metastazın (M) varlığı değerlendirilir. Ancak bu sistem karaciğer fonksiyonunu dikkate almadığı ve küratif rezeksiyon uygulanan hastalardan elde edilen verilere dayandığı için klinik kullanımı

sınırlıdır (98). TNM klasifikasyonu Tablo 7’de, anatomik evre/prognostik grup Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Modifiye TNM klasifikasyonu (98).

T	
T1	≤2cm solid tümör veya vasküler invazyon saptanmayan >2cm solid tümör
T1a	≤2cm solid tümör
T1b	Vasküler invazyon saptanmayan >2cm solid tümör
T2	>2cm vasküler invazyon yapan solid tümör veya <5cm multipl tümörler
T3	En az biri >5cm multipl tümörler
T4	Herhangi bir boyutta portal ven veya hepatik venin ana dalına invaze tek veya multipl tümörler veya safra kesesi dışındaki komşu organlara doğrudan invazyonu veya visseral periton perforasyonu olan tümör(ler)
N	
Nx	Rejyonel lenf nodunu değerlendirmek için veriler yeterli değil
N0	Rejyonel lenf nodunu metastazına ait bulgu yok
N1	Rejyonel lenf nodu metastazı
M	
Mx	Uzak organ metastazını değerlendirmek için veriler yeterli değil
M0	Uzak organ metastazına ait bulgu yok
M1	Uzak organ metastazı

Tablo 8: Anatomik evre/prognostik grup (98).

Evre	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	T herhangi biri	N1	M0
IVB	T herhangi biri	N herhangi biri	M1

Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer) sınıflandırması tümör yayılımı, karaciğer fonksiyonel rezervi, performans durumu ve kansere bağlı semptomları içerir. Tümör yayılımı; tümör sayısını, tümör boyutunu ve portal ven invazyonu veya ekstrahepatik metastaz varlığına göre belirlenir. Karaciğer

rezervi Child-Pugh sınıflamasına, performans durumu Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) performans ölçeğine göre belirlenir. Hastalar bu değişkenlere göre her biri spesifik bir tedavi ve prognozla ilişkili olan beş kategoriye (0, A, B, C ve D) ayrılır. Çeşitli sınırlılıklarına rağmen, HSK’da evreleme sistemi olarak EASL ve AASLD tarafından onaylanmış olup Batı ülkelerinde en çok kullanılan evreleme sistemidir (1, 3). BCLC sınıflaması Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: BCLC sınıflaması (99).

	0 (çok erken evre)	A (erken evre)	B (orta evre)	C (ileri evre)	D (terminal evre)
ECOG performans ölçeği	0	0	0	1-2	3-4
Karaciğer fonksiyonu	Child-Pugh A-B	Child-Pugh A-B	Child-Pugh A-B	Child-Pugh A-B	Child-Pugh C
Tümör evresi	Tek	Tek veya <3cm ³ nodül	Multinodüler	Vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılım	Herhangi biri

2.3.7. Tedavi Yöntemleri

2.3.7.1. Küratif Tedaviler

2.3.7.1.1.Cerrahi Rezeksiyon

Tedavi yöntemi seçilirken önce tümörün cerrahi rezeksiyona uygun olup olmadığı değerlendirilir. Sirozu olmayan hastalarda, karaciğer dışı tutulum olmaması halinde cerrahi rezeksiyon iyi bir tedavi yöntemidir. Sirotik hastalarda ise postoperatif karaciğer yetmezliği riski vardır. Tek lezyonu olan, portal hipertansiyonu olmayan, makrovasküler invazyonu olmayan, karaciğer fonksiyonları iyi korunmuş olan Child Pugh sınıf A hastalar cerrahi rezeksiyon için idealdir. Tümör boyutu için bir eşik değeri yoktur. Ancak 3’ten fazla segment rezeke edilecekse operasyon öncesi, tümörün yer aldığı karaciğer bölümünü besleyen portal venin embolizasyonu, cerrahi sonrası kalması planlanan yetersiz karaciğeri büyütürken karaciğer yetmezliği riskini azaltır.

Perioperatif mortalite düşük olup 5 yıllık sağ kalım %70 civarındadır (3). Neoadjuvan ve adjuvan tedavi, sonuçları iyileştirdiklerine dair kanıt olmadığından önerilmez. Cerrahi rezeksiyon sonrası ilk yıl 3-4 ay aralıklarla hasta takip edilmelidir (1).

2.3.7.1.2. Karaciğer Transplantasyonu

Rezeksiyona uygun olmayan hastalarda karaciğer transplantasyonu küratif bir tedavi seçeneğidir. Hasta seçimi Milan kriterlerine göre yapılır. Bu kriterlere göre makrovasküler invazyon ve ekstrahepatik metastaz olmaması durumunda 5 cm'den küçük tek tümör varsa veya 3 cm'den küçük en fazla 3 tümör varsa transplantasyon yapılabilir (1, 100). 5 yıllık sağ kalım bu kriterlere uygun yapılan transplantasyonlarda %70'in üstündedir (101). Transplantasyon öncesi hastalığın ilerleyerek transplantasyona uygunluğunun ortadan kalkmasının ve transplantasyon sonrası rekürrensin azaltılması amacıyla neoadjuvan lokorejional tedavilerin uygulanması önerilir (1).

2.3.7.2. Nonküratif Tedaviler

2.3.7.2.1. Perkütan Ablasyon Tedavileri

Perkütan ablasyon, cerrahi için uygun olmayan erken evredeki hastalar için iyi bir tedavi seçeneğidir. Tümör dokusu içine etanol, asetik asit gibi kimyasal ajanlar verilmesi veya radyofrekans (RF), kriyoterapi gibi işlemlerle sıcaklık uygulanmasına dayanır.

Radyofrekans ablasyon (RFA) cerrahiye uygun olmayan erken ve çok erken evre (BCLC 0 VE A) hastalar için standart tedavi yöntemidir. Cerrahiye uygun hastalarda bile çok erken evre (BCLC 0) hastalarda uygun lokalizasyonlarda RFA birinci basamak tedavi olarak kabul edilebilir. Perkütan etanol enjeksiyonu (PEE) RFA'nın mümkün olmadığı özellikle <2cm tümörü olan hastalarda uygulanabilir (1).

Yapılan bir metaanaliz çalışmasında RFA uygulanan hastalarda 3 yıllık sağ kalım %74,8 olarak bulunmuştur(102). Başka bir metaanaliz çalışmasında genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve rekürrens açısından RFA PEE'na üstündür. <2cm

tümörlerde RFA ve PEE'nin sağkalım ve rekürrens açısından benzer sonuçları varken, 2cm'den büyük tümörler için RFA PEİ'una göre daha başarılıdır. Perkütan asetik asit enjeksiyonunun ise PEE'ye üstünlüğü yoktur (103).

Cerrahi rezeksiyon ve RFA ile tedavi edilmiş <2cm HSK'sı olan hastaların incelendiği Japonya'da yapılan bir çalışmada total sağkalım süresi açısından iki tedavi yöntemi arasında fark saptanmazken, RFA yapılanlarda hastalıksız yaşam süresi cerrahi rezeksiyon yapılanlardan daha fazla olarak bulunmuştur (104).

2.3.7.2.2. Transarteriyel Tedaviler

HSK progresyonu sırasında neoanjiogeneze yapan bir tümördür. Normal karaciğer parankimi büyük oranda portal venden beslenirken HSK hepatik arterden beslenir. Transarteriyel kemoembolizasyonun (TAKE) amacı tümörü besleyen damarı tıkayarak akut iskemi ve nekroza uğratmaktır. TAKE'de intraarteriyel kemoterapötik ilaç ile bu ilacın emilimi ve etkinliğini artıran bir yardımcı madde olan lipiodol verilir (105). Kemoteropatik olarak en sık doksorubisin, epirubisin, sisplatin ve miriplatin kullanılır. Bir sistematik derlemede lipiodol TAKE uygulananlarda 1 yıllık sağkalım % 70,3; 5 yıllık sağkalım %32,5; medyan sağkalım 19,4 ay olarak bulunmuştur (106).

TAKE BCLC orta evre (evre B) HSK'da (anrezektabl, multinodüler ve/veya büyük HSK, kanser ilişkili semptomların yokluğu, vasküler veya ekstrahepatik yayılımın yokluğu) standart tedavi olarak önerilmektedir (1).

Transarteriyel Radyoembolizasyonda (TARE) radyoaktif yttrium-90 veya iodine-131 içeren partiküller hepatik arterden verilerek yüksek enerjili radyasyonun tümörlü alana daha selektif şekilde ulaşması sağlanır. TARE'nin TAKE ile karşılaştırıldığı bir çalışmada orta evre hastalığı olanlarda sağ kalım süresi benzer olup median sağ kalım zamanında önemli bir fark saptanmamıştır. Ancak TARE uygulanan hastalarda daha az yan etki oranı, daha yüksek tedaviye cevap oranı, daha uzun tümör progresyon zamanı olduğu tespit edilmiştir (107).

Ayrıca transplantasyon öncesinde de hastalığın ilerleyerek transplantasyona uygunluğunun ortadan kalkmasının ve transplantasyon sonrası rekürrensin azaltılması amacıyla neoadjuvan lokorejyonel tedavilerin uygulanması önerilir (1).

2.3.7.2.3. Sistemik Tedaviler

2.3.7.2.3.1. Kemoterapi

İnoperabl HSK tedavisinde kemoterapi önerilmez (1). Çoklu ilaç rezistans gen ekspresyonu nedeniyle yaygın olarak kullanılan birçok kemoterapiye dirençli bir tümördür. Ayrıca siroz kemoteropatik ilaçların karaciğerdeki metabolizmalarını bozarak etkinliğini düşürür ve toksisitelerini artırabilir. Viral enfeksiyonlar gibi kemoterapiyle ilişkili komplikasyonlar sirozlu hastalarda daha sık olarak görülür (108).

2.3.7.2.3.2. Moleküler hedef tedavisi: Sorafenib

Sorafenib, tümör hücresi proliferasyonunu Raf/MEK/ERK sinyalleme yolunu hedefleyerek önleyen bir oral multikinaz inhibitörüdür. Anti-anjiyojenik etkisini tirozin kinaz reseptörleri, VEGFR-2, VEGFR-3 ve PDGF-B'yı hedefleyerek gösterir (109). İleri evre HSK'nın sistemik tedavisinde standart haline gelmiştir (1).

İtalya'da yapılmış birçok merkezli klinik çalışmada medyan sağkalım 10,5 ay olup BCLC evre C hastalarda 8,4 ay, BLCB evre B hastalarda 20,6 ay olarak saptanmıştır (110). Sağkalım, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) program verilerine dayanan başka bir çalışmada ise ileri evre HSK hastalarında 6 aylık sağkalım oranı %41,7 iken, 1 yıllık sağkalım oranı ise %18 bulunmuştur. Sorafenible tedavi edilen hastalarda tedavi almayanlara göre mortalite riski anlamlı derecede düşük olup hepatik dekompanseasyon ve daha ileri evre tümör olması yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (111).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18 Mart 2020 tarih ve 2020/06 nolu karar ile alınan onayına dayanarak retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Mart 2018-Şubat 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda abdomen MRG çekilmiş hastalar hastanemiz bilgi işletim sistemi Miamed programı aracılığıyla tarandı. Radyolojik olarak HSK tanısı almış olanlar tespit edildikten sonra hasta dosyaları taranarak HSK'nın etyolojisi araştırıldı. Çalışmaya etyolojide kronik HBV ve HCV enfeksiyonu olan hastalar seçildi. Hastalar arasında hem HBV hem HCV hepatiti olan hasta mevcut değildi. Etyolojide kriptojenik, alkol, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit olan hastalar ile uygun protokolle MRG çekimi yapılmamış hastalar, daha önce küratif veya palyatif tedavi yöntemleri uygulanmış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubu hastaları arasında 18 yaş altı hasta, gebe hasta ve hem HBV hem HCV pozitifliği olan hasta mevcut değildi. Çalışmamıza 27 hasta dahil edilmiş, toplam 47 adet HSK lezyonu saptandı. Olguların yaşı, etyolojileri, AFP değerleri hasta kayıtlarından tarandı. Radyolojik olarak değerlendirilen parametreler aşağıda sunulmuştur;

- Tümör Sayısı
- Boyutu
- Sınır özellikleri
- T1 ve T2 ağırlıklı (A) sekanslardaki sinyal intensitesi
- Kapsül formasyonu
- İntralezyonel hemoraji
- İntralezyonel lipid
- Vasküler invazyon
- Biliyer invazyon
- Portal ven trombüsü
- Lenfadenopati
- Asit

- Siroz
- Arteriyel boyanma oranı
- $b=800 \text{ mm}^2/\text{s}$ değerindeki ADC

3.2. MRG Tekniği

Manyetik Rezonans Görüntüleme, kliniğimizdeki 1.5 T MRG (MR Ingenia 1.5 T, Philips Healthcare) cihazı ile yapıldı. Hastalara en az 6-8 saat açlık sonrasında, supin pozisyonda, 8 kanallı anterior vücut koili kullanılarak çekim yapıldı. Çekim öncesi 22-24 gauge boyutlu intraket ile damar yolu açıldı.

Görüntüleme parametreleri: Nefes tutmalı T2 ağırlıklı turbo spin eko koronal (TE: 80ms, TR:1250ms, FOV: 350x400x200, matriks: 252x248, kesit kalınlığı: 5mm, gap: 1mm, nsa:1), nefes tutmalı yağ baskılı T2 aksiyel (TE:80ms, TR:1250ms, FOV:400x350x250, matriks: 288x217, kesit kalınlığı:5mm, gap: 1,5mm, nsa:1), nefes tutmalı T2 ağırlıklı turbo spin eko aksiyal (TE: 80ms, TR:1250ms, FOV:400x350x250, matriks:288x217, kesit kalınlığı:5mm, gap:1,5mm, nsa:1), nefes tutmalı dual eko sekans aksiyal (TE1:2,3ms,TE2:4,6ms, TR:105ms, FOV:400x350x255, matriks:268x234, kesit kalınlığı:5mm, gap min:0 mm,gap max:54mm, nsa:1), nefes tutmalı T1 aksiyal prekontrast ve postkontrast dinamik sekanslar aksiyal düzlemde (TE:3,9ms, TR:1,86ms, FOV:400x350x275, matriks:200x180, kesit kalınlığı:5mm, gap:-2,5mm nsa:1). Gecikmiş faz görüntüleri koronal düzlemde elde olundu. 17 hastada IV gadabutrol, 10 hastada IV gadoksetat disodyum preparatları (0,2 mmol/kg, enjeksiyon hızı 1ml/sn olacak şekilde) kullanılarak elde edildi (Arteriyel 20.s, portal 60.s, venöz 75.s, geç venöz, 120.s ve gd-EOB-DTPA kullanılan hastalarda hepatobiliyer faz 20.dk). Oral kontrast madde kullanılmamıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler $b=0, 500$ ve 800 ms 'de aksiyal planda nefes tutmaksızın elde edildi (TE:59ms, TR:696ms, FOV:400x350x230, matriks:76x62, kesit kalınlığı:5mm, gap:1,5mm nsa:4). 2 hastada difüzyon ağırlıklı görüntüler mevcut değildir.

Ortalama çekim süresi 25-30 dakikaydı.

3.3. Radyolojik Değerlendirme

Tüm MRG görüntüleri Philips Elite Display E241i iş istasyonunda 4. Yılında Radyoloji uzmanlık öğrencisi ve 10 yıllık abdominal MRG deneyimi olan iki radyolog tarafından retrospektif olarak değerlendirildi. Değerlendirme için detaylandırılmış MRG olgu rapor formu düzenlendi. Hastalardaki lezyonların yerleşimi Couinaud sınıflamasına göre belirlendi. Hastalarda lezyon sayısı, lenfadenopati, asit ve siroz varlığı değerlendirilip kaydedildi. Portal vendeki trombüs varlığı kontrastsız ve portal venöz ve geç fazlarda değerlendirildi. Lezyonların aksiyel kesitlerde en iyi seçildiği kesitteki en uzun boyutu, sayısı, sınır özellikleri, kapsül, intralezyonel hemoraji ve lipid varlığı değerlendirildi. Lezyonların iç yapısı öncelikle homojen veya heterojen olarak sınıflandırıldı. Homojen görünüme sahip olanların T1 ve T2 intensitesi karaciğer parankimine göre hipointens, hiperintens, izointens, olarak sınıflandırıldı. Hepatik arter ve dallarının invazyonu erken arteryel fazda aksiyel planda değerlendirildi. Portal venöz fazda, portal ven ve dalları, vena kava inferior ve hepatik venlerdeki invazyon ise geç fazlarda değerlendirildi. Lezyonlarda safra yolu invazyonu varlığı aksiyal ve koronal planlarda hem T2 A görüntülerde, hem de portal ve daha geç fazlarda değerlendirildi.

ADC haritalaması, difüzyon görüntülemelerden otomatik olarak standart yazılımda çıkarıldı. ADC değeri, $b = 800 \text{ s/mm}^2$ olan görüntülerde operatör tarafından yuvarlak veya oval Region of Interest (ROİ) lezyon içinde, en koyu izlenen alanlardan, ROİ alanı aynı olmasına dikkat edilerek yerleştirildi ve dijital olarak ortalama ADC değeri alınıp, en küçük değer kaydedildi.

Lezyonların arteryel fazdaki boyanma oranı da ROİ kullanılarak değerlendirildi. ROİ hacminin aynı olmasına dikkat edilerek ve yuvarlak veya oval formlar kullanılarak ölçümün hemoraji, nekroz, kalsifikasyon ve damar içermeyen, görsel olarak tümörün en fazla boyanan alanından yapılmasına özen gösterildi. Lezyonların arteryel fazda boyanma derecesi, arteriyel boyanma oranı ile ölçüldü. Tümörün sinyal intensitesi prekontrast (Sİ prekontrast) ve arteriyel faz (Sİ arteryel) görüntülerde ölçülerek aşağıdaki gibi hesaplandı (112, 113).

Arteriyel boyanma oranı: (Sİ arteriyel-Sİ prekontrast) / Sİ prekontrast x 100
Çalışmamızda LIRADS 5 tanı kriterlerini taşıyan lezyonlar HSK olarak değerlendirildi.

3.4. Patolojik Değerlendirme

Çalışmamızdaki hastaların tanısı MRG ve klinik ile konmuştur. Hastaların tamamında histopatolojik verileri mevcut olmadığından çalışmada patolojik veri kullanılmadı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS paket program 20.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi kullanıldı. Nicel veya ölçümle belirtilen verilerin değerlendirilmesinde normal dağılıma uygunluk testi yapıldı. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Anlamlı çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında Dunn-Bonferroni düzeltmeli analizler kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısı 0,00-0,24: zayıf, 0,25-0,49: orta düzeyli, 0,50-0,74: güçlü ve 0,75-1,00: çok güçlü olarak değerlendirildi. Kesim noktası tespitinde Receiver Operating Characteristic (ROC, Alıcı işlem karakteristikleri) analizi kullanıldı ve tanı değeri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi (114).

Detaylandırılmış Manyetik Rezonans Görüntüleme

Olgu Rapor Formu

Hasta Adı Soyadı	
1.Tümör Sayısı	
2.Tümör boyutu (her bir tümör için)	
3.Sınır özellikleri (her bir tümör için)	
4.T1 sinyal intensitesi (her bir tümör için)	
5.T2 sinyal intensitesi (her bir tümör için)	
6. Kapsül (her bir tümör için)	
7.İntralezyonel lipid (her bir tümör için)	
8.İntralezyonel hemoraji (her bir tümör için)	
9.Vasküler invazyon (her bir tümör için)	
10.Biliyer invazyon (her bir tümör için)	
11.Arteryel boyanma oranı (her bir tümör için)	
12.b=800 mm ² /s değerindeki ortalama ADC	
13.Portal ven trombüsü	
14. Lenfadenopati	
15. Siroz	
16. Asit	

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 27 HSK olgusu dahil edildi; bunların 16'sı (%59,3) HBV, 11'i (%40,7) HCV'ye bağlı idi. HBV'ye bağlı gelişen HSK olgularının yaş ortalaması $62,6 \pm 8,1$ yıl, ortancası 60,5 yıl (Min:53,0 Maks:79,0); HCV'ye bağlı gelişen HSK olgularının yaş ortalaması $70,2 \pm 7,9$, ortancası 70,0'dir (Min: 55,0 Maks:86,0). HBV + olguların tamamı erkek (n=16), HCV +'lerin %54,5 (n=6) kadın, %45,5'i (n=5) erkekti.

HBV ve HCV grupları arasında tümör sayısı, portal ven trombozu, siroz ve asit varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). HBV hastalarının %56,2'sinde, HCV hastalarının %9,1'inde lenfadenopati vardı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,018$) (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta gruplarında tümör sayısı ve ek özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	HBV'ye bağlı HSK n (%)	HCV'ye bağlı HSK n (%)	P
Tümör sayısı			0,541
1	6 (37,5)	6 (54,5)	
≥ 2	4 (25,0)	3 (27,3)	
Diffüz	6 (37,5)	2 (18,2)	
Portal ven trombozu			0,183
Var	6 (37,5)	1 (9,1)	
Yok	10 (62,5)	10 (90,9)	
Lenfadenopati			0,018*
Var	9 (56,2)	1 (9,1)	
Yok	7 (43,8)	10 (90,9)	
Siroz			1,000
Var	13 (81,2)	9 (81,8)	
Yok	3 (18,8)	2 (18,2)	
Asit			0,532
Var	9 (56,2)	4 (36,4)	
Yok	7 (43,8)	7 (63,6)	

%, sütun yüzdesi, p: Ki-kare testi

HBV hastalarında AFP ortalaması $425,4 \pm 542,7$ ng/ml ortancası 55,2 ng/ml (min:1,6-maks:1210,0); HCV hastalarında AFP ortalaması $127,7 \pm 361,2$ ng/ml ortancası 4,1 ng/ml idi (min: 2,0- maks:1210,0). Gruplar arasında AFP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,162$).

Tümörlerin MRG özellikleri; 27'si HBV, 20'si HCV'ye ait olmak üzere toplam 47 tümör incelendi. HBV ve HCV nedenli tümör grupları arasında T2 sinyal intensitesi, intralezyonel lipid, intralezyonel hemoraji, psödokapsül, vasküler invazyon ve safra yolu invazyonu varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). HBV'ye bağlı gelişen tümör grubunun %59,3'ünde tümör boyutu 2-5 cm, HCV tümör grubunun %45,0'inde <2 cm idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,025$). HBV tümör grubunun %40,7'sinde, HCV tümör grubunun %80,0'inde tümör sınırları belirsizdi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,017$). HBV tümör grubunun %29,6'sında T1 sinyal intensitesi hipointens, HCV tümör grubunun %60,0'ında izointensi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,036$) (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta gruplarının tümör özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	HBV'ye bağlı HSK n(%)	HCV'ye bağlı HSK n(%)	P
Boyutu			
<2 cm	3 (11,1)	9 (45,0)	0,025
2-5 cm	16 (59,3)	6 (30,0)	
>5 cm	8 (29,6)	5 (25,0)	
Sınırları			
Düzgün	16 (59,3)	4 (20,0)	0,017
Belirsiz	11 (40,7)	16 (80,0)	
T1 sinyal intensitesi			
Hiperintens	6 (22,2)	2 (10,0)	0,036
Hipointens	8 (29,6)	3 (15,0)	
İzointens	5 (18,5)	12 (60,0)	
Heterojen	8 (29,6)	3 (15,0)	
T2 sinyal intensitesi			
Hiperintens	15 (55,6)	17 (85,0)	0,070
İzointens	5 (18,5)	0 (0,0)	
Heterojen	7 (25,9)	3 (15,0)	
İntralezyonel lipid			
Var	4 (14,8)	2 (10,0)	1,000
Yok	23 (85,2)	18 (90,0)	
İntralezyonel hemoraji			
Var	14 (51,9)	4 (20,0)	0,055
Yok	13 (48,1)	16 (80,0)	
Kapsül			
Var	9 (33,3)	3 (15,0)	0,277
Yok	18 (66,7)	17 (85,0)	
Vasküler invazyon			
Var	8 (29,6)	3 (15,0)	0,310
Yok	19 (70,4)	17 (85,0)	
Safra yolu invazyonu			
Var	14 (51,9)	4 (20,0)	0,055
Yok	13 (48,1)	16 (80,0)	

n:sayı %:sütun yüzdesi p:Ki kare

Tümörlerin boyanma ve difüzyon görüntüleme bulguları: HBV'ye bağlı tümörlerin arteryel boyanma oranının ortalaması $57,1 \pm 36,5$, ortancası 59,0 (min:5,0- maks:132,0); HCV hastalarının tümörlerinin arteryel boyanma oranının ortalaması $66,8 \pm 40,5$, ortancası 70,0 idi (min: 15,0- maks:192,0). Gruplar arasında arteryel boyanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,317$).

HBV'ye bağlı tümörlerin ADC ortalaması $1,02 \pm 0,17$, ortancası 1,10 (min:0,67- maks:1,37); HCV hastalarının tümörlerinin ADC ortalaması $1,07 \pm 0,15$, ortancası 1,06 idi (min: 0,80- maks:1,45). Gruplar arasında ADC açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,348$). HBV ve HCV hastalarının tüm tümörlerinin arteryel boyanma oranının ortalaması $61,2 \pm 38,2$, ortancası 60,0 idi (Min:5,0- Maks:192,0).

HBV ve HCV'ye bağlı tüm tümörlerin ADC ortalaması $1,04 \pm 0,16$ ortancası 1,08 (Min:0,67-Maks:1,45) idi. ADC ile arteryel boyanma oranı arasında negatif yönlü orta düzeyli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r:-0,392$, $p:0,012$). ADC ile tümör boyutu arasında negatif yönlü orta düzeyli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r:-0,488$, $p:0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12: Çalışma grubunda ADC ve arteryel boyanma oranının korelasyonu

ADC	Arteryel boyanma oranı	Tümör boyutu
r	-0,392	-0,488
p	0,012	0,001

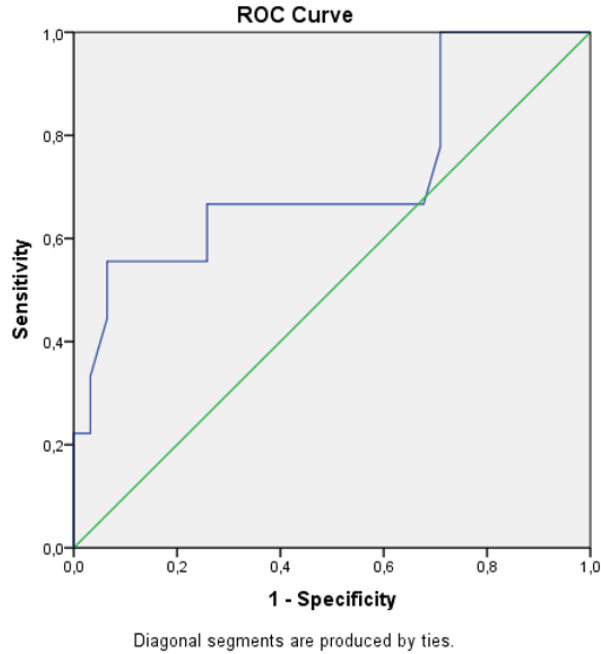
r: korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Tümörün sınırı, kapsül, lipid varlığı, T1 ve T2 sinyal intensitesine göre gruplar arasında ADC açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Vasküler invazyonu olan tümörlerin ADC ortalaması, olmayanlardan daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,011$). Safra yolu invazyonu olan tümörlerin ADC ortalaması, olmayanlardan daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,034$) (Tablo 13).

Tablo 13: Tümör özelliklerine göre grupların ADC değerlerinin karşılaştırılması

	ortalama±standart sapma	ortanca (minimum-maksimum)	p
Sınır			
Düzgün	1,05±0,15	1,12 (0,79-1,37)	0,662
Belirsiz	1,03±0,17	1,05 (0,67-1,45)	
Kapsül			
Var	0,98±0,14	0,92 (0,79-1,15)	0,277¥
Yok	1,05±0,16	1,10 (0,67-1,45)	
Lipid			
Var	1,01±0,17	1,05 (0,79-1,15)	0,670¥
Yok	1,04±0,16	1,08 (0,67-1,45)	
Vasküler invazyon			
Var	0,92±0,18	0,90 (0,67-1,15)	0,047¥
Yok	1,07±0,14	1,11 (0,79-1,45)	
Safra yolu invazyonu			
Var	0,96±0,19	0,91 (0,67-1,37)	0,034
Yok	1,09±0,12	1,11 (0,92-1,45)	
T1 sinyal intensitesi			
Hiperintens	1,07±0,20	1,16 (0,79-1,37)	0,239 ¶
Hipointens	0,98±0,16	0,98 (0,70-1,20)	
İzointens	1,10±0,13	1,12 (0,92-1,45)	
Heterojen	0,96±0,16	0,94 (0,67-1,15)	
T2 sinyal intensitesi			
Hiperintens	1,05±0,16	1,05 (0,70-1,45)	0,078 ¶
İzointens	1,15±0,03	1,13 (1,12-1,19)	
Heterojen	0,94±0,16	0,92 (0,67-1,15)	

p: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, p¥:Mann Whitney U testi, p ¶: Kruskal Wallis Testi

Şekil 4: Vasküler invazyonu belirlemede ADC değerinin ROC Eğrisi

Tablo 14: Eğrinin altında kalan alan

		Alan	Standart hata	p	%95 Güven aralığı	
					Üst sınır	Alt sınır
ADC		0,720	0,110	0,046	0,504	0,937

ROC eğrisinin doğruluk değeri %72 olup min-maks %50 ile %93 arasında değişmektedir. ADC değeri vasküler invazyonu saptamada anlamlı bulunmuştur ($p: 0,046$) (Tablo 14). Vasküler invazyonu saptamada ADC için en uygun değer 0,97 altında olması olup duyarlılığı %67, özgüllüğü %74 olarak saptanmıştır (Şekil 4).

Tümör boyutu ile arteriyel boyanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r:-0,017$, $p:0,908$) (Tablo 15).

Tablo 15: Arteriyel boyanma oranı ve tümör boyutunun korelasyonu

Tümör boyutu	Arteriyel boyanma oranı
r	-0,017
p	0,908

r: korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Tümörde kapsül, lipid varlığı, vasküler invazyon ve safra yolu invazyonu olmasına göre gruplar arasında arteriyel boyanma oranı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tümör sınırı düzgün olan tümörlerin arteriyel boyanma oranının ortalaması, belirsiz olanlardan daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Hemoraji olan tümörlerin arteriyel boyanma oranının ortalaması, olmayanlardan daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,013$). T1 A görüntülerde hiperintens olanların arteriyel boyanma oranı T1 hipointens ve T1 izointens olanların arteriyel boyanma oranından daha düşüktü ve bu farklar Dunn-Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda anlamlıydı (sırasıyla $p:0,023$, $p:0,005$). T2 sinyali izointens olanların arteriyel boyanma oranı hiperintens olanlardan daha düşüktü ve bu fark Dunn-Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda anlamlıydı ($p:0,021$) (Tablo 16).

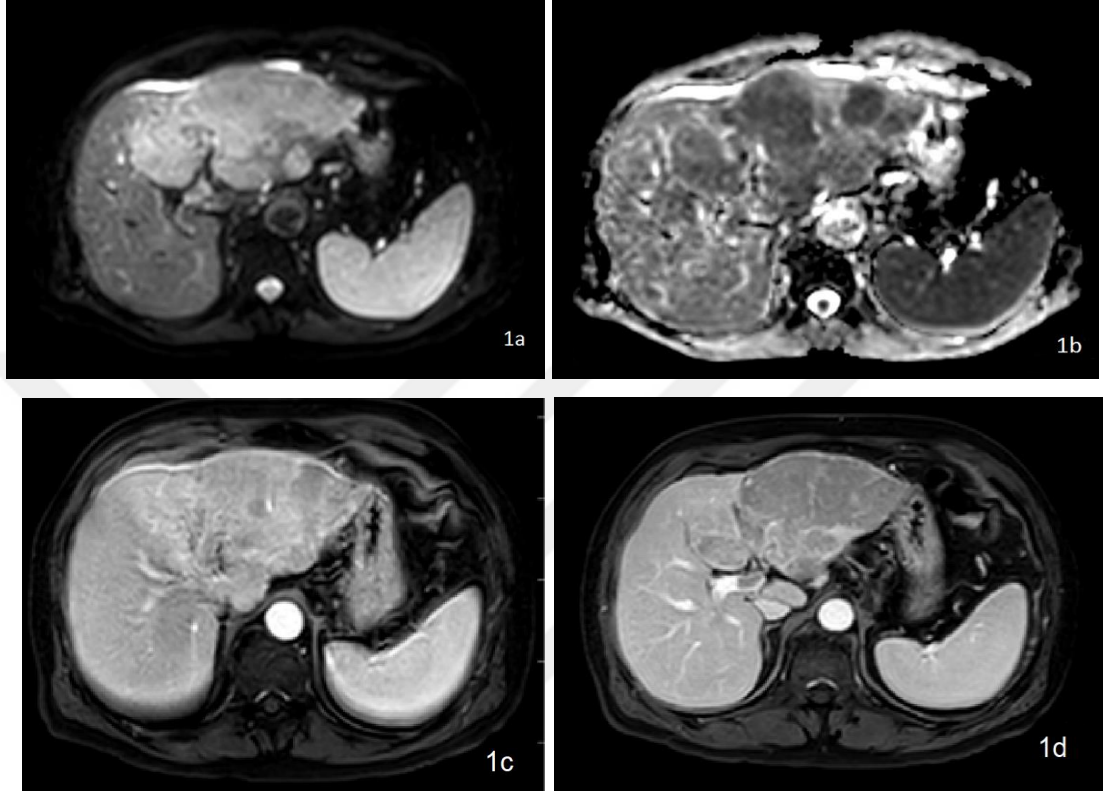
Tablo 16: Tümör özelliklerine göre grupların arteriyel boyanma oranlarının karşılaştırılması

	ortalama±standart sapma	ortanca (minimum-maksimum)	p
Sınır			
Düzgün	44,9±31,1	47,5 (5-115)	0,010*
Belirsiz	73,3±38,9	75,0 (16-192)	
Kapsül			
Var	53,5±29,9	60,0 (8-115)	0,421*
Yok	63,9±40,6	62,0 (5-192)	
Lipid			
Var	53,8±33,5	46,0 (15-115)	0,565
Yok	62,3±39,0	62,0 (5-192)	
Vasküler invazyon			
Var	69,1± 44,3	75,0 (15-132)	0,405
Yok	58,8± 36,4	60,0 (5-192)	
Safra yolu invazyonu			0,269
Var	54,6± 41,7	46,0 (5-132)	
Yok	65,3± 35,9	62,0 (8-192)	
Hemoraji			0,013
Var	46,0±40,3	32,0 (5-132)	
Yok	70,7±34,1	71,0 (8-192)	
T1 sinyal intensitesi			0,006**
Hiperintens	24,1± 19,7	18,0 (5-65)	
Hipointens	74,2± 25,4	78,0 (25-115)	
İzointens	69,0± 40,2	60,0 (8-192)	
Heterojen	63,2± 42,4	60,0 (15-132)	
T2 sinyal intensitesi			0,023**
Hiperintens	65,34± 36,3	63,5 (5-192)	
İzointens	21,6± 21,1	13,0 (8-59)	
Heterojen	68,0± 41,5	60,5 (15-132)	

p: Mann Whitney U Testi **Kruskall Wallis Testi p*:İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

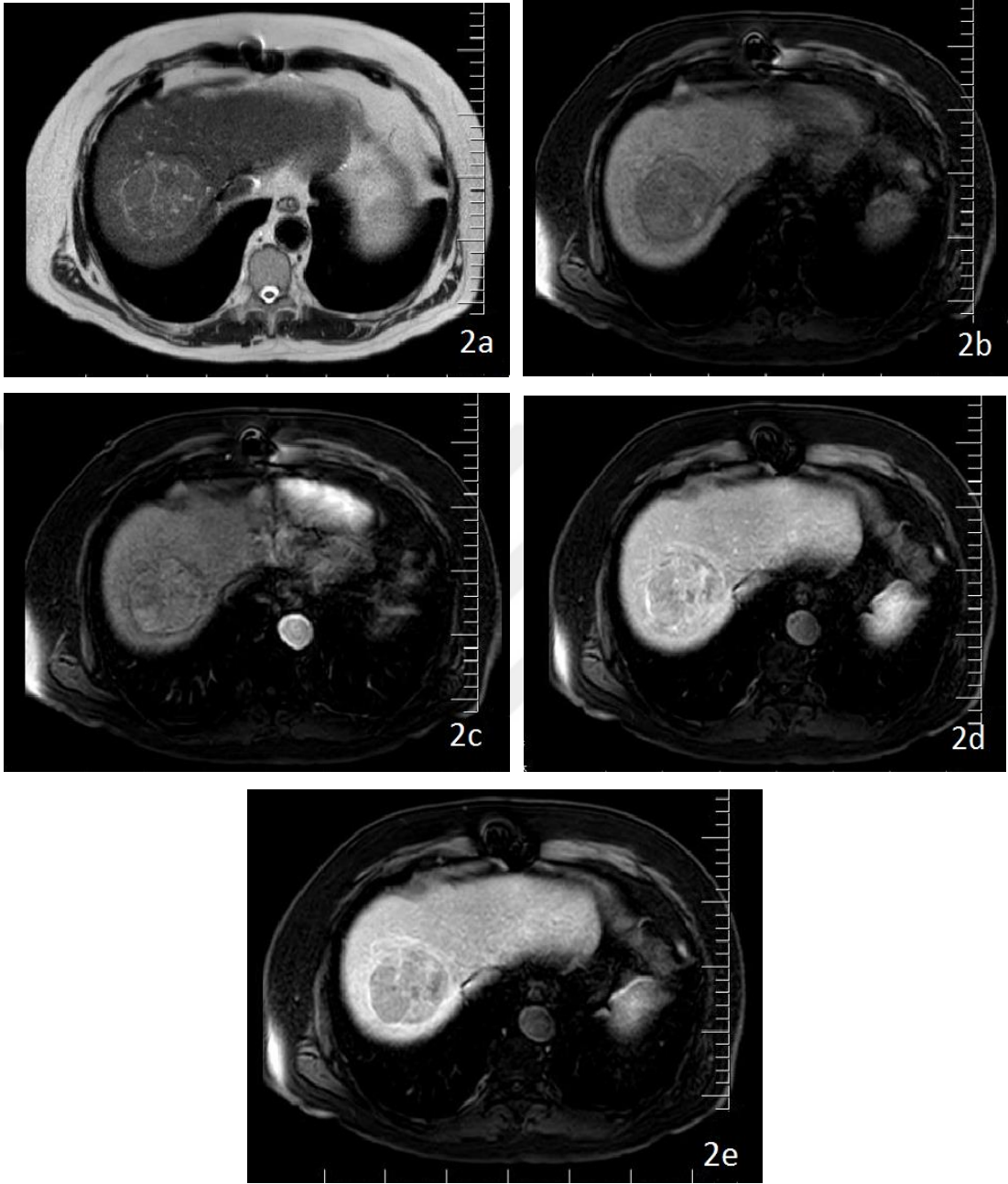
4.1. Olgulardan Örnekler

Şekil 5: HCV ‘ye bağlı gelişmiş, nonsirotik karaciğerde sol lobda segment 2, 3, 4’te yer alan diffüz HSK



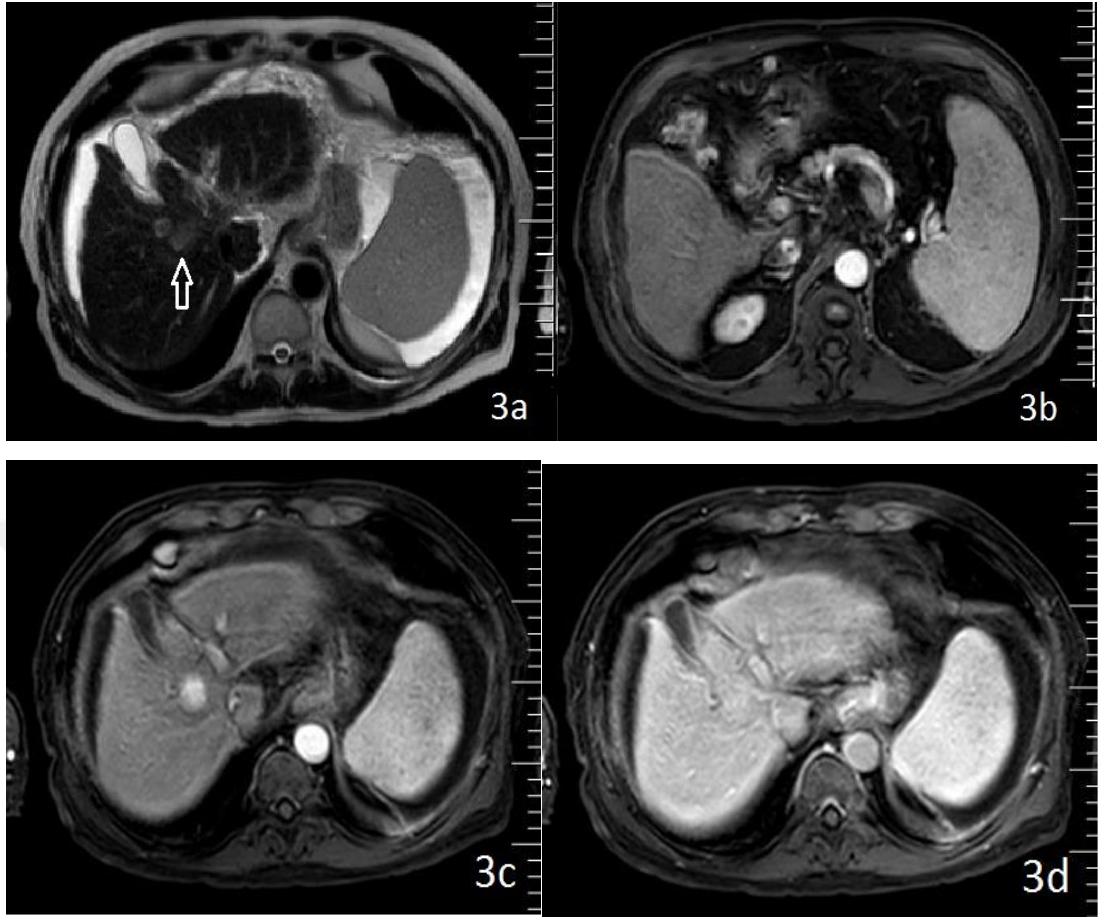
a. DAG’de (b değeri 800 ms) hiperintens b. ADC haritalamada hipointens sinyal özelliğinde olup difüzyon kısıtlaması göstermektedir. c. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası arteryoportal fazdaki yağ baskılı T1 görüntüde heterojen olarak boyanmaktadır. d. Ana portal vende trombüs izlenmektedir.

Şekil 6: HCV'ye bağlı gelişen, nonsirotik karaciğerde segment 8'de yer alan düzgün sınırlı HSK ile uyumlu kitle



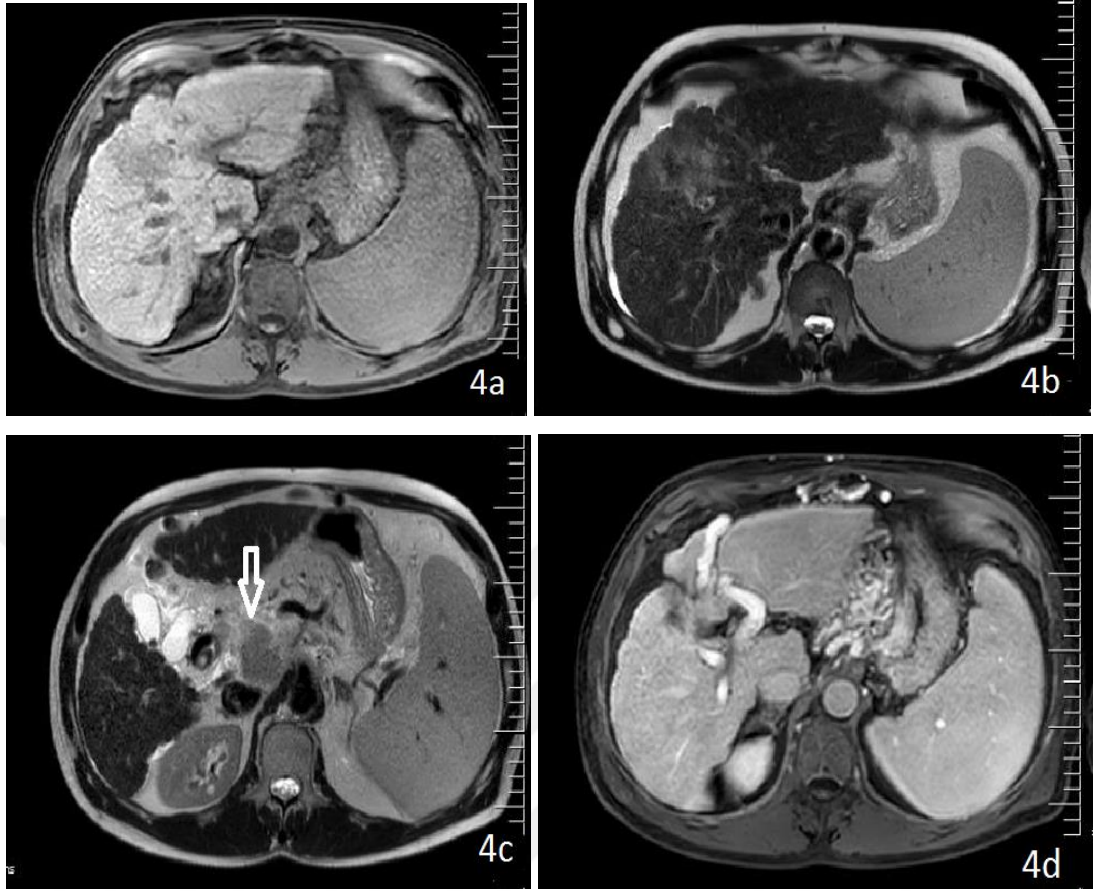
a. T2 ağırlıklı sekansta (TR/TE: 1250/80ms) hafif hiperintens, heterojen iç yapıda izleniyor b. Kontrast öncesi yağ baskılı T1 sekansta (TR/TE: 3,89/1,82ms) hipointens olup içerisinde hiperintens kanama odakları mevcuttur c. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası arteryel fazda hiperintens izlenmektedir. d ve e. Portal ve venöz fazda ise kontrast madde yıkanması mevcuttur. Bu fazda kapsüldeki kontrastlanma devam etmektedir. a-e. Kitlenin kapsülü T2 ağırlıklı sekansta hafif hiperintens, T1 ağırlıklı sekansta hipointens görünümündedir ve portal/venöz fazda kontrastlanmaktadır.

Şekil 7: HCV'ye bağlı siroz zemininde gelişen segment 8'deki belirsiz sınırlı HSK



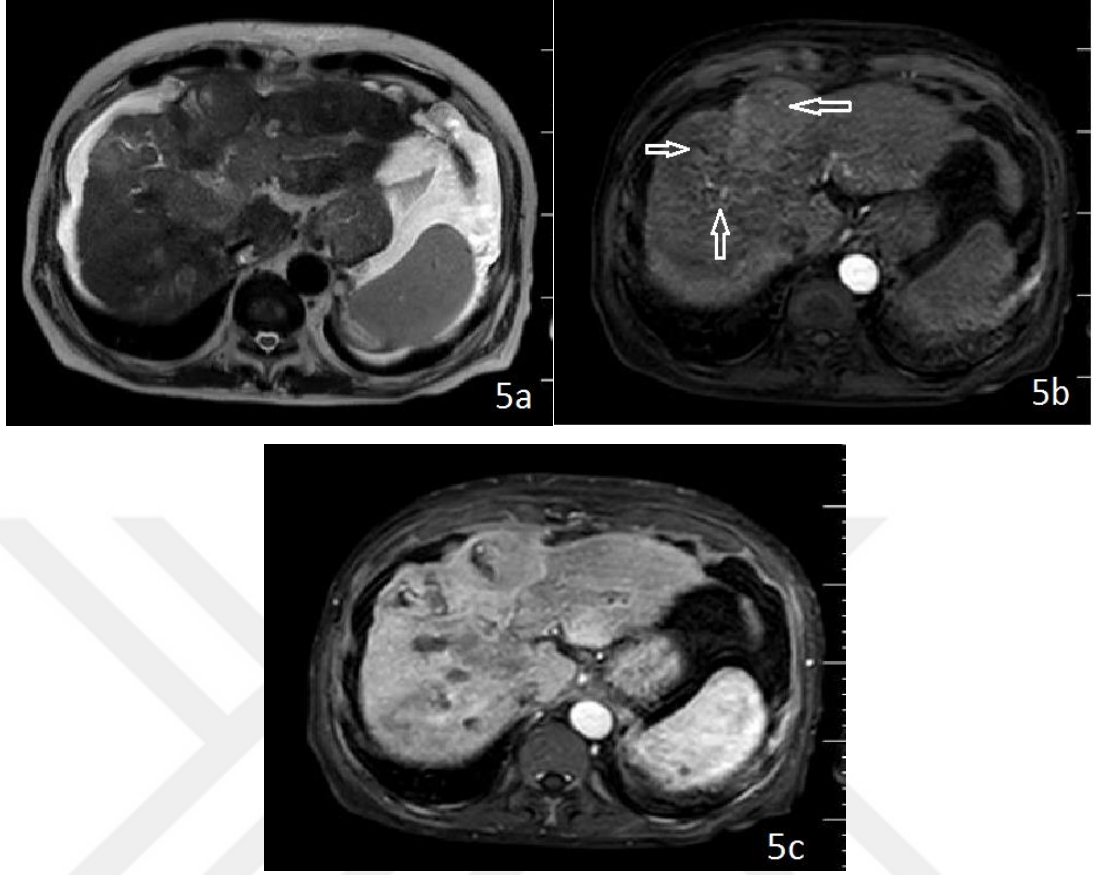
a. T2A sekansta hafif hiperintens sinyal özelliğinde HSK ile uyumlu lezyon (ok) ve asit b. Paraumbikal ven patent olup splenomegali mevcuttur. c. Kitle arteryoportal fazda homojen yoğun boyanmaktadır. d. Venöz fazda ise yıkandığı görülmektedir.

Şekil 8: HBV'ye bağlı sirotik karaciğerde segment 8'de gelişmiş belirsiz sınırlı kitle



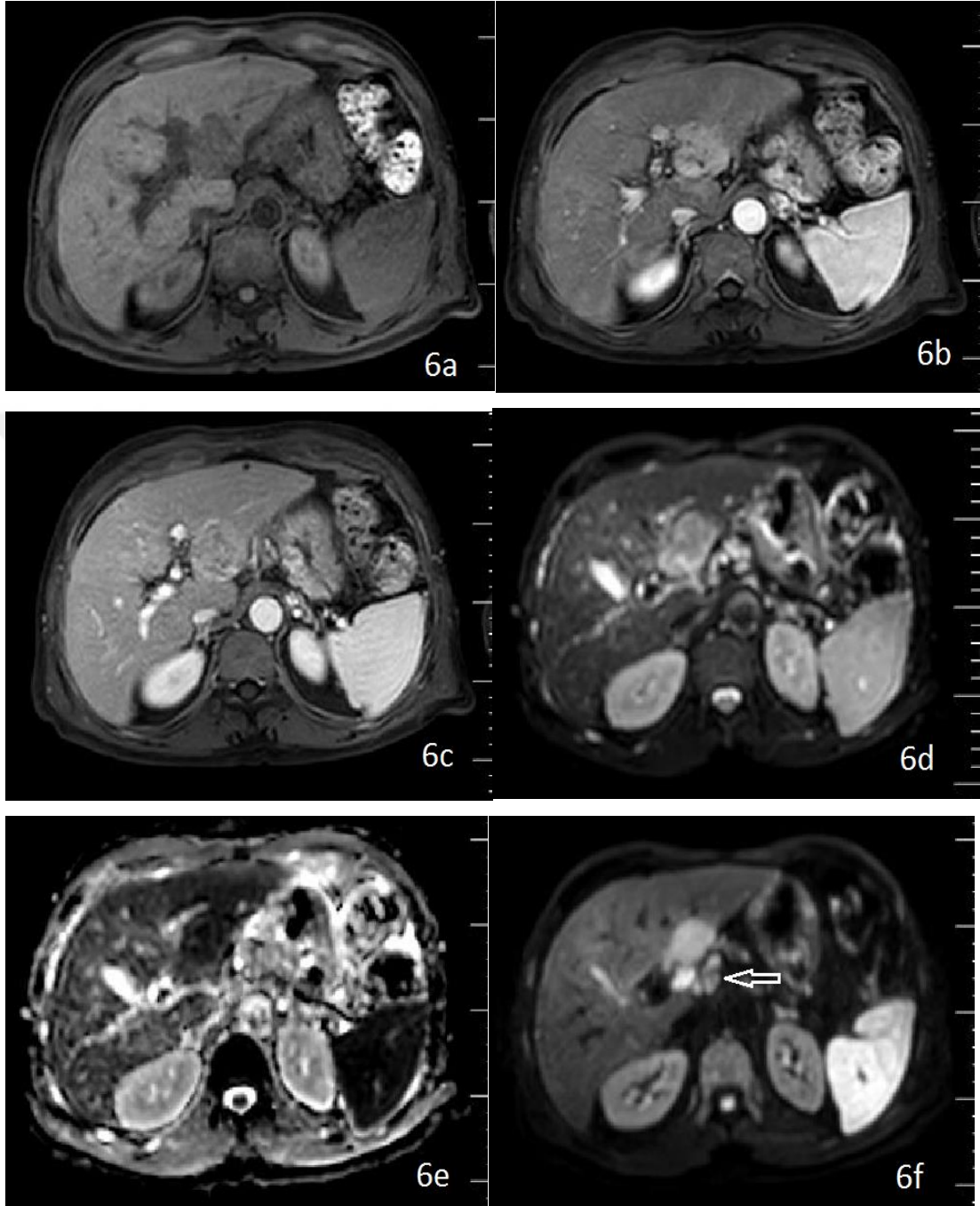
a. Kitle T1A sekansta hipointens b. T2 ağırlıklı sekansta hafif hiperintens sinyal özelliğinde c. İnteraortakaval yerleşimli lenfadenopati (ok) d. Dilate ve büküntülü paraumblikal ven, mide çevresinde varisler ve splenomegali izlenmekte.

Şekil 9: Multinodüler konglomere HSK



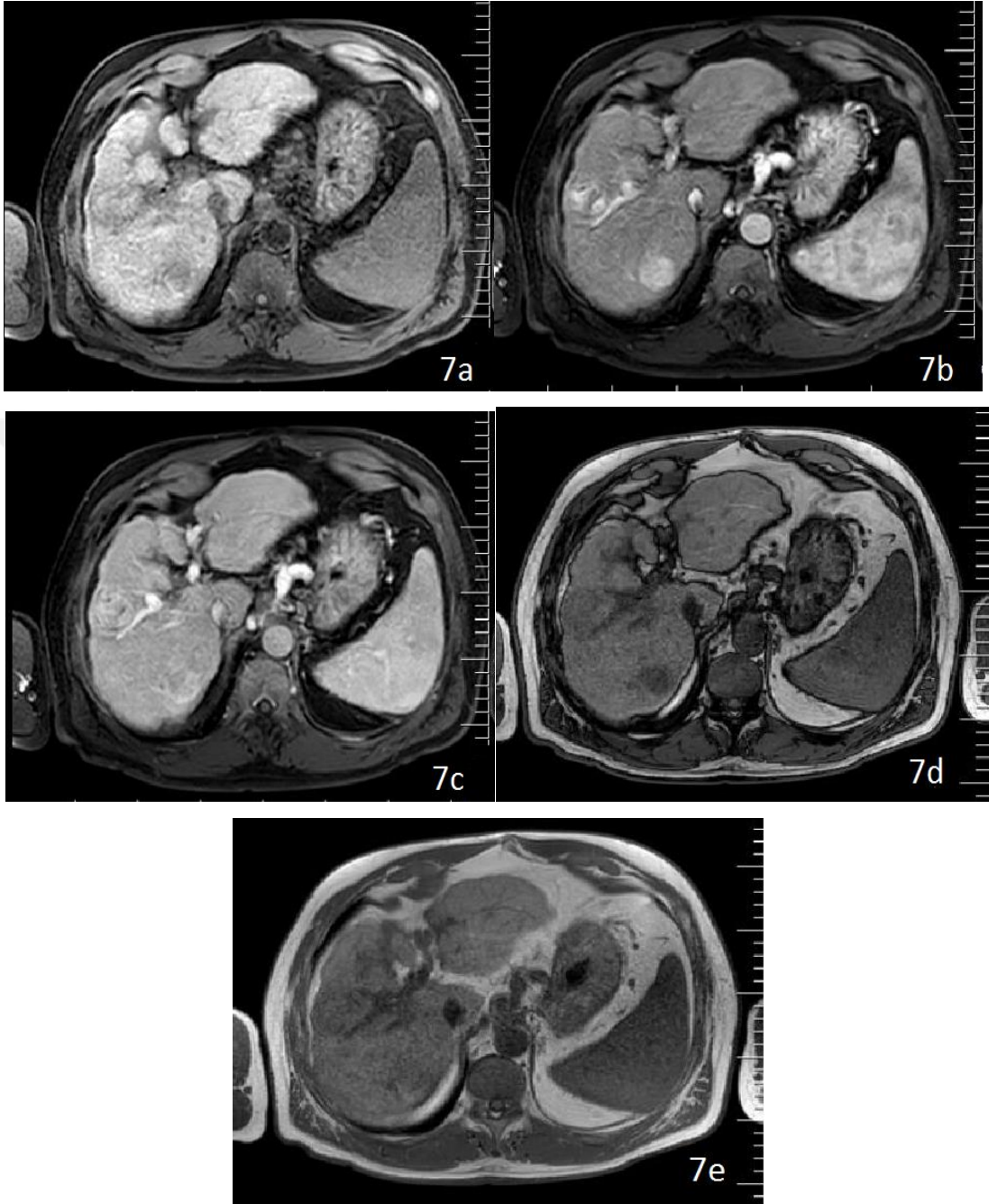
a. HBV'ye bağlı siroz zemininde gelişen asitin eşlik ettiği multinodüler konglomere HSK ile uyumlu kitleler b ve c. Arteryoportal fazda kontrastla boyanma, intrahepatik safra yolları ve arter invazyonu (oklar) izlenmektedir.

Şekil 10: Nonsirotik karaciğerde HBV + hastada segment 4B’de HSK ile uyumlu düzgün sınırlı kitle



a. T1A sekansta hipointens b. Kontrast sonrası arteryoportal fazda boyanıyor c. Venöz fazda kontrast yıkamıyor d. DAG ve e. ADC haritalaması değerlendirildiğinde difüzyon kısıtlaması izleniyor f. DAG’de karaciğer hilusunda konglomere lenfadenopatiler mevcut (ok).

Şekil 11: HBV + hastada sirotik zeminde segment 5 ve 7’de gelişen HSK ile uyumlu lezyonlar



a. T1A sekansta hipointens b. Arteryoportal fazda hiperintens olup kontrast ile boyanmış. c. Venöz fazda izointens olup kontrast yıkanmış. d. Faz dışı ve e. Faz içi sekanlar, Lezyonlarda faz dışı sekansta sinyal kaybı olması hücre içinde yağ olduğunu göstermektedir.

5.TARTIŞMA

Hepatosellüler kanserlerin büyük çoğunluğundan geçirilmiş HBV ve HCV enfeksiyonları sorumludur (1). Her iki virüsün ortak özellikleri hepatotropik olması, kronik hepatite sebep olabilmesi ve onkojen olmalarıdır; ancak onkogeneiz mekanizmaları farklıdır. Bir DNA virüsü olan HBV'nin DNA'sı hepatosit DNA'sına entegre olarak malign değişime yol açan HBX proteini kodlar. Bu nedenle HBV siroz gelişmeden de HSK'ya yol açabilir. HCV ise RNA virüsüdür, kendisini konak genomuna entegre etmez, konakçı protein etkileşimleri veya virüse olan inflamatuvar yanıt yoluyla HSK'yı indükler. Bu nedenle siroz olmadan HSK gelişimi nadirdir (8, 115).

Klinik seyir ve prognoz bakımından da HBV ve HCV ilişkili HSK'ların özellikleri farklıdır (116-126). HBV ilişkili HSK hastaları doğrudan kanser oluşturabilmeleri sebebiyle daha genç yaşta olma eğilimindedir (116-119, 121-124, 126). HCV ilişkili HSK'larda karaciğer fonksiyonları daha kötüdür (116-118, 121, 123, 124). Sağkalım sonuçları çelişkilidir, sağkalımın benzer olduğunu bildiren çalışmalar vardır (122, 123). Barazani ve ark. (117) 1 yıllık sağ kalım oranlarının benzer olduğunu, 5 yıllık sağkalım oranının HBV ilişkili HSK'larda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Buna paralel olarak Carr ve ark. (118) 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları HBV ilişkili HSK'larda daha yüksek saptamış iken Chen ve ark. (116) HCV ilişkili HSK'larda daha uzun sağkalım saptamıştır. 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı Takenaka ve ark. (123) HBV ve HCV ilişkili HSK'larda benzer bulmuşken Roayaie ve ark. (121) HBV ilişkili HSK'larda daha yüksek olarak bulmuştur. Takenaka ve ark. (123) postoperatif komplikasyonların (hepatik yetmezlik, masif asit, postoperatif kanama, gastrointestinal kanama, intraabdominal apse, yara yeri enfeksiyonu, safra kaçağı, plevral efüzyon ve operasyona bağlı ölüm gibi) HCV ilişkili HSK'larda , HBV ilişkili HSK'lara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir ancak bu komplikasyonlar tek tek ele alındığında 2 grup arasında görülme oranı açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bu komplikasyonların görülme sıklığının yaş ile ilişkili olmadığı da gösterilmiştir. Rezeksiyon uygulanmış ≤ 3 cm HSK'larda HCV ilişkili HSK'larda sağkalım oranı daha düşük iken, intrahepatik rekürrens oranı daha yüksek olarak saptanmıştır (124).

HBV ve HCV ilişkili HSK'lar rezeksiyon spesmenlerindeki eksplantların tümör sayısı, boyutu, diferansiyasyonu, vasküler invazyon varlığı bakımından histopatolojik olarak da karşılaştırılmıştır (121-124). Bazı çalışmalar HBV ve HCV ilişkili HSK'larda diferansiyasyon derecesi açısından anlamlı farklılık saptamamış iken (Takenaka ve ark. (123)), HCV ilişkili HSK'ların daha az diferansiye olduklarını bildiren çalışmalar vardır (Li ve ark. (124)). Rezeksiyon ve transplantasyon uygulanan HSK hastalarının ayrı ayrı değerlendirdiği bir çalışmada (Roayaie ve ark. (121)) transplantasyon yapılan hastalarda diferansiyasyon derecesi bakımından 2 grup arasında fark saptamazken, rezeksiyon uygulanan hastalarda HCV ilişkili tümörlerin az diferansiye olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Literatürde HBV ve HCV ilişkili HSK'ların radyolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı iki çalışma vardır. Kim ve ark. (119) 532 yeni tanı almış HSK hastasında tümörlerin BT özelliklerini tanımlamıştır. HBV ilişkili HSK'ların daha büyük, multifokal, yuvarlak olmayan şekilde, atipik boyanma paterni gösterme eğiliminde olduğunu ve portal ven trombozu ile safra yolu invazyonunun daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi tümörlerin patolojik tanısı yoktur. Dunst ve ark. (120) histopatolojik olarak HSK tanısı olan 44 hastadaki 51 tümörün MRG özelliklerini karşılaştırmıştır. Diğer çalışma ile uyumlu olarak HBV ilişkili olan HSK'ların HCV ilişkili olanlara göre daha büyük boyutta olduğunu, tipik boyanmanın (arteryel fazda hiperintens) HCV ilişkili HSK'larda daha fazla bulunduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yaş ortalamasının HBV ilişkili HSK hastalarında daha küçük olduğunu saptadık (39, 116-119, 121-124, 126). Bu durum HBV'nin doğrudan onkogenetik olması sebebiyle tümör gelişiminin daha erken olabilmesi, buna karşılık HCV önce siroz yapıp, dolaylı olarak tümör gelişmesi için zaman geçmesi şeklinde açıklanabilir. Ayrıca HBV'nin doğum esnasında veya endemik bölgelerde çocukluk döneminde daha erken yaşlarda bulaşması, bunun aksine HCV'nin daha ileri yaşlarda paranteral yolla bulaşması sonucu da olabilmesi şeklinde de açıklanabilir (119).

Tümörün çok sayıda olması HSK'da kötü prognozun bağımsız bir göstergesidir (127). HBV ve HCV ilişkili HSK'larda tümörün çok odaklı olması bakımından yapılmış çalışma sonuçları farklılıklar göstermektedir. Kim ve ark. (119) 5'ten fazla

odaklı lezyon sayısının HBV hastalarında (%24), HCV hastalarına (%8) göre daha fazla olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde Raptis ve ark. (126) da multifokal lezyon görülme oranını HBV hastalarında (%53,75) HCV hastalarına (%29,4) göre daha yüksek olarak bildirmiştir. Buna karşılık Li ve ark.'nın (124) küratif rezeksiyon yapılmış 3 cm ve daha küçük HSK'sı olan hastaları ile yaptığı çalışmada multipl tümörlerin HCV ilişkili HSK hastalarında (%56), HBV ilişkili HSK hastalarına (%20) göre daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer yandan tümör sayısında HBV ve HCV ilişkili HSK hastaları açısından farklılık saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (116, 118, 121). Bizim çalışmamızda da HBV ve HCV ilişkili HSK hastalarında tümör sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmalar arasındaki bu farklılığın nedeni çalışmalardaki olgu sayısının değişken olmasına veya tümör sayısı kriterlerinin farklı olarak alınmasına bağlı olabilir.

Kronik HBV ve HCV enfeksiyonlarında siroz gelişmiş hastalarda siroz olmayanlara göre HSK oluşma riski daha fazladır (46). HCV ilişkili HSK hastalarında HBV ye göre daha yüksek oranda siroz saptanmıştır (117, 121, 124, 125). HBV ve HCV'nin onkogeneiz mekanizması düşünüldüğünde bu zaten beklenen bir durumdur. Buna karşılık bizim çalışmamızda Kim ve ark. (119), Takenaka ve ark. (123) ve Raptis ve ark.'nın (126) yaptığı çalışmalara benzer şekilde HBV ve HCV grupları arasında siroz varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Hasta sayımızın az olmasının etken olduğu düşünsek de diğer çalışmalardaki yüksek olgu sayısı (sırayla 532, 126, 226) bu hipotezimizi desteklememiştir. Ayrıca bu 3 çalışmada neden böyle bir sonuç elde edildiği konusunda yorum yapılmamıştır.

Sirozun önemli bir prognostik göstergesi olan asit HSK hastalarında sık görülür. Asit sirotik faktörlerle ilişkili olabileceği gibi vasküler invazyon ve tümör yükü gibi tümöre bağlı etkenlerle de ilişkili olabilir. Bu yüzden asit hem karaciğer rezervininin azalması, hem de tümörün ilerlediğinin göstergesi olabilir (128, 129). Önceki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda HBV ve HCV ilişkili HSK hastalarında asit varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı (116, 119, 121). Barazani ve ark.'nın (117) yaptığı çalışmada ise asitin HCV grubunda HBV grubuna göre daha fazla oranda görülüşü belirtilmiştir.

Sirozun önemli bir komplikasyonu olan portal ven trombozu (PVT) insidansı kompanse sirozda %0,6-%16 arasındayken, dekompanse sirozda sıklığı artar. Sirozu olan HSK'lı hastalarda ise insidansı %35'dir (130). Sıklıkla HSK'nın geç evrelerinde ortaya çıkar. Oluşum mekanizmaları tümörün ürettiği trombotik faktörler, vasküler kompresyon veya doğrudan tümör invazyonu sonucudur (131). Romanya'da Ciocirlan ve ark.'nın (131) yaptığı bir kohort çalışmada HSK'daki PVT sıklığı alkol dışındaki etyolojilerde (bunların büyük çoğunluğu HBV, HCV ilişkilidir) daha fazla bulunmuştur. Kim ve ark.'nın (119) yaptığı çalışmada PVT HBV gruplarında HCV gruplarına göre yüksek sıklıkta bulunmuşken bizim çalışmamızda Carr ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmaya benzer şekilde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Perihepatik lenfadenomegali kronik karaciğer hastalığı olanlarda (132), özellikle HCV enfeksiyonu olanlarda sık görülmektedir (133, 134). Perihepatik lenfadenomegali enflamatuvar aktivite, karaciğer fibrozisinin derecesi veya viral yük ile ilişkilidir (133-135). Ayrıca kronik HBV ve HCV hastalarında hepatokarsinogenez için negatif bir risk faktörüdür (135, 136). Kubicka ve ark. (125) HBV ilişkili HSK hastalarının %7,5'inde, HCV ilişkili HSK hastalarının %4,4'ünde USG ile reyonel lenf nodu tutulumu saptamıştır. Bizim çalışmamızda HBV hastalarında (%56,2), HCV hastalarına (%9,1) göre lenfadenopati sıklığı anlamlı farklılık göstermektedir. Histopatolojik inceleme yapılmamış olduğundan lenfadenopatilerin metastaza veya kronik karaciğer hastalığına bağlı olduğu konusunda yorum yapılamamıştır. Lenf nodlarını histopatolojik olarak değerlendiren 968 HSK olgusu ile yapılan bir çalışmada (Sun ve ark.(137)) HBV veya HCV enfeksiyonu olmayan hastalarda (%11,8) lenf nodu metastazı insidansı HBV ve/veya HCV enfeksiyonu olanlara (%4,6) göre daha yüksek bulunmuştur. Lenf nodu metastazı 891 HBV enfeksiyonlu hastanın 40'inde saptanırken, HCV enfeksiyonu olan 3 hastadan 1'inde saptanmıştır. Hepatit ve siroz varlığında lenf nodu metastazı insidansı daha düşük; büyük boyutlu tümörler (>5cm), uydu lezyonları olan tümörler, tümör trombüsü ve CA19-9 yüksekliğinde (>37U/L) lenf nodu metastazı daha yüksek bulunmuştur. AFP seviyesi ise lenf nodu metastazıyla ilişkili değildir. Ayrıca küçük HSK'larda (≤5cm), tümör trombüsü ve multinodüler tipde lenf nodu metastazı daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızda HBV ve HCV'ye bağlı tümörlerde siroz varlığı, tümör sayısı, portal ven trombozu açısından anlamlı fark

saptanmamıştır. Ancak HBV'ye bağlı görülen HSK'ların HCV'ye bağlı olanlardan daha büyük boyutlu olması HBV'ye bağlı HSK'larda daha yüksek oranda görülen lenfadenopati sıklığını açıklayabilir.

AFP HSK'da hem tanısal hem de tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanılan bir biyobelirteç olup daha agresif hastalık ile ilişkili olabilir. Normal olarak gebeliğin ilk trimesterinde fetal karaciğer ve yolk kesesi tarafından üretilen bir glikoproteindir, serum albümininin fetüsteki eşdeğeridir. AFP gen ekspresyonu fetal yaşam boyunca devam edip doğumdan itibaren azalır. Ancak hepatosit rejenerasyonu ve hepatokarsinogenez durumlarında patolojik olarak artar. AFP'nin hücre proliferasyonu ve doku büyümesi üzerinde düzenleyici etkilere sahip olduğu düşünülmektedir (138, 139). Artan AFP seviyeleri daha büyük tümör boyutu, makrovasküler invazyon ve kötü diferansiyasyon ile önemli ölçüde ilişkilidir (Duvoux ark. (140)). AFP seviyesi >800 ng/mL olan hastalarda, <200 ng/mL olan hastalara göre mikrovasküler invazyon ve kötü diferansiyasyon olması riskinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Fujiki ve ark (141)). 1989-2013 yılları arasında karaciğer transplantasyonu yapılmış 665 HSK hastasında AFP üreten ve üretmeyen HSK'lar karşılaştırılmış ve diğer çalışmalarla uyumlu olarak AFP üreten HSK'larda mikro ve makrovasküler invazyon ve kötü diferansiyasyon olasılığı AFP üretemeyen HSK'lara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (142). Buna karşılık bu iki tümör grubunda tümör sayısı, boyutu, Milan kriterlerine uygunluk gibi radyolojik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum AFP seviyesinde HBV ve HCV ilişkili HSK hastaları arasında anlamlı farklılık olmadığını savunan çalışmalar (121, 123-126) olduğu gibi AFP ortalaması/ortancasının HBV ilişkili HSK hastalarında HCV ilişkili olanlara göre daha yüksek olarak saptandığı çalışmalar (116, 118, 122) da mevcuttur. Bizim çalışmamızda HBV ve HCV grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sirotik hastalarda HBV/HCV' nin veya altta yatan karaciğer hastalığının alevlenmesinin AFP düzeyinde değişikliklere neden olabileceği, erken dönemdeki tümörlerin ise sadece az bir kısmında (% 10–20) anormal AFP serum seviyeleri bulunabileceği de gözönünde bulundurulmalıdır (1).

Literatürde HBV ve HCV ilişkili HSK'nın boyut özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar arasında 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmayan çalışmalar (121, 123, 124) olsa da çalışmaların çoğunda (116-124) ve bizim çalışmamızda HBV

ilişkili HSK'ların boyutu HCV ilişkili olanlara göre daha büyük olduğunu saptanmıştır. Bunun dışında HBV gruplarında HCV ile kıyaslandığında daha büyük tümör boyutlarıyla beraber daha yüksek trombosit değerleri olduğu da saptanmıştır (Carr ve ark.(118) ile Chen ve ark. (116)). Trombositopeni hem siroz hem de küçük boyutlu HSK ile, trombositozun ise büyük boyutlu HSK'lar ile ilişkilendirilmesine (143) dayanarak HBV ilişkili HSK'ların daha büyük boyutlarda görülmesi iki nedene bağlanmıştır (Carr ve ark.(118)). İlki HBV'de siroz ve dolayısıyla fibrozisin daha az bulunmasıdır. İkincisi ise trombosit-kanser kısır döngüsüdür; neoplastik bir büyüme trombositoz ve trombositlerin işlevsel olarak aktivasyonuna neden olurken trombositlerden tümör büyümesini, anjiyogenezi ve metastazı destekleyen bir dizi büyüme faktörü salınması ile sonuçlanmaktadır (144).

Dunst ve ark. (120) HBV ve HCV grupları arasında tümörün düzgün sınırlı kenar yapısı, psödokapsül ve intralezyonel lipid varlığı açısından anlamlı fark saptamamışken, çalışmamızda HCV ilişkili tümörlerin sınırları HBV ilişkili olanlara göre belirsiz olma eğilimindeydi. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak kapsül ve intralezyonel lipid ve hemoraji açısından ise 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Yapılmış histopatoloji çalışmaları da fibröz kapsül varlığı açısından HBV ve HCV grupları arasında anlamlı farklılık saptamamıştır (Takenaka ve ark. (123)). Kapsül oluşumunun prevalansı, daha çok tümör boyutu ile ilişkili olup <2cm HSK'larda kapsül nadir olarak görülürken, kapsül yapısı ilerlemiş nodüler HSK'ların %70'inde görülmektedir. Dolayısıyla kapsül olması tümör boyutuna bağlı olabilir (145).

Tümörün T2 sinyal intensitesi bakımından karşılaştırıldığında HBV ilişkili tümörler HCV ilişkili olanlara göre daha fazla T2 hiperintensitesine sahip olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Dunst ve ark. (120)). Bizim çalışmamızda da tümörlerin T2 sinyal intensitesi açısından HBV ve HCV grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca T1 sinyal intensitesi HBV grubundaki tümörlerde düşük sinyal özelliğinde iken, HCV grubundaki tümörlerde ise izointens olma eğilimindedir.

HSK'da vasküler invazyon sık olmakla birlikte biliyer invazyon daha nadirdir. Vasküler invazyon ise portal venlerde hepatik venlere göre daha sıktır, arteriyel invazyon yapması genellikle beklenmez (6). İlerlemiş HSK'nın özellikleri olan

vasküler ve safra yolu invazyonu rekürrens riskinin yüksek olabileceğini düşündürür, kötü prognostik belirteçlerdir (145-148). Hem vasküler hem de safra kanalı invazyonu birbirleriyle ve HSK'ların bazı büyük morfolojik tipleri (yani infiltratif ve multinodüler konfluen tip) ile ilişkilendirilmiştir (146, 149, 150).

Çalışmamızda HBV ve HCV grupları arasında vasküler invazyon sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık Kim ve ark. (119) BT ile saptanan portal ven invazyonunu HBV ilişkili HSK'larda, HCV ilişkili HSK'lara göre daha yüksek bulmuşlardır. Literatürde rezeksiyon spesmeninde vasküler invazyonun histopatolojik olarak değerlendirildiği çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir (121-124). Utsunomiya ve ark. (122) hem portal, hem de hepatik ven invazyonunu HBV ilişkili HSK'larda HCV ilişkili olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamıştır. Li ve ark. (124) ≤ 3 cm HSK'larda vasküler invazyon sıklığını HCV grubunda daha fazla olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık ise 2 grup arasında vasküler invazyon açısından fark saptanmayan çalışmalar da vardır (Takenaka ve ark (123), Roayaie ve ark. (121)). Rezeksiyon yapılan HSK'larda vasküler invazyon sıklığı HCV grubunda daha fazla bulunmasına rağmen tedavi olarak trasplantasyon uygulanan hastalarda 2 grup arasında vasküler invazyon sıklığında farklılık saptanmamıştır.

Preoperatif MRG'de tümör boyutunun büyük olması, düzensiz sınırlı olması ve özellikle düzensiz peritümöral boyanma varlığı, histopatolojik mikrovasküler invazyonu ön gören belirteçler olarak bildirilmiştir (Kim ve ark. (149)). Çalışmamızda tümörlerin histopatoloji verileri bulunmadığından bu konuda yorum yapılamamıştır.

Çalışmamızla uyumlu olarak Ikenaga ve ark. (146) da safra yolu invazyonu sıklığı açısından 2 grup arasında arasında anlamlı fark saptamamıştır. Buna karşılık HBV ilişkili tümörlerde HCV ilişkili olanlara göre safra yolu invazyonunun daha sık olduğu da bildirilmiştir (119).

Difüzyon MRG özellikle küçük boyutlu HSK'ların tespitinde ve psödotümöral lezyonlardan ayırımında konvansiyel MRG sekanslarına yardımcı ve tamamlayıcıdır (151). Bununla birlikte HSK tanısında difüzyon görüntülemenin bazı kısıtlamaları vardır. Özellikle iyi diferansiye hücre içerenler olmak üzere bazı HSK'lar difüzyon kısıtlamaz veya çok az kısıtlar. Ayrıca zemindeki sirotik parankim, normal karaciğere göre su moleküllerinin difüzyonunu kısıtlayarak difüzyon ağırlıklı görüntülerde lezyon-karaciğer kontrastını azaltır. Bu yüzden, konvansiyel MRG sekanslarında bir

lezyon HSK açısından şüpheli ise ve özellikle sirotik bir zemin varsa difüzyon kısıtlamasının olmaması HSK'yı dışlamaz (152).

Eşik ADC değeri ($b = 800 \text{ s/mm}^2$) $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ kabul edildiğinde malign ve benign tümör ayırımında % 88.5 duyarlılık ve % 81 özgüllükle; $1,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eşik ADC değeri kullanıldığında, hemanjiyom ve HSK ayırımı % 85 duyarlılık ve % 86 özgüllükle saptanabileceği bildirilmiş olmakla beraber (Ergelen ve ark. (153)), metastatik kitleler ve FNH ile HSK arasında ortalama ADC değerleri açısından anlamlı fark bulunmayabilir. Çalışmamızda b değeri 800 s/mm^2 'de ölçtüğümüz ADC değeri ortalaması HBV ve HCV'ye bağlı tüm HSK'larda $1,04 \pm 0,16 \text{ mm}^2/\text{s}$, HBV ilişkili HSK'larında $1,02 \pm 0,17 \text{ mm}^2/\text{s}$, HCV ilişkili HSK'larda $1,07 \pm 0,15 \text{ mm}^2/\text{s}$ 'dir anlamlı fark bulunmamıştır.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla HBV ve HCV ilişkili HSK'ların ADC değerlerini karşılaştıran tek bir çalışmaya (120) rastladık. Burada yüksek b değerindeki ADC kalitatif olarak değerlendirilmiş ve 2 grup arasında görsel olarak saptanan düşük ADC sıklığı açısından fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda HBV ve HCV farkı gözetmeksizin tüm HSK'lar birlikte değerlendirildiğinde ADC değeri ile boyut arasında negatif yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r: -0,488$, $p: 0,001$). Genel olarak küçük HSK'lar iyi diferansiye hücrelerden oluşur ve tümör çapındaki artışla birlikte orta veya kötü diferansiye HSK olma olasılığı artar (4, 154, 155). Çalışmamızda tümörlerin histopatolojik sonuçları bulunmadığı için, bu konuda analiz yapılamamıştır. Ancak literatürde ADC değerinin düşük evreli tümörlerle ilişkisi olduğuna (112, 156-159) dayanarak çalışmamızdaki boyut ile ADC arasındaki negatif korelasyon açıklanabilir. Bununla birlikte tümörün kanama, nekroz içeriği sebebiyle tümör evresi yüksek olsa da ADC değeri düşük olabileceği unutulmamalıdır (160-162).

Çalışmamızda HBV ve HCV ilişkili tüm HSK'lar birlikte değerlendirildiğinde ADC değerinin vasküler invazyon ve safra yolu invazyonu olan hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır. Vasküler ve safra yolu invazyonu yüksek grade HSK'nın özellikleri olmasından dolayı (39) bu tümörlerin ADC değerlerinin daha düşük olması beklenebilir. Çalışmamız sonucuyla uyumlu olarak düşük ADC değerlerinin HSK'da mikrovasküler invazyonla önemli derecede ilişkili olduğunu bildirilmiş, b değeri

800s/mm² ile alınan ADC'nin kesme değeri 1.11 x10⁻³ mm²/s kabul edildiğinde mikrovasküler invazyon % 72,2 duyarlılık ve % 82,1 özgüllükle saptanabildiği sonucuna varılmıştır (Suh ve ark. (163)). ADC'nin kesme değeri 0.97 x10⁻³ mm²/s alındığında ise özgüllük %100 e ulaşmakta ancak duyarlılık %45,2'a düşmektedir. Çalışmamızda ise b değeri 800sn/mm²'de radyolojik olarak saptanabilen vasküler invazyon için en iyi kesme değerini %67 duyarlılık ve %74 özgüllükle 0,97 x10⁻³ mm²/s bulduk, bu değer Suh ve ark.'nın (163) histopatolojik çalışmasına çok yaklaşmıştır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) HSK gelişimindeki en önemli angiogenez faktörlerinden biridir; artan ekspresyonu invazyon ve metastazla ilişkilidir (164-166) ve ekspresyon derecesi ile ADC arasında negatif korelasyon vardır (Huang ve ark. (167)). Bu sonuç da çalışmamızdaki vasküler ve safrayolu invazyonu olan HSK'larda daha düşük ADC değerleri olması sonucunu dolaylı olarak destekleyebilir; çünkü çalışmamızda VEGF araştırılmadığından bu korelasyon bakılamamıştır.

Çalışmamızda HBV ve HCV ilişkili tüm HSK'lar birlikte değerlendirildiğinde tümörlerin sınır özellikleri, kapsül varlığı, lipid içeriği, T1 ve T2 sinyal intensitesindeki farklılıklara göre ADC değeri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde HBV ve HCV ilişkili HSK'ların boyanma veya yıkanma farklılıklarını karşılaştıran çok az çalışma (119, 120) mevcut olup değerlendirmeler kalitatif olarak yapılmıştır. Kim ve ark. (119) lezyonları boyanmaları bakımından tipik (erken arteriyel fazda boyanıp portal venöz faz veya geç fazda yıkananlar) ve atipik olarak ayrılmış ve HBV ilişkili HSK'larda (%7) atipik boyanma paterninin HCV ilişkili HSK'lardan (%2) daha sık olarak görüldüğünü belirtmiştir. Dunst ve ark.'nın (120) çalışmasında arteriyel boyanma HCV ile ilişkili HSK'da daha sık olarak görülmekle birlikte, yıkanmanın görülme sıklığı 2 grup arasında benzer olarak bulunmuştur. Biz çalışmamızda arteriyel faz boyanma oranını kantitatif olarak belirledik, 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. Bunun sebebi boyanma farklılığının daha çok hepatokarsinogenezin aşamasıyla ilgili olmasıdır; hepatosellüler nodüllerde erken evreden ileri evreye ilerleme olurken angiogenez ve dolayısıyla intranodal kan akımında ve venöz drenajında değişiklikler oluşmakta ve bu değişiklikler nodüllerin tipik veya atipik boyanma paternlerini ortaya çıkartmaktadır (5). Tümöral angiogenez histolojik olarak, eşleşmemiş arterlerin varlığı

ve sinüzoidal kapillerizasyon ile karakterizedir. Safra kanalı ve portal venin eşlik etmediği anormal arterler olan eşleşmemiş arterler düşük dereceli displastik nodüllerde az sayıda bulunabilirken yüksek dereceli displastik nodüllerde, erken HSK'larda ve ilerlemiş HSK'larda giderek sayıları ve boyutları artar. Sinüzoidal kapillerizasyon sirotik nodüllerde ve düşük dereceli displastik nodüllerde minimal iken yüksek dereceli displastik nodüllerde, erken HSK'larda ve ilerlemiş HSK'larda giderek belirginleşir (5).

Hepatokarsinogenezin erken evrelerinde, intranodüler net arteriyel ve portal venöz akımda azalma olur. Sonraki aşamalarda, net arter akımı artarken portal kan akımı azalarak kaybolur. Dolayısıyla, sirotik ve düşük dereceli displastik nodüller korunmuş bir vasküler profile, yüksek dereceli displastik nodüller ve erken HSK'lar, azalmış arteriyel ve portal venöz akıma sahiptir. Orta derecede diferansiye, ilerlemiş HSK'lar genellikle azalmış/kaybolmuş venöz akım ve artmış arteriyel akıma sahiptir. Tümör boyutunun 5 cm'nin üzerine çıkması veya kötü diferansiye HSK'ya ilerleme ile birlikte, tümör merkezindeki hızlı hücre çoğalması, interstisyel basıncı yükselterek tümörün kapiller damarlarının kompresyonu sonucu kapanmasına ve neoarterlerin gerilemesine neden olur (5).

Hepatokarsinogenezde venöz drenaj sirotik nodüller, displastik nodüller ve erken HSK'larda hepatik venlerden, fibröz kapsül olmayan ileri HSK'larda sinüzoidlerden, fibröz kapsülü olan ileri HSK'larda portal venlerden sağlanmaktadır. Bu nedenle HSK hepatik venlerden çok portal venler yoluyla yayılma eğilimindedir. Ayrıca intrahepatik metastazlar sıklıkla primer tümörün venöz drenaj alanı içinde uydu nodüller olarak ortaya çıkar. Hepatosellüler nodüllerin görüntüleme bulguları, intranodüler kan akımındaki değişikliklerle ilişkilidir (5).

Arteriyel faz boyanmasının nedeni hepatokarsinogenezde intranodüler arteriyel beslenmenin artmasıdır. Yıkanma görünümünün oluşmasında kontrastın tümörden erken venöz drenajı (gerçek yıkanma), fibrotik karaciğer parankimi içinde kontrast madde tutulmasına bağlı karaciğerin boyanması, intranodal portal venöz beslenmenin azalması, tümöral hipersellülariteye bağlı ekstrasellüler volümünün azalmasına bağlı oluşan hipodansite/hipointensite gibi faktörler rol almaktadır (5).

Arteriyel fazda hiperdens/intens görünüm çoğu ilerlemiş HSK'da görülen bir özellik olmakla birlikte benign perfüzyon değişiklikleri, küçük hemanjiyomlar ve fokal nodüler hiperplazi benzeri lezyonlar, bazı atipik sirotik ve displastik nodüller, bazı atipik fokal/konfluent fibrozis vakaları, arteryoportal şantlar, küçük intrahepatik kolanjiyosellüler karsinom ve nöroendokrin tümör metatastazı gibi benign ve malign patolojilerde de görülebilmektedir. Sirotik nodül, displastik nodül ve erken HSK'ların çoğu ise bu fazda izo veya hipodens/intensdir. Portal/geç faz yıkanması da HSK'ya ek olarak sirotik ve displastik nodüllerde görülebilir (5).

Çalışmamızda HBV ve HCV ilişkili tüm HSK'lar birlikte değerlendirildiğinde arteriyel faz boyanma oranı sınırları düzgün olan HSK'larda olmayanlara göre, T1'de hiperintens olanlarda hipointens ve izointens olanlara göre, T2'de izointens olanların hiperintens olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Yamashita ve ark.'nın (168) HSK'nın dinamik MR görüntüleri ile histopatolojik korelasyonunu araştırdığı çalışmada iyi diferansiye HSK'lar T1'de hiperintens, T2'de izointens olma eğiliminde ve daha düşük pik arteriyel faz boyanma oranı gösterirken iken orta/kötü diferansiye HSK'ların T1 hipointens, T2 hiperintens olma eğiliminde ve daha yüksek arteriyel faz boyanma oranı gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızdaki T1 hiperintens ve T2 izointens tümörlerin arteriyel faz boyanma oranının daha düşük olması muhtemelen daha düşük histolojik grade sahip olma olasılığı ile açıklanabilir ama histopatolojik veri bulunmadığından yorum yapılamamıştır.

HSK'nın anjiogenezinde önemli rol oynayan VEGF düzeyi HSK'nın evresi, histolojik grade ve tümörün vaskülaritesi ile korelasyon göstermektedir (169-173). Çalışmamızda tümör vaskülaritesinin göstergesi olan arteriyel faz boyanma oranı yüksek olan HSK'ların daha kötü diferansiye ve daha ileri evre tümörler olduğu varsayıldığında arteriyel faz boyanma oranı ve ADC arasında bulunan negatif yönlü orta düzey anlamlı korelasyon açıklanabilmektedir. Çünkü HSK'nın histolojik grade'i ile ADC arasında negatif yönlü korelasyon olduğunu savunan çalışmalara (112, 156-159) ek olarak HSK'da VEGF ekspresyon düzeyi ile ADC arasında negatif korelasyon olduğunu savunan çalışmalar (Huang ve ark.'nın (167)) bulgularımızı dolaylı olarak desteklemektedir.

Çalışmamızda HBV ve HCV ilişkili tüm HSK'lar birlikte değerlendirildiğinde arteriyel faz boyanma oranı ile boyut, kapsül varlığı, intralezyonel lipid varlığı,

vasküler invazyon ve safrayolu invazyonu varlığı açısından anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışma retrospektiftir ve hasta sayımız azdır. En önemli kısıtlaması histopatolojik bulguların olmamasıdır; HSK'ların tanısı tipik MRG görüntülerine dayandığından lezyonların çoğuna biyopsi yapılmadan tedavi planlanmış, dolayısıyla tümörlerin hücrel diferansiyasyonu ve hücrel düzeyde invazyon bilinmemektedir. Çalışmaya alınan örneklem grupları heterojendir, tümörler farklı evrelerde olduğundan tümörün boyanması, lenfadenopati, vasküler veya biliyer invazyon gibi evreyle doğrudan ilgili parametreler değişkenlik gösterebilir. Bu konu ile ilgili daha geniş hasta gruplarında, histopatolojik veriler eşliğinde kantitatif ölçümler yapılarak çok daha önemli sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, HBV ilişkili HSK'da tümör daha büyük boyutlarda olup, lenfadenopati sıklığı fazladır. T1 sinyal intensitesi HBV ilişkili HSK'larda hipointens olma eğilimindeyken HCV ilişkili HSK'da izointens olma eğilimindedir. Ayrıca HCV ilişkili HSK'ların sınırları daha belirsiz olma eğilimindedir. HBV ve HCV ilişkili HSK'larda difüzyon görüntülerden elde edilen ADC değeri boyut ve arteriyel faz boyanma oranı ile negatif korelasyon göstermektedir; dolayısıyla düşük ADC, yüksek arteriyel faz boyanma oranı olması vasküler invazyonun belirteci olarak kullanılabilir. Ayrıca sınır özellikleri, T1 ve T2 intensitesi arteriyel faz boyanma oranı ile ilişkilidir. Diğer MR özellikleri ve serum AFP değerleri 2 grupta benzerdir. Çalışmamızda sınırlı sayıda ve farklı evrelerde olgular olduğundan daha geniş kapsamlı ve patolojik verilerle beraber çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çalışmamız sonuçları HBV ve HCV ilişkili HSK'ların biyolojik davranışını kestirmek bakımından faydalı olabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Liver Eafstot. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2018;69(1):182-236.
2. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. The liver: Biology and pathobiology. 2020:758-72.
3. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68(2):723-50.
4. Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. Radiology. 2014;272(3):635-54.
5. Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. Radiology. 2014;273(1):30-50.
6. Obuz F. Hepatosellüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme. 2015.
7. But DY-K, Lai C-L, Yuen M-F. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. World journal of gastroenterology: WJG. 2008;14(11):1652.
8. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Yoshida H, Sato S, Kato N, et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. Journal of clinical gastroenterology. 2008;42(7):839-43.
9. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. Surgical Clinics. 2010;90(4):643-53.
10. Sibulesky L. Normal liver anatomy. Clinical liver disease. 2013;2(Suppl 1):S1.
11. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. Clinical Anatomy. 2014;27(5):764-9.
12. Gray H. Gray's anatomy. St. George's Hospital Medical School, London 2019.

13. Van Gulik TM, Van Den Esschert JW. James Cantlie's early messages for hepatic surgeons: how the concept of pre-operative portal vein occlusion was defined. Elsevier; 2010.
14. Başak M, Akan D. Karaciğerin ve Safra Yollarının Radyolojik Anatomisi. Turk Radiol Semin. 2015;3:336-48.
15. Soyer P. Segmental anatomy of the liver: utility of a nomenclature accepted worldwide. AJR American journal of roentgenology. 1993;161(3):572-3.
16. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World journal of surgery. 1982;6(1):3-9.
17. Ugurel M, Battal B, Bozlar U, Nural M, Tasar M, Ors F, et al. Anatomical variations of hepatic arterial system, coeliac trunk and renal arteries: an analysis with multidetector CT angiography. The British journal of radiology. 2010;83(992):661-7.
18. Gilfillan RS. Anatomic study of the portal vein and its main branches. Archives of Surgery. 1950;61(3):449-61.
19. Schmidt S, Demartines N, Soler L, Schnyder P, Denys A, editors. Portal vein normal anatomy and variants: implication for liver surgery and portal vein embolization. Seminars in interventional radiology; 2008: Thieme Medical Publishers.
20. Akgul E, Inal M, oyupak S, Binokay F, Aksungur E, Oguz M. Portal venous variations: prevalence with contrast-enhanced helical CT. Acta Radiologica. 2002;43(3):315-9.
21. Morine Y, Shimada M. The value of systematic lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma from the viewpoint of liver lymphatics. Journal of gastroenterology. 2015;50(9):913-27.
22. Pupulim LF, Vilgrain V, Ronot M, Becker CD, Breguet R, Terraz S. Hepatic lymphatics: anatomy and related diseases. Abdominal imaging. 2015;40(6):1997-2011.

23. Mahadevan V. Anatomy of the gallbladder and bile ducts. Surgery (Oxford). 2014.
24. Nakanuma Y, Katayanagi K, Terada T, Saito K. Intrahepatic peribiliary glands of humans. I. Anatomy, development and presumed functions. Journal of gastroenterology and hepatology. 1994;9(1):75-9.
25. Mortelé KJ, Ros PR. Anatomic variants of the biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications. American Journal of Roentgenology. 2001;177(2):389-94.
26. Kartal K, Hamaloglu E. Benign tumors of the liver. Int J Clin Exp Med. 2016;9(2):596-605.
27. Gore RM, Thakrar KH, Wenzke DR, Newmark GM, Mehta UK, Berlin JW. That liver lesion on MDCT in the oncology patient: is it important? Cancer Imaging. 2012;12(2):373.
28. Yalaki S, Yalçın MS, Zerman A. Malignant Liver Mass, Retrospective evaluation of 127 patients. Van Medical Journal. 25(1):17-21.
29. Swaid F, Downs D, Rosemurgy AS. A practical approach to liver metastasis from unknown primary cancer: What surgeons need to know. Cancer genetics. 2016;209(12):559-66.
30. Varolgüneş H, İnan A, Kaptanoğlu E, Demirci S. Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde tedavi yöntemleri. 1997.
31. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. JAMA oncology. 2017;3(12):1683-91.
32. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. Clinics in liver disease. 2015;19(2):223-38.

33. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978–2007. *International journal of cancer*. 2016;139(7):1534-45.
34. Uzunalimoğlu Ö, Yurdaydin C, Çetinkaya H, Bozkaya H, Şahin T, Çolakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46(5):1022-8.
35. Wong R, Corley DA. Racial and ethnic variations in hepatocellular carcinoma incidence within the United States. *The American journal of medicine*. 2008;121(6):525-31.
36. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2019;156(2):477-91. e1.
37. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of hepatocellular carcinoma in all 50 United States, from 2000 through 2012. *Gastroenterology*. 2017;152(4):812-20. e5.
38. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42:S206-S14.
39. el-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2001;5(1):87-107, vi.
40. Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper D, Hauser SL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th. 2001.
41. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, El-Serag HB, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(8):1314.
42. Can A, Dogan E, Bayoglu IV, Tatli AM, Besiroglu M, Kocer M, et al. Multicenter epidemiologic study on hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(6):2923-7.
43. Nishida N, Goel A. Genetic and epigenetic signatures in human hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Current genomics*. 2011;12(2):130-7.

44. van Malenstein H, van Pelt J, Verslype C. Molecular classification of hepatocellular carcinoma anno 2011. *European journal of cancer*. 2011;47(12):1789-97.
45. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci*. 1991;36(7):962-72.
46. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
47. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: consider the population. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47:S2.
48. Yamada T, De Souza AT, Finkelstein S, Jirtle RL. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is an early event in liver carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(19):10351-5.
49. Salvucci M, Lemoine A, Saffroy R, Azoulay D, Lepère B, Gaillard S, et al. Microsatellite instability in European hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 1999;18(1):181-7.
50. Plentz RR, Caselitz M, Bleck JS, Gebel M, Flemming P, Kubicka S, et al. Hepatocellular telomere shortening correlates with chromosomal instability and the development of human hepatoma. *Hepatology*. 2004;40(1):80-6.
51. Macdonald GA. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Clinics in liver disease*. 2001;5(1):69-85.
52. Tannapfel A, Wittekind C. Genes involved in hepatocellular carcinoma: deregulation in cell cycling and apoptosis. *Virchows Archiv*. 2002;440(4):345-52.
53. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):69-76.

54. Park YN, Kim M-J. Hepatocarcinogenesis: imaging-pathologic correlation. *Abdominal imaging*. 2011;36(3):232-43.
55. Coskun M. Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver: Evaluation Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2017;15(Suppl 2):36-44.
56. Prof.Dr.Nurdan Tözün PDHŞ, Prof.Dr.Hasan Özkan, Prof.Dr.İlkay Şimşek, Prof.Dr.Ali Gören. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Ankara*2007.
57. Sun C-A, Wu D-M, Lin C-C, Lu S-N, You S-L, Wang L-Y, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *American journal of epidemiology*. 2003;157(8):674-82.
58. McKillop IH, Moran DM, Jin X, Koniaris LG. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Journal of Surgical Research*. 2006;136(1):125-35.
59. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S87-S96.
60. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangio carcinoma. *Cancer Control*. 2017;24(3):10732748 17729245.
61. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology*. 2014;25(8):1526-35.
62. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American journal of epidemiology*. 2002;155(4):323-31.
63. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1828-37. e2.

64. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(7):411-28.
65. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*. 2011;54(2):463-71.
66. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(2).
67. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(3):369-80.
68. Chen J, Han Y, Xu C, Xiao T, Wang B. Effect of type 2 diabetes mellitus on the risk for hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases: a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer Prevention*. 2015;24(2):89-99.
69. Saunders D, Seidel D, Allison M, Lyratzopoulos G. Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma—epidemiological evidence. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(10):1051-63.
70. Yu J, Shen J, Sun TT, Zhang X, Wong N, editors. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma. *Seminars in cancer biology*; 2013: Elsevier.
71. Zhao J, Lawless MW. Stop feeding cancer: pro-inflammatory role of visceral adiposity in liver cancer. *Cytokine*. 2013;64(3):626-37.
72. Cancer IAFRo. Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs (vols 1-42). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1987.
73. Hsu I, Metcalf R, Sun T, Welsh J, Wang N, Harris C. Mutational hot spot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 1991;350(6317):427-8.

74. Kuang S-Y, Lekawanvijit S, Maneekarn N, Thongsawat S, Brodovicz K, Nelson K, et al. Hepatitis B 1762T/1764A mutations, hepatitis C infection, and codon 249 p53 mutations in hepatocellular carcinomas from Thailand. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005;14(2):380-4.
75. Ross RK, Yu M, Henderson B, Yuan J-M, Qian G-S, Tu J-T, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 1992;339(8799):943-6.
76. Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*. 2016;8(9):421.
77. Talamini R, Polesel J, Montella M, Maso LD, Crispo A, Tommasi LG, et al. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: a multicenter case-control study in Italy. *International journal of cancer*. 2006;119(12):2916-21.
78. Freedman ND, Cross AJ, McGlynn KA, Abnet CC, Park Y, Hollenbeck AR, et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(17):1354-65.
79. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2005;42(2):218-24.
80. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(22):1686-95.
81. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2007;47(4):506-13.
82. Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *Journal of vascular and interventional radiology*. 2002;13(9):169-71.

83. Goldman L, Ausiello DA. Cecil medicine: Saunders Elsevier Philadelphia; 2008.
84. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Journal of hepatology. 2003;39(6):1076-84.
85. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum α -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. Journal of hepatology. 2001;34(4):570-5.
86. Zhang B, Yang B. Combined α fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. Journal of medical screening. 1999;6(2):108-10.
87. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. Abdominal imaging. 2011;36(3):264-72.
88. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-2018-Core.pdf>.
89. Zhang J, Yu Y, Li Y, Wei L. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis with evidence from 1998 to 2016. Oncotarget. 2017;8(43):75418.
90. Kelekis NL, Semelka RC, Worawattanakul S, de Lange EE, Ascher SM, Ahn I-O, et al. Hepatocellular carcinoma in North America: a multiinstitutional study of appearance on T1-weighted, T2-weighted, and serial gadolinium-enhanced gradient-echo images. AJR American journal of roentgenology. 1998;170(4):1005-13.
91. Ebara M, Fukuda H, Kojima Y, Morimoto N, Yoshikawa M, Sugiura N, et al. Small hepatocellular carcinoma: relationship of signal intensity to histopathologic findings and metal content of the tumor and surrounding hepatic parenchyma. Radiology. 1999;210(1):81-8.
92. Altun E, Tanısında TDKFL. MR ile Görütülemenin Rolü. Klinik Gelişim. 2010;23:11-5.

93. Rhee H, Kim M, Park M, Kim K. Differentiation of early hepatocellular carcinoma from benign hepatocellular nodules on gadoxetic acid-enhanced MRI. *The British journal of radiology*. 2012;85(1018):e837-e44.
94. Xu P-J, Yan F-H, Wang J-H, Shan Y, Ji Y, Chen C-Z. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *Journal of computer assisted tomography*. 2010;34(4):506-12.
95. Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *World journal of hepatology*. 2015;7(3):406.
96. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *Journal of hepatology*. 2005;42(1):S100-S7.
97. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surgical Clinics*. 2004;84(2):355-73.
98. Ueno M, Morizane C, Ikeda M, Okusaka T, Ishii H, Furuse J. A review of changes to and clinical implications of the eighth TNM classification of hepatobiliary and pancreatic cancers. *Japanese journal of clinical oncology*. 2019;49(12):1073-82.
99. Tellapuri S, Sutphin PD, Beg MS, Singal AG, Kalva SP. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2018;37(6):481-91.
100. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The lancet oncology*. 2009;10(1):35-43.
101. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver transplantation*. 2011;17(S2):44-57.

- 102.Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2013;59(2):300-7.
- 103.Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2010;52(3):380-8.
- 104.Takayama T, Makuuchi M, Kojiro M, Lauwers GY, Adams RB, Wilson SR, et al. Early hepatocellular carcinoma: pathology, imaging, and therapy. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(4):972-8.
- 105.Sangro B, Salem R, editors. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Seminars in liver disease*; 2014: Thieme Medical Publishers.
- 106.Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106-16.
- 107.Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;140(2):497-507. e2.
- 108.Taieb J, Barbare J, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? *Annals of oncology*. 2006;17:x308-x14.
- 109.Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer research*. 2004;64(19):7099-109.
- 110.Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*. 2011;54(6):2055-63.

- 111.Parikh ND, Marshall VD, Singal AG, Nathan H, Lok AS, Balkrishnan R, et al. Survival and cost-effectiveness of sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An analysis of the SEER–Medicare database. *Hepatology*. 2017;65(1):122-33.
- 112.Woo S, Lee JM, Yoon JH, Joo I, Han JK, Choi BI. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with enhancement degree and histologic grade. *Radiology*. 2014;270(3):758-67.
- 113.Saito K, Kotake F, Ito N, Ozuki T, Mikami R, Abe K, et al. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2005;4(1):1-9.
- 114.Aksakoğlu G. Sağlıkta Araştırma Teknikleri ve Analiz Yöntemleri. İzmir2001. p. 308.
- 115.Shariff MI, Cox IJ, Gomaa AI, Khan SA, Gedroyc W, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2009;3(4):353-67.
- 116.Chen C-H, Huang G-T, Yang P-M, Chen P-J, Lai M-Y, Chen D-S, et al. Hepatitis B-and C-related hepatocellular carcinomas yield different clinical features and prognosis. *European Journal of Cancer*. 2006;42(15):2524-9.
- 117.Barazani Y, Hiatt JR, Tong MJ, Busuttil RW. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*. 2007;31(6):1245-50.
- 118.Carr BI, Guerra V, Steel JL, Lu S-N, editors. A comparison of patients with hepatitis B–or hepatitis C–based advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Seminars in oncology*; 2015: Elsevier.
- 119.Kim KE, Park M-S, Bentley-Hibbert S, Baek S-E, Kim YC, Kim M-J, et al. Hepatocellular carcinoma: clinical and radiological findings in patients with chronic B viral hepatitis and chronic C viral hepatitis. *Abdominal imaging*. 2012;37(4):591-4.

120. Dunst D, Ream JM, Khalef V, Hajdu CH, Rosenkrantz AB. Comparison of MRI features of pathologically proven hepatocellular carcinoma between patients with hepatitis B and hepatitis C infection. *Clinical imaging*. 2016;40(3):352-6.
121. Roayaie S, Haim MB, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Miller CM, et al. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience. Springer; 2000.
122. Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. A comparison of the surgical outcomes among patients with HBV-positive, HCV-positive, and non-B non-C hepatocellular carcinoma: a nationwide study of 11,950 patients. *Annals of surgery*. 2015;261(3):513-20.
123. Takenaka K, Yamamoto K, Taketomi A, Itasaka H, Adachi E, Shirabe K, et al. A comparison of the surgical results in patients with hepatitis B versus hepatitis C—related hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1995;22(1):20-4.
124. Li Q, Li H, Qin Y, Wang PP, Hao X. Comparison of surgical outcomes for small hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a Chinese experience. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(11):1936-41.
125. Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C, et al. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver*. 2000;20(4):312-8.
126. Raptis I, Koskinas J, Emmanouil T, Hadziyannis S. Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations. *Journal of viral hepatitis*. 2003;10(6):450-4.
127. Vauthey J-N, Lauwers GY, Esnaola NF, Do K-A, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(6):1527-36.
128. Hsu C-Y, Lee Y-H, Huang Y-H, Hsia C-Y, Su C-W, Lin H-C, et al. Ascites in patients with hepatocellular carcinoma: prevalence, associated factors, prognostic impact, and staging strategy. *Hepatology international*. 2013;7(1):188-98.

- 129.Huo T-I, Lui W-Y, Wu J-C, Huang Y-H, King K-L, Loong C-C, et al. Deterioration of hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma after resection: incidence, risk factors, and association with intrahepatic tumor recurrence. *World journal of surgery*. 2004;28(3):258-62.
- 130.Webster G, Burroughs A, Riordan S. portal vein thrombosis–new insights into aetiology and management. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21(1):1-9.
- 131.Ciocirlan M, Ciocirlan M, Stanescu D, Diculescu M. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma.
- 132.Cassani F, Zoli M, Baffoni L, Cordiani MR, Brunori A, Bianchi FB, et al. Prevalence and significance of abdominal lymphadenopathy in patients with chronic liver disease: an ultrasound study. *Journal of clinical gastroenterology*. 1990;12(1):42-6.
- 133.Dietrich CF, Lee J, Herrmann G, Teuber G, Roth WK, Caspary WF, et al. Enlargement of perihepatic lymph nodes in relation to liver histology and viremia in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(2):467-72.
- 134.Zhang X-M, Mitchell DG, Shi H, Holland GA, Parker L, Herrine SK, et al. Chronic hepatitis C activity: correlation with lymphadenopathy on MR imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2002;179(2):417-22.
- 135.Sato M, Hikita H, Hagiwara S, Sato M, Soroida Y, Suzuki A, et al. Potential associations between perihepatic lymph node enlargement and liver fibrosis, hepatocellular injury or hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology Research*. 2015;45(4):397-404.
- 136.Hikita H, Nakagawa H, Tateishi R, Masuzaki R, Enooku K, Yoshida H, et al. Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. *Journal of gastroenterology*. 2013;48(3):366-73.

- 137.Sun HC, Zhuang PY, Qin LX, Ye QH, Wang L, Ren N, et al. Incidence and prognostic values of lymph node metastasis in operable hepatocellular carcinoma and evaluation of routine complete lymphadenectomy. *Journal of surgical oncology*. 2007;96(1):37-45.
- 138.Galle PR, Foerster F, Kudo M, Chan SL, Llovet JM, Qin S, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver international*. 2019;39(12):2214-29.
- 139.Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, Berretta M, Cappellani A, Malaguarnera M. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(10):2744-55.
- 140.Duvoux C, Roudot–Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986-94. e3.
- 141.Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, Oike F, Kaido T, Teramukai S, et al. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(10):2362-71.
- 142.Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Zarrinpar A, Kaldas FM, Cheng EY, et al. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas that do not produce α -fetoprotein. *JAMA surgery*. 2017;152(1):55-64.
- 143.Carr BI, Guerra V, Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Rapaccini GL, et al. Significance of platelet and AFP levels and liver function parameters for HCC size and survival. *The International journal of biological markers*. 2014;29(3):215-23.
- 144.Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, El-Ekiaby M. The platelet–cancer loop. *European journal of internal medicine*. 2013;24(5):393-400.
- 145.Kojiro M. Histopathology of liver cancers. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005;19(1):39-62.

146. Ikenaga N, Chijiwa K, Otani K, Ohuchida J, Uchiyama S, Kondo K. Clinicopathologic characteristics of hepatocellular carcinoma with bile duct invasion. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009;13(3):492-7.
147. Shin WY, Suh KS, Lee HW, Kim J, Kim T, Yi NJ, et al. Prognostic factors affecting survival after recurrence in adult living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation*. 2010;16(5):678-84.
148. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(5):753-8.
149. Kim H, Park M-S, Choi JY, Park YN, Kim M-J, Kim KS, et al. Can microvessel invasion of hepatocellular carcinoma be predicted by pre-operative MRI? *European radiology*. 2009;19(7):1744-51.
150. Kojiro M, Kawabata K, Kawano Y, Shirai F, Takemoto N, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth. A clinicopathologic study of 24 cases. *Cancer*. 1982;49(10):2144-7.
151. Vandecaveye V, De Keyser F, Verslype C, De Beeck KO, Komuta M, Topal B, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *European radiology*. 2009;19(10):2456-66.
152. Gluskin JS, Chegai F, Monti S, Squillaci E, Mannelli L. Hepatocellular carcinoma and diffusion-weighted MRI: detection and evaluation of treatment response. *Journal of Cancer*. 2016;7(11):1565.
153. Ergelen R, Sahin C, Hacer B, Tuney D. Diffusion-weighted MRI: In differential diagnosis of liver masses. *Marmara Medical Journal*. 2016;29(3):145-51.
154. Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M. Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver*. 1987;7(1):18-26.
155. Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998;28(1):68-77.

156. Heo SH, Jeong YY, Shin SS, Kim JW, Lim HS, Lee JH, et al. Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma: correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor. *Korean journal of radiology*. 2010;11(3):295.
157. Nakanishi M, Chuma M, Hige S, Omatsu T, Yokoo H, Nakanishi K, et al. Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and histological tumor grading of hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(4):1302-9.
158. Nishie A, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, Nakayama T, et al. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma. *European journal of radiology*. 2011;80(2):e29-e33.
159. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sano K, Matsuda M, Kitamura T, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;30(5):1005-11.
160. Park IK, Yu J-S, Cho E-S, Kim JH, Chung J-J. Apparent diffusion coefficient of hepatocellular carcinoma on diffusion-weighted imaging: Histopathologic tumor grade versus arterial vascularity during dynamic magnetic resonance imaging. *Plos one*. 2018;13(5):e0197070.
161. Piana G, Trinquart L, Meskine N, Barrau V, Van Beers B, Vilgrain V. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *Journal of hepatology*. 2011;55(1):126-32.
162. Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, Nakajima H, Mori K, Minami M. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193(2):438-44.

- 163.Suh YJ, Kim MJ, Choi JY, Park MS, Kim KW. Preoperative prediction of the microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion-weighted imaging. *Liver Transplantation*. 2012;18(10):1171-8.
- 164.Poon RT-P, Ng IO-L, Lau C, Zhu L-X, Yu W-C, Lo C-M, et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Annals of surgery*. 2001;233(2):227.
- 165.Mi D, Yi J, Liu E, Li X. Relationship between PTEN and VEGF expression and clinicopathological characteristics in HCC. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2006;26(6):682-5.
- 166.Jin-no K, Tanimizu M, Hyodo I, Nishikawa Y, Hosokawa Y, Doi T, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology*. 1998;33(3):376-82.
- 167.Huang Z, Meng X, Xiu J, Xu X, Bi L, Zhang J, et al. MR imaging in hepatocellular carcinoma: correlations between MRI features and molecular marker VEGF. *Medical Oncology*. 2014;31(12):313.
- 168.Yamashita Y, Fan ZM, Yamamoto H, Matsukawa T, Yoshimatsu S, Miyazaki T, et al. Spin-echo and dynamic gadolinium-enhanced flash MR imaging of hepatocellular carcinoma: Correlation with histopathologic findings. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1994;4(1):83-90.
- 169.Torimura T, Sata M, Ueno T, Kin M, Tsuji R, Suzaku K, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Human pathology*. 1998;29(9):986-91.
- 170.Amaoka N, Osada S, Kanematsu M, Imai H, Tomita H, Tokuyama Y, et al. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma evaluated by vascular endothelial growth factor expression. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(12):2202-7.
- 171.Mukozu T, Nagai H, Matsui D, Kanekawa T, Sumino Y. Serum VEGF as a tumor marker in patients with HCV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Anticancer research*. 2013;33(3):1013-21.

- 172.Semela D, Dufour J-F. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2004;41(5):864-80.
- 173.Kwak BK, Shim HJ, Park ES, Kim SA, Choi D, Lim HK, et al. Hepatocellular carcinoma: correlation between vascular endothelial growth factor level and degree of enhancement by multiphase contrast-enhanced computed tomography. *Investigative radiology*. 2001;36(8):487-92.



8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 18/03/2020
TOPLANTI NO : 2020/06

KARARLAR :

- 8- Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Hepatit B ve Hepatit C'ye Bağlı Gelişmiş Hepatosellüler Karsinom Olgularında Tümörün Manyetik Rezonans Görüntüleme Özelliklerinin Karşılaştırılması" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L İ G İ B İ D İ R

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı