T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SERUM ALFA FETO PROTEİN DEĞERİ NEGATİF HEPATOSELLÜLER KARSİNOMLU HASTALAR İLE SERUM ALFA FETO PROTEİN DEĞERİ POZİTİF HEPATOSELLÜLER KARSİNOMLU HASTALARIN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma Didem BAYAV

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SERUM ALFA FETO PROTEİN DEĞERİ NEGATİF HEPATOSELLÜLER KARSİNOMLU HASTALAR İLE SERUM ALFA FETO PROTEİN DEĞERİ POZİTİF HEPATOSELLÜLER KARSİNOMLU HASTALARIN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma Didem BAYAV

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Elif GÜNDOĞDU

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Fatma Didem BAYAV' a ait ‘‘Serum Alfa Feto Protein Değeri Negatif Hepatosellüler Karsinomlu Hastalar ile Serum Alfa Feto Protein Değeri Pozitif Hepatosellüler Karsinomlu Hastaların Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması ve Değerlendirilmesi’’ adlı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Doç. Dr. Elif GÜNDOĞDU
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Mahmut KEBAPÇI
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN
Sağ. Bil. Ünv. Gülhane Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun ……...
Tarih ve …….……..Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bana aktardıkları bilgi ve deneyimleri ile eğitimimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanması sürecinde desteğini hiç esirgemeyen ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tez danışmanım, değerli hocam Sayın Doç. Dr. Elif GÜNDOĞDU 'ya, teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

ÖZET

Bayav, FD. Serum Alfa Feto Protein Değeri Negatif Hepatosellüler Karsinomlu Hastalar ile Serum Alfa Feto Protein Değeri Pozitif Hepatosellüler Karsinomlı Hastaların Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması ve Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021. Kronik karaciğer parankim hastalığı ile ilişkili siroz HSK gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Kılavuzlar HSK taraması için AFP ve görüntüleme yöntemlerini önermektedir. AFP yüksek veya düşük olmasının HSK fenotipindeki değişiklikler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada AFP yüksek ve düşük hastalarda görüntüleme bulgularının farklı olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Ocak 2015- Şubat 2021 tarihleri arasında çalışma kriterlerine uyan 108 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların görüntüleri 2 radyolog tarafından değerlendirildi. Hastalar AFP değeri 20 IU/ml göre yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların 51 (%47,2)'inde AFP düşük, 57 (%52,8)'sinde yüksekti. 54 (%50) hastada tek, 38 (%35,2)'inde çok, 16 (%14,8)'sında infiltratif HSK vardı. Tek lezyonu olan hastalarda AFP değeri düşük, çok ve infiltratif lezyonu olanlarda yüksek olma eğilimi göstermekteydi (χ^2=16,08, P<0,001). LI-RADS sınıflamasına göre 3 (%2,8) hastada LI-RADS 3, 16 (%14,8)'sında LI-RADS 4, 66 (%61,1)'sında LI-RADS 5, 23 (%21,3)'ünde LI-RADS TIV lezyon mevcuttu. AFP yüksek grupta LI-RADS-TIV hasta daha çoktu (χ^2=20,00; P<0,001). Hastaların 96 (%88,9)'sında patolojik lenf nodu yoktu, 12 (%11,1)'sinde patolojik lenf nodu vardı ve gruplar arasında farklılık saptanmadı. (χ^2=2,67 P=0,102). İndeks lezyonun AFP yüksek grupta boyut ortalaması 62,99±34,57 mm, düşük grupta 36,41±26,8 mm'di (P<0,001). AFP değerinin boyut ile arasında orta kuvvette pozitif korelasyon vardı (R=0,529, P<0,001). AFP yüksek ve düşük grup arasında lezyon/dalak ADC oranlarında farklılık saptanmamıştı. (sırasıyla; 1,13±0,31; 1,19±0,26, P=0,319). AFP için kesim noktası 42 kabul edildiğinde tümör trombüsü varlığını ortaya koymadaki tanısal performasında sensivite %87, spesifite %65 hesaplandı. Sonuç olarak, HSK tanısı için MRG bulguları AFP değerinden bağımsızdır. Ancak yüksek değerler, multipl ya da infiltratif HSK morfolojisi, büyük tümör boyutu ve eşlik edebilecek venöz tümör trombüsü açısından uyarıcı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, MRG, LI-RADS, Serum AFP

ABSTRACT

Bayav, FD. Comparison and Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Imaging of Patients with Hepatocellular Carcinoma with Negative Serum Alpha Feto Protein Value and Patients with Hepatocellular Carcinoma with Positive Serum Alpha Feto Protein Value. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Eskişehir, 2021. Cirrhosis associated with chronic liver parenchymal disease is the most important risk factor for the development of HCC. Guidelines recommend AFP and imaging modalities for HCC screening. High or low AFP levels were thought to be associated with changes in the HCC phenotype. In this study, we aimed to evaluate whether imaging findings are different in patients with high and low AFP levels. Between January 2015 and February 2021, 108 patients who met the study criteria were included in the study. The images were evaluated by 2 radiologists. Patients were divided into two groups as high and low AFP with the cut-off point of 20 IU/ml. AFP was low in 51 (47.2%) patients and high in 57 (52.8%) patients. There was a single lesion in 54 (50%) patients, multiple lesion in 38 (35.2%) and infiltrative HCC in 16 (14.8%) patients. AFP value tends to be low in patients with a single lesion and higher in patients with multiple and infiltrative lesions ($\chi 2$=16.08, P<0.001). The images were LI-RADS 3 in 3 (2.8%) patients, LI-RADS 4 in 16 (14.8%) patients, LI-RADS 5 in 66 (61.1%) patients and LI-RADS-TIV in 23 (21.3%) patients. There were more LI-RADS-TIV patients in the high AFP group ($\chi 2$=20.00; P<0.001). 96 (88.9%) of the patients had no pathological lymph nodes, 12 (11.1%) of them had, no significant difference was found between AFP groups ($\chi 2$=2.67 P=0.102). The mean size of the index lesion was 62.99±34.57 mm in the high AFP group and 36.41±26.8 mm in the low group (P<0.001). There was a moderately strong positive correlation between AFP value and size (R=0.529, P<0.001). There was no difference in lesion/spleen ADC ratios between the AFP groups (respectively; 1.13±0.31; 1.19±0.26, P=0.319). With the cut-off point 42 for AFP, the diagnostic performance in detecting the presence of tumor thrombus is calculated as 87% sensitivity and 65% specificity. In conclusion, MRI findings for the diagnosis of HCC are independent of AFP value. However, high values should be indicative of multiple or infiltrative HCC morphology, large tumor size, and accompanying venous tumor thrombus.

Key Words: Hepatocellular carcionoma, MRI, LI-RADS, Serum AFP

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer ve Safra Yolları	3
2.1.1. Karaciğer Embriyolojisi ve Fizyolojisi	3
2.1.2. Karaciğer Anatomisi	4
2.1.3. Karaciğer Segmentasyonu	4
2.1.4. Karaciğer Komşuluğundaki Yapılar	5
2.1.5. Karaciğer Vaskülarizasyonu	6
2.1.6. İntrahepatik ve Ekstrahepatik Biliyer Sistem Anatomisi ve Vaskülarizasyonu	6
2.2. Hepatosellüler Karsinom	7
2.2.1. Karaciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması	7
2.2.2. Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi	8
2.2.3. Hepatosellüler Karsinom Etyolojisi	9
2.2.4. Kronik Karaciğer Hastalığı ve Siroz	11
2.2.5. Sirotik Hastada Tarama ve Sirotik Hastanın Yönetimi	11
2.2.6. Hepatokarsinogenez	14
2.2.7. Hepatosellüler Karsinoma Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	16
2.2.8. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)	18
2.2.9. Hepatosellüler Karsinoma Evrelenmesi ve Tedavi Yöntemleri	22

Sayfa

3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. Hasta Seçimi 26
3.2. MRG Protokolü 27
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi 30
3.4. Serum AFP, Seroloji Parametreleri ve Serum Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi 31
3.5. Histopatolojik Değerlendirme 31
3.6. İstatiksel Analiz 31
4. BULGULAR 33
4.1. Demografik Özellikler ve Klinik Bulgular 33
4.2. Laboratuvar Bulguları 34
4.3. MRG Bulguları 34
4.4. İstatistiksel Değerlendirme 36
4.5. Olgu Örnekleri 43
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 56
KAYNAKLAR 57

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Topluluğu
ACR	Amerikan Radyoloji Koleji
ADC	Görünürde Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)
AFP	Alfa-fetoprotein
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
BCLC	Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DKİ	Dinamik kontrastlı inceleme
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FOV	Field Of View
FS	Yağ baskılı
GGT	Gamma Glutamil Transferaz
HBS Ag	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
HKLC	Hong Kong Karaciğer Kanseri
HCV	Hepatit C Virüsü
HSK	Hepatosellüler karsinom
IL-GF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
INR	Uluslararası Düzeltme Oranı
İVK	İnferior Vena Kava
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
LI-RADS	Karaciğer Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi
MELD	Son Dönem Karaciğer Hastalığı için Model
MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEX	Number of Exitations (Uyarılma Sayısı)
PZ	Protrombin Zamanı
RF	Radyofrekans

RFA	Radyofrekans Ablasyon
RNA	Ribonükleik Asit
T	Tesla
T1 AG	T1 Ağırlıklı Görüntü
T2 AG	T2 Ağırlıklı Görüntü
TAKE	Trans-arteriyel Kemoembolizasyon
TE	Echo Time (Eko Zamanı)
TIV	Tumor in Vein (Vene İnvaze Tümör)
TR	Repetition Time (Tekrarlama zamanı)
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Karaciğer segmentlerinin dağılımı 5
2.2. Sirozda risk faktörleri ve fiziksel bulgular 12
2.3. Siroz tanısında kullanılan ve laboratuvar bulgularına dayanan test yöntemleri 12
2.4. Hepatokarsinogenez basamakları 14
2.5. Hepatosellüler karsinom gelişim basamakları 15
2.6. LI-RADS sınıflandırması sonrası takip yaklaşımı 22
2.7. BCLC sınıflaması ve Tedavi yöntemleri 24
2.8. Lezyon boyutu ve karakterine göre tedavi yaklaşımları 24
4.1. Lezyonların LI-RADS kategorilerine dağılımı 35
4.2. Kan serum AFP ve GGT değerlerinin dağılımları 38
4.3. AFP değeri düşük ve yüksek hastaların LI-RADS kategorilerine dağılımı 38
4.4. AFP değerinin tümör trombüsünü saptamadaki ROC eğrisi 40
4.5. GGT değerinin tümör trombüsünü saptamadaki ROC eğrisi 41

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Karaciğer benign-malign tümörleri sınıflandırması 8
2.2. LI-RADS sınıflandırması klinik sonuçları ve HSK Olasılıkları 19
2.3. LI-RADS BT ve MR olması gereken Özellikler ve Görüntüler 20
2.4. LI-RADS Skorlaması 21
2.5. Biyopsi gereken hasta grupları 21
2.6. Child-Pugh Sınıflaması 23
2.7. HSK'da ana prognostik faktörler 23
3.1. 1,5 T MRG için çekim protokolü 28
3.2. 3 T MRG için çekim protokolü 29
4.1. Hastaların laboratuvar verileri 34
4.2. Hepatit seroloji parametreleri 34
4.3. Laboratuvar verilerinin AFP pozitif ve negatif gruplar arasında kıyaslanması 37
4.4. Lezyon sayısına göre AFP pozitifliğinin dağılımı 39
4.5. AFP pozitifliğine göre patolojik lenf nodu varlığı ve venöz tümör tümör trombüsü varlığının dağılımı 40
4.6. Lezyon kapsül varlığı ile vasküler tümör invazyonunun karşılaştırılması 41
4.7. Hbs Ag ve Anti HCV pozitifliğine göre AFP pozitifliğinin karşılaştırılması 42

1. GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HSK); hepatositlerden köken alan ve karaciğer primer kitlelerinin %85-90'ını oluşturan primer karaciğer kanseridir [1]. HSK insidansı 20. yüzyıl sonlarına doğru giderek artış göstermiş, 40-60 yaş gibi görece daha genç nüfusu etkilediği de gözlenmiş ve bu nedenle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir [2]. Ülkemizde HSK erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık beş kat daha sık görülmektedir. HSK etyolojisinde en önemli risk faktörleri arasında sıklık sırasıyla; Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), alkol kötüye kullanımı bulunmaktadır [3].

HSK gözetiminde lezyon boyutu iki katına çıkma süresi (doubling time) ortalama 4-6 ay olduğundan çoğu protokol 6 ayda bir taramayı önermektedir. Ultrasonografinin (USG); özellikle sirotik hastalarda duyarlılık ve pozitif prediktif değeri düşmektedir [4]. Ancak alfa fetoprotein (AFP) ile birlikte değerlendirildiğinde 3 cm'den büyük tümörlerin tanısında ise pozitif prediktif değeri %94'e kadar yükselebilmektedir [5]. Daha küçük lezyonlarda non-invazif olarak HSK tanısı konmasında daha yüksek spesifiteleri nedeniyle dinamik kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanılmaktadır. Bunun ötesinde yaklaşık %40 hastada doku tanısı gerekli olmaktadır [6].

Sirotik hastalarda çeşitli kılavuzlarda görüntüleme dışında veya görüntüleme ile birlikte HSK gelişimi açısından takiplerde, AFP tümör işaretinin değerlendirilmesi önerilmektedir [7]. USG ile görüntüleme; HSK açısından negatif olan ancak HSK lezyonuna sahip hastalarda AFP değerinin yaklaşık %15 hastada yüksek olduğu ortaya konmuştur [8]. AFP; HSK hastalarında %60-70 oranında yüksek olmakla birlikte, HSK dışında siroz, safra yolu, akciğer, pankreas ve gastrik malignitelerde de yükseklik göstermektedir [9]. Bunun dışında AFP'nin kullanımı sadece tarama ile sınırlı olmayıp tedavi takibinde de yer tutmaktadır. Yüksek AFP değerleri; transplantasyon sonrası daha yüksek nüks riski ile ilişkilidir [10].

Karaciğer Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (LI-RADS) sınıflandırması Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafında ilk kez 2011 yılında resmi olarak duyurulmuş olup amacı HSK görüntülemesinde değerlendirmelerin, raporlamanın ve veri toplamanın standardizasyonunu sağlamaktır [11]. LI-RADS 4 ve 5 kategorideki lezyonların HSK tanısındaki spesifitesi %98'e kadar çıkmaktadır [12].

Bu çalışmada AFP değeri düşük ve yüksek HSK tanılı hastalarda lezyonların MRG bulguları (LI-RADS sınıflaması, tümör görünürde difüzyon katsayısı **(**ADC) değeri, tümör/dalak ADC oranı, lezyon boyutu tümör trombüsü ve patolojik lenf nodu varlığı) ile laboratuvar bulgularının ortaya konması ve karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer ve Safra Yolları

2.1.1. Karaciğer Embriyolojisi ve Fizyolojisi

İntrauterin hayatın 4. haftasında ön barsak (foregut) seviyesinden ventral duvar düzeyinde hepatik divertikül oluşmaya başlar. Oluşan bu hepatik divertikülden; karaciğer, ekstrahepatik safra yolları, safra kesesi ve ventral pankreas gelişir [13, 14]. Karaciğer volümünün 2/3'ü, endoderm tabakasından farklılanan hepatositler ve kolanjiyositler tarafından meydana getirilir. Geri kalan 1/3'lük kısmı, mezoderm tabakasından gelişen; kupfer hücreleri, satellit hücreler, fibroblastlar ve lökositler tarafından meydana getirirler [15].

Karaciğer; vücutta bulunan en büyük organ olup endokrin, ekzokrin ve metabolik işlevlere sahiptir [16]. Ayrıca sistemik organların düzenlemesi de dahil olmak üzere birçok fizyolojik süreç içerisinde yer alan, en kritik organdır [17]. Endokrin işlevlerinden bazıları; İnsülin benzeri büyüme faktörü (IL-GF), Anjiyotensinojen ve Trombopoietin gibi hormonları sentezlemekken, ekzokrin işlevi ise safra salgılamaktır [16]. Bunlar dışında glikojen ve lipit metabolizmasında görev alır [17]. İlaç detoksifikasyonu, üre metabolizması, albümin ve apolipoprotein gibi plazma proteinlerinin salgılanması ve kolesterol sentezlenmesi ve taşınması gibi metabolizma düzenleyici görevleri de mevcuttur [16]. Vitamin ve mineral depolama görevi de görür [18].

Karaciğerin bu görevlerinin yanında, immün sistem üzerinde de düzenleyici görevleri mevcuttur [19]. Karaciğerin, hem portal ven yolu ile hemde hepatik arter ile dual beslenmesi; karaciğerin immün sistem üzerinde rol oynamasında kritik etkendir [20]. Gastrointestinal sistemden gelen antijenden zengin kanı sinüzoidleri aracılığı ile antijen sunan hücrelere ve lenfositlere tanıtır [21]. Karaciğerde bulunan lenfosit popülasyonunun büyük çoğunluğunu; patojenlere karşı ilk savunmayı oluşturan doğal öldürücü T hücreleri oluşturur [21]. Karaciğerin sinüzoidal endotel hücreleri; hepatositleri lüminal kandan ayırır. Bu endotel tabakasında bazal membran mevcut değildir ve 'disse mesafeleri' adı verilen fenestrasyonları bulunur [20]. Endotel hücrelerinin bahsedilen bu özellikleri sayesinde dolaşımda bulunan lenfositler, hepatositler ile sinüzoidlerde bulunan Kupfer hücreleri ve dendritik hücrelerle direk temas halindedir [21].

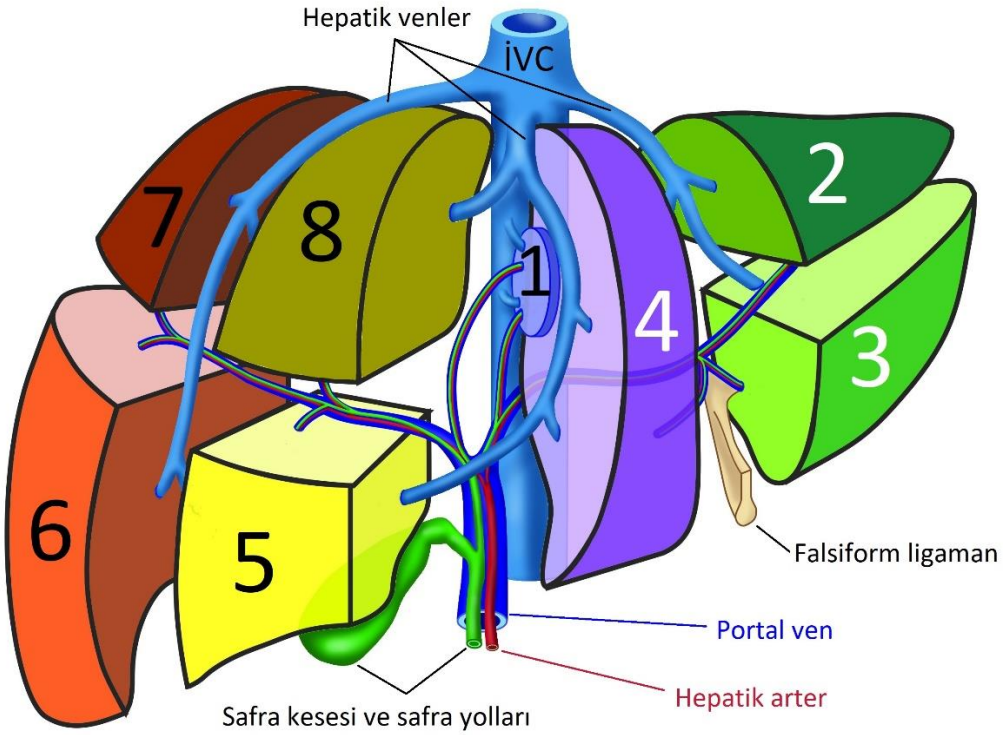
2.1.2. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer; sağ ve sol olmak üzere anatomik olarak 2 lobtan oluşan, vücut ağırlığının %2-3'ü kadar ağırlıkta olan en büyük solid organdır. Kraniokaudal uzun aksı erişkinde yaklaşık 15-17 cm aralığındadır. Sağ üst kadranda, sağ hemidiyafram altında yerleşim göstermekte olup, kostalar tarafından korunmaktadır. İçerdiği ligamentöz bağlar sayesinde bulunduğu konumu korur [22]. Gleason kapsülü adı verilen fibröz bir membran tarafından çevrelenmektedir. Karaciğerin kubbesi düzeyinde, diyagrama komşu olduğu bölgede peritonda çıplak alan mevcuttur. Bu düzeyde bulunan koronar ligaman, süperiora doğru diyaframa uzanıp karaciğeri stabilize etmektedir [23]. Koronar ligaman dışarı doğru sağ ve sol trianguler ligamanlar, öne doğru ise falsiform ligaman şeklinde devam eder [23]. Falsiform ligaman; umblikus düzeyinden başlayıp karaciğerin ön yüzünde umblikal fissüre kadar devamlılık gösterir. Falsiform ligamanın tabanı düzeyinde; hepatik venler inferior vena kavaya (İVK) drene olurlar ve bu anatomik bilgi cerrahi sırasında önem kazanmaktadır [22]. Falsiform ligamanın alt kenarını; içerisinde oblitere duktus venozusun yer aldığı, ligamentum teres hepatis oluşturur. Fetal hayatta duktus venozus; İVK ile bağlantılı olup plasentadan gelen oksijenize kanın bebeğe ulaştırılmasında rol oynar. Doğumdan sonra bebeğin fizyolojik dolaşımı başladığında duktus venozus oblitere olup kapanır. Kronik karaciğer hastalığında gelişen portal hipertansiyon sonucu, normalde doğum sonrası kapanan duktus venozus; portosistemik şant görevi görüp, karın ön duvarında kaput medusa görünümüne neden olmaktadır [22]. Porta hepatis düzeyinde bulunan gastrohepatik ve hepatoduedonal ligamanlar aracılığı ile de karaciğer askıya alınmış olur [23]. Porta hepatis içerisinde; hepatik arter, portal ven ve ekstrahepatik safra kanalları yer almaktadır [23].

2.1.3. Karaciğer Segmentasyonu

Couinaud segmentasyonuna göre; portal venler ve hepatik venler kullanılarak karaciğer fonksiyonel anatomik segmentlerine ayrılır [24]. Cantlie çizgisi; portal ven bifurkasyonuna denk gelen orta hepatik ven düzeyinde çizilen hattır. Karaciğer; Cantlie çizgisi tarafından sağ ve sol lob olmak üzere iki loba ayrılır [23]. Elde edilen sağ lob; sağ hepatik ven tarafından sağ posterior ve sağ anterior sektörlere ayrılır. Elde edilen sol lob ise; ligamentum teres hepatis tarafından medial ve lateral sektörlere ayrılır. Elde edilen bu sektörleri, portal ven dalları süperior-inferior yönde ayırarak karaciğeri 8 segmente bölmüş olur [23]. Kaudat lob bu segmentlemeden hariç tutulmuş

olup segment 1 olarak kabul edilmiştir. Sol hepatik ven ile karaciğer mediali arasından kalan bölümde; süperior kesim segment 2, inferior kesim segment 3 olarak kabul edilir. Sol hepatik ven ile orta hepatik ven arasında kalan bölüm segment 4'tür. Segment 4 portal ven tarafından süperior-inferiorda 2'ye ayrılır. Süperiorda kalan segment 4A, inferiorda kalan segment 4B olarak isimlendirilir. Orta hepatik ven ile sağ hepatik ven arasında kalan bölüm sağ anterior sektördür. Sağ anterior sektör; inferiorda segment 5 süperiorda segment 8 olarak isimlendirilir. Sağ hepatik ven ile karaciğer lateral sınırı arasında kalan bölüm sağ posterior sektördür. Sağ posterior sektör ise inferiorda segment 6, süperiorda segment 7 olarak isimlendirilir [23] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Karaciğer segmentlerinin dağılımı

2.1.4. Karaciğer Komşuluğundaki Yapılar

Gastrointestinal yolak, karaciğer ile birkaç yerde komşuluk göstermektedir. Mide küçük kurvaturu ile karaciğer sol lobu arasında küçük omentum yer alır [22]. Gastrohepatik ligaman; küçük omentum düzeyinde bulunan bağ doku olup içerisinde vagus sinirinin hepatik bölümü gibi önemli nöral ağları ve eğer mevcutsa sol gastrik arterden orjin alan aberan sol hepatik arter gibi vasküler yapıları barındırmaktadır [22].

Çıkan kolonun transvers kolona döndüğü hepatik fleksura düzeyi de bazen direk karaciğer sağ lobu ile temas halindedir [22]. Ayrıca küçük omentum altında yer alan gastroduedonal ligaman aracılığı ile de duedonum ve porta hepatis yapıları komşuluk göstermektedir [22].

2.1.5. Karaciğer Vaskülarizasyonu

Karaciğer; dual beslenmeye sahip olan, kardiyak outputun yaklaşık %25'ini alan oldukça vasküler bir organdır [22]. Karaciğere gelen 2 ana damar mevcuttur. Karaciğere gelen kanın %25-30'u hepatik arterden, kalan %70-75'lik büyük kısmı ise portal ven tarafından sağlanır. Hem hepatik arterden, hemde portal venden gelen kan; hepatik venler aracılığı ile sistemik dolaşıma karışmadan önce, sinüzoidler düzeyinde karışırlar ve karıştıktan sonra hepatik venler aracılığı ile İVK'ya dökülüp sistemik dolaşıma geçerler [22].

Ortak hepatik arter; en sık çölyak turunkustan köken almaktadır. Turunkus çölyakustan çıkan bu dal gastroduedonal arter dalını verdikten sonra proper hepatik arter olarak karaciğere doğru devam eder. Proper hepatik arter; porta hepatis düzeyinde karaciğerin sağ lobunu ve sol lobunu beslemek üzere 2'ye ayrılır.

Safra kesesini besleyen sistik arter; sağ hepatik arterden köken almaktadır [22]. En sık görülen hepatik arter varyasyonu aberan seyirli hepatik arterlerdir. Sol aberan hepatik arter; yaklaşık %15 civarında izlenmekte olup bu varyasyonda sol hepatik arter, sol gastrik arterden köken almaktadır. Sağ aberan hepatik arter ise; yaklaşık %20 civarında izlenmektedir. Aberan sağ hepatik arter, en sık süperior mezenterik arterden köken alır [22].

Portal ven; karaciğer beslenmesini sağlayan ana damardır. Süperior mezenterik ven ve splenik venin pankreas boynu düzeyinde birleşimi ile meydana gelir. Portal vene drene olan diğer vasküler yapılar; sistik ven, sol gastrik ven, pankreatikoduedonal ven ve sağ gastrik vendir. Portal ven kapaksız olup, basıncı normalde 3-5 mmHg'dir. Sol gastrik venin portal vene drenajı klinik olarak önemli olup, kronik karaciğer hastalarında portal hipertansiyon gelişirse; portosistemik şant görevi görüp gastroözefageal varislere neden olmaktadır [22].

2.1.6. İntrahepatik Ve Ekstrahepatik Biliyer Sistem Anatomisi ve Vaskülarizasyonu

Safra kanallarının anatomisi; portal ven ile benzerlik gösterir. Safra kanalı; portal ven ve hepatik arter ile birlikte portal triadı oluşturmaktadır. Safra kanalı akımı

karaciğerden safra kesesine doğrudur [25]. Sol intrahepatik safra kanalı karaciğer sol lobunu oluşturan segment 2,3 ve 4'ün drenajını sağlamaktadır. Sağ intrahepatik safra kanalı ise; karaciğer sağ lobunu oluşturan segment 5, 6, 7 ve 8'in drenajını sağlar. Segment 6 ve 7 sağ posterior kanal ile segment 5 ve 8 ise sağ anterior kanal ile drene olmaktadır [25]. Sağ anterior ve sağ posterior safra kanalları ekstrahepatik alanda birleşerek sağ ana safra kanalını oluşturur. Sağ ana safra kanalı normalde vertikal seyirli olup yaklaşık 1 cm uzunluktadır. Arteriyel ve venöz vasyasyonlar gibi safra yollarında da çeşitli vasyasyonlar görülmektedir. Preoperatif biliyer sistem anatomik varyasyonlarının bilinmesi; intraoperatif komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Varyasyonların tiplendirilmesinde yaygın olarak Bismut- Corlette sınıflaması kullanılmaktadır. Safra yollarında en sık görülen varyasyon; sağ ana safra kanalının olmayıp; sağ anterior ve sağ posterior safra kanallarının sol ana safra kanalı ile trifurkasyon şeklinde birleşmesidir (%12) [25]. Segment 1; hem sağ ana hepatik kanala, hemde sol hepatik kanala drene olmaktadır [25]. Sağ ve sol ana hepatik safra kanalları ekstrahepatik alanda birleştikten sonra ana hepatik safra kanalını oluşturmaktadır. Ana hepatik safra kanalı ise safra kesesinden gelen sistik kanalla birleştikten sonra koledok kanalı olarak devam edip duodenum 2. kıtası düzeyine ampulla vateri aracılığı ile açılmaktadır.

2.2. Hepatosellüler Karsinom

2.2.1. Karaciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması

Tüm organlarda olduğu gibi karaciğerde de primer ve sekonder tümörler olmak üzere 2 ana grup kanser mevcuttur. Primer tümörleri de benign ve malign karakterde olmak üzere 2 alt kategoriye ayrılır. Karaciğer benign ve malign lezyon tipleri ayrıntılı olarak tablo 2.1'de gösterilmiştir [26, 27].

Karaciğerin en sık primer benign tümörü kavernöz hemanjiyom, en sık primer malign tümörü; HSK'dır [28]. Karaciğerin en sık malign tümörünü ise; akciğer, meme, gastrointestinal sistem kaynaklı malign tümörlerin metastazları oluşturmakta olup primer tümörlerden çok daha sık karşımıza çıkarlar [29]. Metastatik lezyonlar karaciğere kanın 2/3 'ünü taşıyan portal ven sistemi aracılığı ile ulaşırlar [18].

Tablo 2.1. Karaciğer benign-malign tümörleri sınıflandırması

<table>
<tr><th>Primer Benign Tümörler</th><th>Primer Malign Tümörler</th></tr>
<tr><td>1.Epitel Kaynaklı Tümörler</td><td>1. Epitel Kaynaklı Tümörler</td></tr>
<tr><td>A.Hepatosit Orjinli Tümörler
• Hepatosellüler Adenom
• Fokal Nodüler Hiperplazi
• Nodüler Rejeneratif Hiperplazi

B.Kolanjiyosit Orjinli Tümörler
• Karaciğer Basit Kisti
• Safra Kanalı Adenomu
• Biliyer Kistadenom</td><td>A. Hepatosit Orjinli Tümörler
• Hepatosellüler Karsinom
• Hepatoblastom

B. Kolanjiyosit Orjinli Tümörler
• Biliyer Kistadenokarsinom
• Kolanjiyosellüler Karsinom</td></tr>
<tr><td>2. Mezenşimal Kaynaklı Tümörler</td><td>2. Mezenşimal Kaynaklı Tümörler</td></tr>
<tr><td>A.Yağ doku kaynaklı
• Lipom
• Miyolipom
• Anjiyolipom

B. Vasküler Kaynaklı Tümörler
• Kapiller-Kavernöz-Sklerozan/Hyalinize Hemanjiyom
• İnfantil Hemanjiyoendotelyom
• PECOMA

C. Mezotel Kaynaklı Tümörler
• Benign Mezotelyoma</td><td rowspan="3">A.Vasküler Tümörler
• Anjiyosarkom
• Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma

B. Kas Doku Kaynaklı Tümörler
• Leiomyosarkom
• Rabdomyosarkom

C. Diğer Tümörler
• Embriyonel sarkom
• Fibrosarkom</td></tr>
<tr><td>3. Mikst Tümörler</td></tr>
<tr><td>• Benign Teratom
• Hamartom</td></tr>
</table>

2.2.2. Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi

Tüm dünyada total ölümlere bakıldığında ilk sırada neden olarak iskemik kalp hastalıkları yer almaktadır. Kanserden ölümler ise tüm ölüm sebepleri arasında 2. en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır. HSK; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 verilerine göre; tüm popülasyonda 6. sıklıkta karşımıza çıkmakta olup kanserle ilişkili ölümlerden 4. en sık sorumlu olan kanserdir [30, 31].

Dünya çapında oranlara bakıldığında HSK; erkek popülasyonda kadınlara göre 2-4 kat daha yüksek oranda görülmektedir [32, 33]. Etyolojiye bağlı olmakla birlikte

yaşla birlikte HSK insidansı artmaktadır. Yaş dağılımı ise; hasta cinsiyetine, maruz kalınan etyolojik faktöre ve maruz kalma süresine göre değişmektedir. HBV'nin endemik olduğu bölgelerde hayatın 4. dekadında daha sık görülürler. Etyolojide yağlı karaciğer hastalığı, HCV varsa HSK görülme yaşı 1-2 dekad ileri olmaktadır [34].

DSÖ'nün 2018 verilerine göre; dünya çapında yılda 840.000 yeni HSK vakası tespit edilmiş olup yıllık 780.000 civarı HSK sebepli ölüm tespit edilmiştir [30, 31].

HSK insidansının yüksek olduğu ülkeler; Doğu ve Güneydoğu Asya ve Sahra Altı Afrika ülkeleridir (%54.8). HSK insidansının orta düzeyde olduğu ülkeler; Güney Avrupa ve Kuzey Amerika iken, düşük insidanslı ülkeler Kuzey Avrupa ve Güney-Orta Asyadır [35].

2.2.3. Hepatosellüler Karsinom Etyolojisi

HSK; karaciğer primer malign kanserlerinin %85-90'ının sorumlusu olup en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır.

HSK gelişiminde dünyada en başta yer alan risk faktörü; kronik HBV infeksiyonudur [36]. Bunun dışında kronik HCV infeksiyonu, aşırı alkol tüketimine bağlı alkolik karaciğer hastalığı, Aflatoksin B1 ve aristoloşik asit gibi toksin içeren yiyeceklere maruziyet ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı yer almaktadır [37]. Tüm dünyada en çok görülen risk faktörü HBV ve HCV infeksiyonlarıdır. Tariflenen tüm bu risk faktörleri önlenebilir nedenlerdir [37].

Hepatit B virüsü insanlarda kronik ve kalıcı enfeksiyona sebep olan hepatotropik virüstür [38]. Hepadnaviridae ailesinden olup, retroviruslere benzer özellikleri olan, küçük deoksiribo nükleik asit (DNA) virüsüdür [39]. Çin ve Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde HSK gelişiminde en sık etyoloji olarak karşımıza çıkar [31]. Tüm dünyada görülen HSK'ların %54'ünde etyolojide HBV enfeksiyonu yer alıp; en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır [40]. HBV enfeksiyonu; monosit-makrofaj, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler ve T hücre aracılı olan doğal-kazanılmış bağışıklık sisteminde disfonksiyona sebep olarak karaciğerde fibrozis-siroz ve HSK'ya sebep olmaktadır [41]. HBV 'ye karşı aşı ve terapötik ilaçlar olmasına rağmen yılda 350 milyondan fazla insan HBV ile enfekte olmakta ve yaklaşık 1 milyon insanda HBV ilişkili hastalık ve komplikasyonlardan dolayı yaşamını yitirmektedir [41].

Hepatit C virüsü; Flaviviridae ailesinden zarflı ribonükleik asit (RNA) virüsüdür [42]. HBV gibi kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK'ya sebep olan

önemli nedenlerdendir. Major bulaş yolu daha çok intravenöz ilaç bağımlılığıdır [43]. HCV enfeksiyonu olması HSK gelişimin 20-30 kat arttıran bir faktördür [40]. Gelişmiş ülkelerde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve HCV enfeksiyonu HSK gelişiminde en sık etyoloji olarak karşımıza çıkmaktadır [31].

Alkol tüketimi; alkolik yağlı karaciğer, ve ileri dönemlerinde inflamasyona sebep olarak alkolik steatohepatite ve karaciğerde siroza ve sonuç olarak HSK gelişimine sebep olmaktadır [44]. Uzun süreli günlük 50-70 gr üstü alkol tüketimi olması, alkole bağlı karaciğer hasarına sebep olur [45]. Alkol metabolizmasının ilk ürünü olan aset aldehit; DNA metilasyonu, CYP2E1 indüksiyonu ve oksidatif stres aracılığıyla sinerjistik yolaklar ile hepatokarsinogenezde rol oynamaktadır [46].

Toksin maruziyeti; Aflotoksin B1ve M1 ve vinil klorid, HSK gelişimine sebep olan major toksinlerdir [45]. Aflotoksin B1 ve M1; yiyeceklerde bulunan, Aspergillus flavus ve Aspergillus parasiticus tipi mantarlar tarafından üretilen mikotoksindir [47]. Özellikle HBV'nin sık görüldüğü Afrika ve Asya ülkelerinde toksin maruziyeti de önemli risk faktörlerinden olup HSK gelişimi riskini önemli ölçüde arttırmaktadır [40]. Aflotoksin B1 ve M1 suda çözünen, yüksek ısıya dayanıklı toksinler olup; sıcak ve nemli ortamlarda depolanan yer fıstığı gibi yiyecekler içerisinde kolayca oluşurlar. Kontamine olmuş süt ve mandıra ürünlerinde, toksinlerin ısıya dayanıklı olması nedeniyle pastorizasyondan az etkilenmektedir. CYP450 enzimi ile metabolize olup karaciğer hücre DNA'sına P53 tümör süpresör geni üzerinden etki eden ve karaciğere hasar veren metabolitlere dönüşürler [47]. Çin ve Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde HBV enfeksiyonu ve toksin maruziyeti en sık HSK etyolojileri olarak karşımıza çıkmaktadır [31].

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; kronik karaciğer hastalığına sebep olan nedenlerden biridir. Genellikle görüntülemede karaciğer yağlanması ve karaciğer enzim yüksekliği ile tanı alırlar [48]. Hepatosteatoz devam ederse karaciğer hücrelerinde inflamasyona sebep olarak steatohepatit, siroz ve en son olarak HSK gelişimine sebep olur.

Tip 2 diyabet, obezite ve dislipidemi gibi metabolik sendrom parametrelerinin de HSK gelişim riskini arttırdığı bilinen nedenlerdendir [40]. HSK gelişiminde bozulmuş kan glukozu ve dislipideminin karaciğerde kronik inflamasyon ve oksidasyon hasarı aracılığı ile hepatotoksisiteye sebep olması ile ilişkilendirilmiştir [40]

HSK oluşumunda etkili olan diğer faktörler arasında; yaş, cinsiyet, kullanılan ilaç bulunması yer alır [44].

Hemakromatozis, primer biliyer siroz, otoimmün hepatik, wilson hastalığı, Alfa-1 antitripsin eksikliği gibi genetik ve otoimmün hastalıklarda HSK gelişimi için sayılabilecek risk faktörlerindendir [40].

Sigara dumanı; N-nitrozodimetilamin, 4-aminobifenil, arsenik ve vinil klorid gibi birkaç tane hepatokarsinojen içermektedir. Yapılan çalışmalar sigara içiciliğinin HSK riskini 1.5 kat arttırdığını göstermektedir [33].

Akdeniz tarzı, balık, sebze ve omega-3 ağırlıklı beslenme, yüksek E vitamini değerleri, kan lipitlerini düşüren statinlerin kullanımının HSK riskini azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir [40, 49].

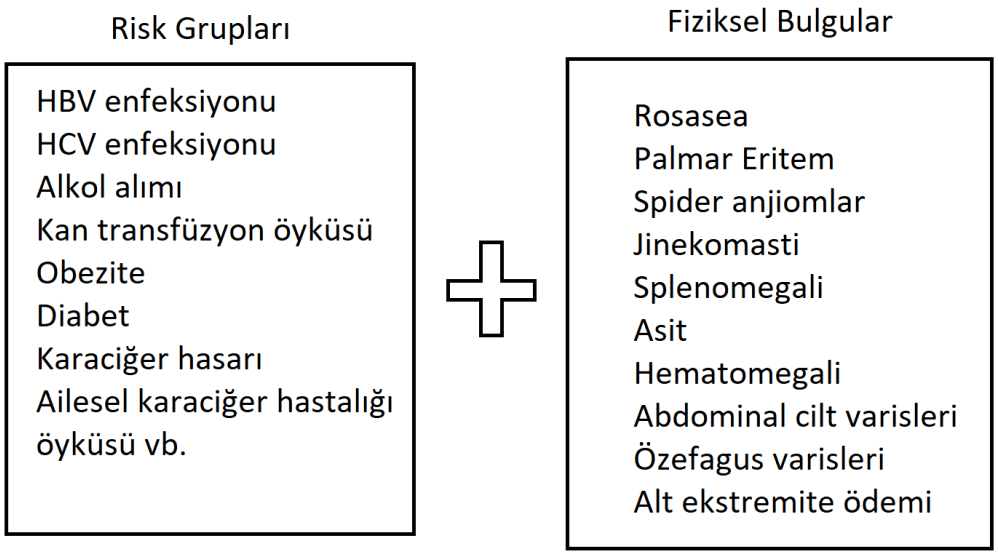
2.2.4. Kronik Karaciğer Hastalığı ve Siroz

Kronik karaciğer hastalığı; yukarıda bahsedilen çeşitli sebeplerden herhangi biri nedeniyle karaciğer parankiminde oluşan hasarlanmaya ikincil karşımıza çıkan bulgulardır. Siroz ise son dönem kronik karaciğer hastalığı için verilen adlandırmadır [50]. Kronik karaciğer hasarı; inflamasyon yaparak hepatik fibrozise neden olmaktadır. Parankim içerisinde rejenerasyon nodülleri oluşur, nodüller arasında fibröz septasyonlar meydana gelir. Parankim içerisinde izlenen bu değişiklikler parankimde ve vasküler yapılarda bozulmaya neden olur. İnflame parankim normal fonkisyonlarını daha az yapabileceğinden; karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) artışı, bilirubin değerlerinde yükselme gibi biyokimya değerlerinde artış izlenir. Pıhtılaşma faktörleri ve trombopoietin sentezinde azalma görülür. Hastada; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, sağ üst kadranda dolgunluk, açıklanamayan kilo kaybı gibi semptomlar görülür. Siroz gelişip dekompansasyon olan döneme girildiğinde; hastada sarılık, portal hipertansiyona ikincil asit, splenomegali gibi bulgular ortaya çıkar [51]. Son dönemde karaciğer parankimi işlevini yapamadığından kanda biriken amonyak sebebi ile hepatik ensefalopati gelişir [52].

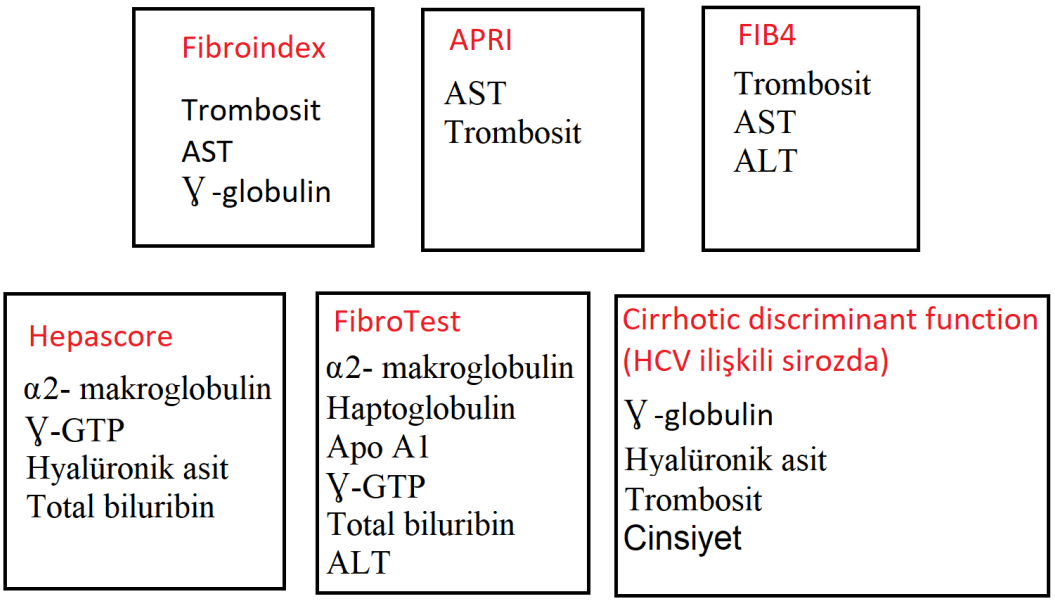
2.2.5. Sirotik Hastada Tarama ve Sirotik Hastanın Yönetimi

Kronik karaciğer hastalıklarının çoğunluğu klinik olarak dekompanse olana dek asemptomatik olarak seyretmektedir. Dekompanse durumda semptomlar ise asit, sepsis, varis kanaması, ensefalopati ve tıkanıklık olmaksızın sarılıktır [53]. Siroz

tanısında altın standart biyopsi olmakla birlikte invaziv olması ve örneklemde hata olabilmesi gibi sınırlılıkları mevcuttur. İdeal noninvaziv tanı yöntemi ise kan serum işaretçileri ile görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonudur [54]. Risk grupları ve fiziksel bulgular şekil 2.2'de, laboratuvar verilerinden hesaplanan ve çeşitli formüllere dayanan testler şekil 2.3'de özetlenmiştir.



Şekil 2.2. Sirozda risk faktörleri ve fiziksel bulgular [54]



Şekil 2.3. Siroz tanısında kullanılan ve laboratuvar bulgularına dayanan test yöntemleri [54]

Siroz etyolojisinde HBV yada HCV olan hastalarda viral yük bulunması durumunda antiviral tedavi önerilmektedir [54]. Örneğin HBV hastalarında lamuvudin tedavisi ile viral yükün azaltılması siroz gelişimini geciktirmektedir [55]. Ayrıca siroz gelişen hastalarda bu antiviral tedavi klinik iyileşme ile birlikte Child-Pugh ve Son Dönem Karaciğer Hastalığı için Model (MELD) skorlarını düşürmektedir [56]. Etyolojide aşırı alkol alımı olduğunda ise alkol alımının sonlandırılması prognozun iyileşmesinde önem taşımaktadır [57]. Günlük 50 gr ve üzeri devamlı alkol alımı ile birlikte ileri yaş kötü prognoz ile ilişkilidir [58]. Eğer siroz etyolojisinde otoimmün hepatitler mevcutsa bu durumda tedavide steroidler, primer bilier siroz mevcutsa ursodeoksikolik asit önerilmektedir [54]. Portal hipertansiyon nedeniyle gelişen gastrointestinal varis kanamalarında ise endoskopik olarak varis ligasyonu ve skleroterapi yapılmakta olup her iki yöntemde varislerin eradike edilme oranı benzerdir [59]. Varis kanamalarının medikal tedavisini ise beta blokörler ile nitratlar ve kombinasyonları portal basınıcı düşürerek sağlamaktadır [60].

Siroz hastalarının yönetiminde karşılaşılan bir diğer kompikasyon ise asit gelişimidir. Asit gelişmesi durumunda akşamları proteinden zengin beslenme, albümin infüzyonu ve diüretikler asit miktarının azaltılmasında önerilmektedir [61-63]. Asit engellenemediğinde ise yüksek hacimli parasentez ve bunun yanında albümin infüzyonu önerilmektedir [54]. Asit tedavisinde cerrahi olarak peritenovenöz şantlar ve transjugular intrahepatik portosistemik şant yapılmaktadır [64, 65].

Karaciğer yetmezliği sonucunda siroz hastalarında böbreklerde oluşan vazokontrüksiyon ve dolaşımdaki vazodilatasyon ile hepatorenal sendrom gelişmektedir. Bu durumda oluşan böbrek yetmezliği sonucu serum kreatin seviyesi hızlıca yükselmektedir [66]. Karaciğer yetmezliği sonucu oluşan bir diğer klinik durum hepatik ensefalopatidir [67]. Kolonik mukozadaki bakteriler ve mukozal enzimlerin proteinleri yıkması sonucu ortaya çıkan amonyağın portal dolaşıma ve karaciğer yetmezliği sonucu sistemik dolaşıma geçmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Hiperamonemi nörolojik fonksiyonlarda bozulma oluşturmaktadır [52].

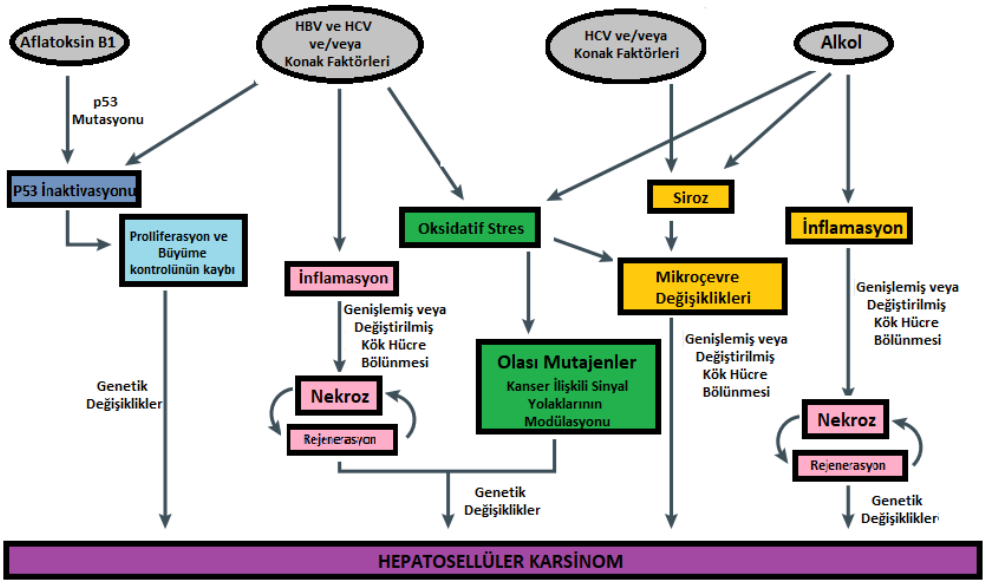
Venöz tümör trombüsü transplantasyon bekleyen sirotik hastalarda %5-26 oranında görülen bir komplikasyondur [68]. Hastaların yarıdan fazlasında, antikoagülanlar ile portal venöz dolaşım açıklığı sağlanabilmektedir [69].

Karaciğer transplantasyonu ileri dönemlerde sirotik hastalarda tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. MELD skoru yüksek olgularda transplantasyon sağ kalımı

ciddi oranda arttırırken, klinik durumu daha iyi olan hastalarda olası cerrahi komplikasyonları nedeniyle sağ kalımı azaltabildiği ortaya konmuştur [70, 71].

2.2.6. Hepatokarsinogenez

Hepatokarsinogenez; moleküler ve hücresel seviyelerde karmaşık çok basamaklı mekanizmalar sonucunda meydana gelmektedir. Kronik karaciğer inflamasyonu; rejenerasyon, tekrarlayan hücre hasarı, hücre ölümü döngüsüne sebep olarak hücre düzeyinde epigenetik ve genetik değişikliklere yol açarlar [72]. Hücrede meydana gelen bu genetik-epigenetik değişiklikler sonıucunda bir veya birkaç hücre otonomi kazanarak kontrolsüz büyüme ve karaciğer dışındaki uzak bölgelere metastaz yapabilme özelliği kazanırlar. HSK hücreleri moleküler düzeyde incelendiğinde; TP53, β-katenin, ErbB reseptör ailesi, MET, HGF, p16(INK4α) ve COX-2 gibi onkogen ve tümör süpresör genlerde disregülasyon olduğu görülmüştür. Şekil 2.4'te hepatokarsinogenez basamakları ve HSK oluşumu ayrıntılı şekilde gösterilmiştir [73, 74].



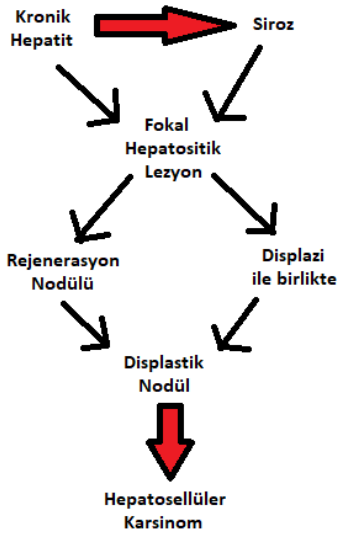
Şekil 2.4. Hepatokarsinogenez basamakları

Etyolojiden bağımsız olarak; karaciğerin kronik hasara ilk cevabı inflamasyondur. İnflamasyonu takiben rejenerasyon ve fibrozis meydana gelir. Fibrozis ve siroz gelişimi sırasında nodüller meydana gelmektedir. Bu nodüllerde

displazi olup olmamasına göre rejenerasyon nodülü ve displastik nodül olarak 2 şekilde karşımıza çıkarlar.

Rejenerasyon nodülleri sirotik nodüller olarakta bilinirler. Çevreleri fibrozisle çevrili genellikle 1-1,5 cm boyutunda yuvarlak normal parankim alanlarıdır [75].

Displastik nodüller ise parankimden ayrılabilen 1-1,5 cm boyutunda nodüllerdir. Displastik nodülleri rejenerasyon nodüllerinden ayıran histolojik özellikler; kalınlaşmış trabeküllerin ve yalancı glandların olmaması, çiftlenmemiş arterinin bulunması (arterin yanında portal ven ve safra kanalının bulunmaması) ve bazal parankime göre içerisinde daha fazla yağ, demir ve bakır içermesidir [76]. Displastik nodüllerde kendi içerisinde hücrelerinde atipi olup olmamasına göre düşük gradeli ve yüksek gradeli displastik nodül olarak 2'ye ayrılırlar. Yüksek gradeli displastik nodüllerde malignite potansiyeli daha fazladır. HSK gelişim basamakları şekil 2.5'te gösterilmektedir [75, 76].



Şekil 2.5. Hepatosellüler karsinom gelişim basamakları

Erken dönem HSK'da histolojik olarak; çok sayıda psödoglandüler oluşum görülmesi, çevre parankime göre hücre dansitesinin 2 katından fazla artması, trabeküler paternde kalınlaşma ve düzensizlik görülmesi, çok sayıda çiftlenmemiş arterinin olması ve lezyon içerisinde çok sayıda portal yolak oluşması izlenmektedir. Erken dönem HSK'yı yüksek gradeli displastik nodülden ayıran en önemli özellik stromal invazyon bulunmasıdır [75, 76].

İleri Dönem HSK; vasküler invazyon ve metastaz yapan lezyonlardır. 2 cm'den küçük lezyonlar genellikle internal septasyonlar ve fibröz kapsül içeren nodüler lezyonlar şeklinde görülürler. 2 cm'den büyük olan ileri HSK'ların histolojik olarak diferansiasyonu genellikle daha azdır ve daha agresif seyretme eğilimindedirler [77].

2.2.7. Hepatosellüler Karsinoma Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

USG; ucuz, kolay ulaşılabilir, radyasyon içermeyen, tekrarlanabilen bir yöntemdir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Topluluğu (AASLD) klavuzunda; kronik karaciğer hastalarına, 6 ayda bir USG veya USG ve AFP kombinasyonu ile tarama yapılması önerilmektedir [78]. USG'nin, HSK için sensitivitesi %51-87, spesifitesi %80-100'dür [79]. 3 cm'den küçük tümörler genellikle USG'de homojen hipoekoik görünürler. Kronik karaciğer parankiminde olabilecek dejeneratif ve displastik nodüllerle karışabilirler [75]. Büyük tümörler ise genellikle heterojen ve mikst ekojenite görüntülenirler ve ek olarak, hipoekoik hedef tahtası görünümü, tümör içerisinde farklı ekojeniteler sebebiyle oluşan mozaik patern, lateral gölgelenme ve fibröz kapsüle karşılık gelen periferal hipoekoik rim de ek olarak USG incelemede görebileceğimiz görüntüleme bulgularındandır [80]. Tümör içerinde yağ depozisyonuna ikincil hiperekojen görünüm izlenebilir ve hemanjiyoma benzer görünüm oluşabilir [75]. Yapılacak ek Doppler USG inceleme ile lezyon içerisinde pulsatil ve sürekli akım saptanması da HSK tanısı konmasında yardımcı bir bulgudur. Ayrıca doppler USG ile ek olarak portal ven ve hepatik venler incelenip; venöz tümör trombüsü ve portal hipertansiyon hakkında da detaylı bilgi elde edilebilir.

BT; USG'de HSK açısından şüpheli bir lezyon görülürse bifazik veya trifazik olarak yapılabilir. BT'nin HSK için sensivitesi %63-76, spesivitesi %87-98'dir [79]. MR incelemeye göre; hızlı olması, yaygın kullanım, yorumlamanın MR incelemeye göre daha az uzmanlık gerektirmesi gibi avantajları olmakla birlikte hastanın çekim sırasında radyasyona maruz kalması ve MR inceleme kadar yumuşak doku rezolüsyonunun olmaması dezavantajları arasındadır [81]. Lezyonun LI-RADS sınıflamasına göre kategorize edebilmesi ve tanı koyabilmek için mutlaka olması gereken fazlar; geç arteryel faz (40. saniye), portal venöz faz (60-80. saniye) ve geç faz (3-5. dakika) görüntülerdir. Mümkünse kontrast öncesi alınacak görüntülerde, tanıya yardımcı olmaktadır [81, 82]. Alınmış kontrastsız görüntüler mevcutsa; lezyon hipodens

olarak izlenir. Lezyonda arteryel faz kontrastlanmanın olması hepatokarsinogenez patofizyolojisinde artmış vaskülarite kaynaklı görülmektedir. Arteryel faz kontrast zenginleşmesi; HSK için karakteristik olmakla birlikte spesifik değildir [81]. Arteriyovenöz şantlar, küçük hemanjiyomlar, küçük fokal nodüler hiperplazi benzeri lezyonlar, benign perfüzyon değişiklikleri, atipik fokal veya konfluent fibrozis gibi benign durumlarda ve hipervasküler nöroendokrin tümör metastazlarında da arteryel faz kontrastlanma görülmektedir fakat bu lezyonlarda portal venöz fazda kontrast yıkanması görülmediğinden HSK'dan ayrılırlar [75, 81]. Portal venöz fazda kontrast yıkanması görülme mekanizması hala net olmamakla birlikte; ilerleyen zamanda lezyona göre parankimde fibrozis sebepli kontrast tutulumunun artması ile görece düşük yoğunlukta kontrastlanma görülmesi, lezyon içerisinde portal venöz kanlanma azalmış olduğundan, portal venöz kanlanmanın azalması sebepli kontrastlanamama gibi yolakların etkili olduğu düşünülmektedir. [81]. Geç fazlarda periferal kontrast tutulumu mevcutsa lezyonda kapsül varlığını destekleyen bir bulgudur. Lezyonda kapsül varsa kontrastsız görüntülerde hipodens rim şeklinde izlenebilir [75]. Portal fazda alınmış olan görüntülerde, varsa portal trombüs ve/veya tümör trombüsü saptanabilir. Lezyonda yağlı dejenerasyon olması durumunda cilt altı yağ doku ile benzer dansitede alanlar görülmesi şeklinde karşımıza çıkmaktadır [75, 81, 82].

MR görüntülemede; BT incelemesinde olduğu gibi izlenen lezyonun geç arteryel fazda kontrast tutması ve portal faz veya geç faz görüntülerde kontrast yıkanması göstermesi HSK için karakteristiktir. MR incelemenin HSK için sensivitesi %77-90, spesivitesi %84-97'dir [79]. MR incelemede dinamik kontrastlı incelemeler haricinde ek olarak; prekontrast yağ baskılı-baskısız T1 ağırlıklı görüntüler (AG) ve T2 AG, iç-dış faz T1 gradient eko, difüzyon AG ve difüzyondan hesaplanan Apparent Diffusion Coefficient (ADC) sekansları alınabilir. HSK lezyonu genellikle, T1 AG'de hipointens T2 AG'de hiperintens olarak izlenir. İç-dış faz görüntülerde eğer lezyonda yağ mevcutsa (iyi diferansiasyon gösteriyorsa) baskılanma görülebilir. Lezyon içerisinde artmış sellülarite nedeniyle difüzyon AG'de su protonlarının difüzyonunda kısıtlanma görülmesi beklenir. Dinamik incelemede hepatosit spesifik kontrast madde kullanılmışsa (Gadobenat dimeglumin (Multihance®) ve Gadoksetat disodyum (Primovist®)) hepatobiliyer kontrast madde atılımın gerçekleştiği geç dönemde alınan görüntülerde (20.-40. dakika); lezyon normal hepatosit içermediği için bu fazda hipointens olarak izlenecektir [75, 79, 81].

Biyopsi; 20 yıldan uzun süredir noninvaziv görüntüleme yöntemleri, HSK tanısında merkezi rol oynamaktadır. Kronik karaciğer hastalığı bulunanlarda HSK tanısı konulması için rutinde biyopsi gerekmemektedir. Biyopsinin, trakt boyunca tümör ekilimi ve kanama gibi riskleri mevcuttur [83]. LI-RADS sınıflaması yapılan lezyonlarda LI-RADS 4 ve LI-RADS M lezyon varlığında lezyonu karakterize edebilmek için biyopsi önerilmektedir.

2.2.8. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)

LI-RADS; ACR tarafından geliştirilen; sirotik hastalarda görüntüleme, tanı ve tedavi planlanmasının standardize edilmesi amacıyla oluşturulmuştur [84]. LI-RADS ilk versiyonu ACR tarafında 2011 yılında yaklaşık 3 yıllık çalışma sonucunda ortaya çıkarılmış olup, çeşitli çalışma grupları (AASLD, Birleşik Organ Paylaşım Ağı, Avrupa Birliği Karaciğer Çalışma grubu, Diğer uluslararası gruplar) tarafından yapılan geri bildirimler, deneyimler ile 2013, 2014, 2017 ve 2018 yıllarında revizyon yapılmıştır [84].

LI-RADS; sirotik karaciğerde izlenen lezyonları 5 kategoriye ayırmaktadır. LI-RADS 1; kesinlikle benign olan kist, hemanjiyom gibi lezyonları tariflerken, LI-RADS-5; kesinlikle HSK ile uyumlu lezyonlar için kullanılır. Tariflenen bu 5 kategori dışında; karaciğerde izlenen lezyonun, HSK için spesifik görüntüleme bulguları göstermemesi ve olasılıkla yada kesinlikle başka malignite lehine değerlendirilmişse lezyon için LI-RADS-M, HSK için tipik görüntüleme bulguları mevcut olup ven içerisinde trombüs mevcut ise LI-RADS-TIV (LI-RADS Tumor in Vein) ve karaciğerde tariflenen lezyon görüntülerinin, lezyon ana özelliklerini değerlendirilebilecek düzeyde olmadığı durumlarda LI-RADS-NC (Non categorizable) şeklinde ek 3 sınıflandırma daha yapılmakta olup tablo 2.2'de ayrıntılı şekilde gösterilmektedir [84].

Tablo 2.2. LI-RADS sınıflandırması klinik sonuçları ve HSK Olasılıkları

• LR-1: Kesinlikle benign (%0)
• LR-2: Olasılıkla benign (%13)
• LR-3: Orta düzeyde malignite olasılığı (%38)
• LR-4: Olasılıkla HSK (%74)
• LR-5: Kesinlikle HSK (%94)
• LR-TIV: Ven içinde Tümör
• LR-M: HSK dışında malign lezyon (%36)
• LR-NC: Kategorize edilemez (Görüntü kalitesinin yetersiz veya görüntülerin eksik olması sebepli)

LI-RADS sınıflandırması yapılabilmesi için; BT ve MR cihazlarında bulunması gereken özellikler ve çekim protokollerindan tablo 2.3'de ayrıntılı bahsedilmiştir [84].

Tablo 2.3. LI-RADS BT ve MR olması gereken Özellikler ve Görüntüler

BT	Önerilen Ekipman	Multidedektör ≥8 sıralı dedektörlü
	Gerekli Olan Görüntüler	• Arteryel faz (önerilen geç arteryel fazda alınan görüntüler • Portal venöz faz • Geç faz (Enjeksiyon sonrası 2-5 dk. Arası alınan görüntü)
	Önerilen Görüntüler	• Prekontrast(Hasta lokal-bölgesel tedavi almışsa) • Multiplanar reformat görüntüler
MR	Önerilen Ekipman	• 1.5Tesla veya 3Tesla • Faz dizilimli gövde koili
	Gerekli Olan Görüntüler	• Kontrastsız in-faz, out-faz T1 AG • T2 AG (yağ baskılı görüntüler eklenebilir) • Kontrastlı multifaz ≤5 mm kalınlıkta T1 AG • Prekontrast T1 AG • Arteriyel faz (Özellikle önerilen geç arteryel faz) • Portal venöz faz • Çekim ekstrasellüler kontrast madde (Gadobenat dimeglumin) ile yapılmışsa enjeksiyondan 2-5 dk sonra alınan geç faz görüntüler • Çekim gadoksetat disodyum ile yapılmışsa enjeksiyondan 2-5 dk sonra alınan transizyonel faz ve 20. dk da alınan hepatobiliyer faz
	Önerilen Görüntüler	• Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler • Çıkarma görüntüler • Multiplanar görüntüler

LI-RADS skorlaması yapılırken bakılan major parametreler; mevcut olan lezyonda arteryel fazda olan kontrastlanma, periferal olmayan kontrast yıkanması, lezyonda kapsül bulunması ve büyüme hızıdır. Büyüme hızının pozitif kabul edilme kriteri; 6 ay veya daha kısa sürede kitlenin boyutunda %50'den fazla artış olmasıdır. İzlenen lezyonda; arteriyel fazda kontrast zenginleşmesi olup olmamasına göre iki ana kategori oluşturulur. Bu kategorilerde kendi içerisinde, lezyon boyutuna göre ayrı kategorilere ayrılır. LI-RADS sınıflaması ayrıntılı değerlendirilme parametreleri ve skorlaması tablo 2.4'te ayrıntılı gösterilmiştir [84].

Tablo 2.4. LI-RADS Skorlaması

Arteryel Fazda Periferal Olmayan Kontrast Zenginleşmesi		YOK		VAR		
Lezyon boyutu (mm)		<20	≥20	<10	10-19	≥20
Diğer Önemli Özellikler	HİÇ	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
• Periferal Olmayan Washout • Kapsüler Boyanma • Büyüme Hızı	1	LR-3	LR-4	LR-4	**LR-4/5***	LR-5
	≥2	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

* Bu kategorideki lezyonlar şu durumlar dışında LR-4 kabul edilirler:

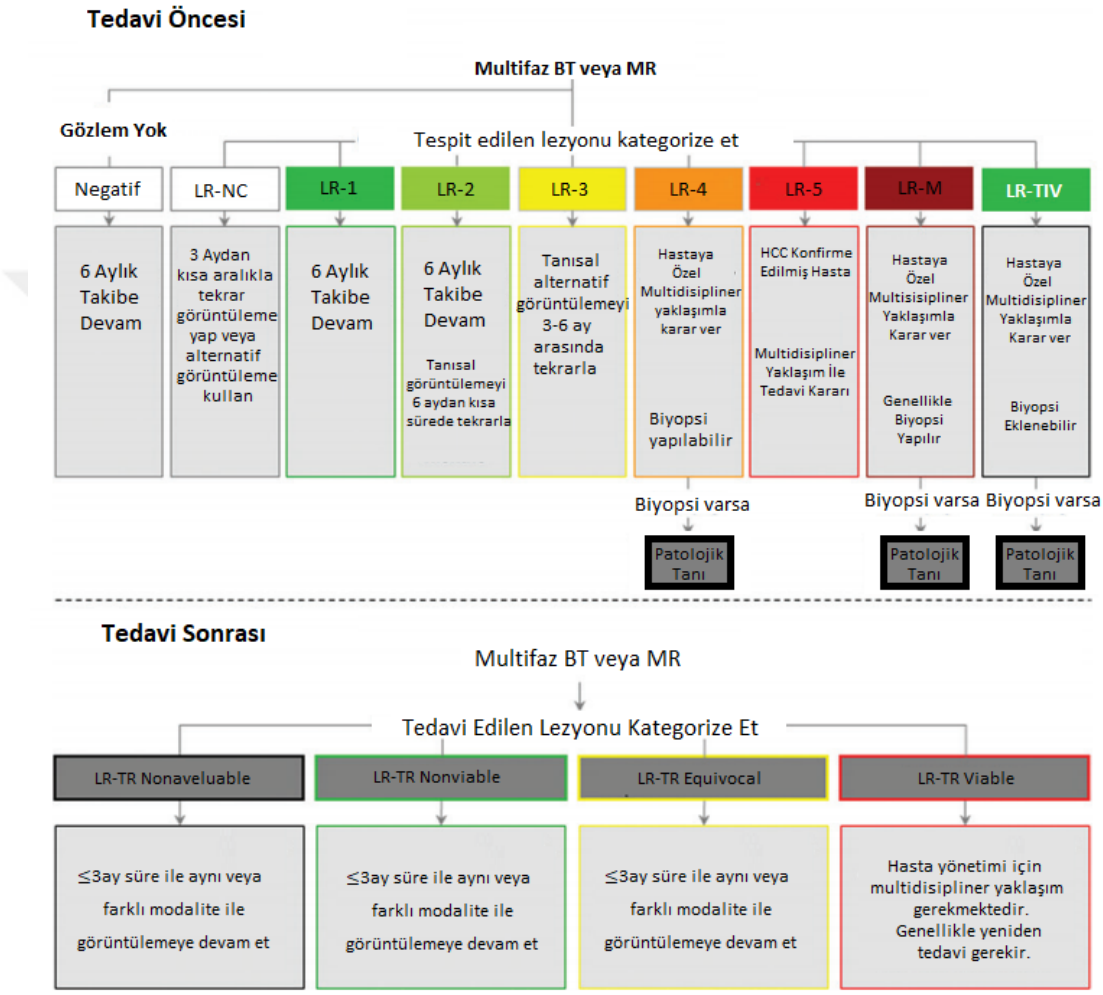
- 6 aydan daha kısa bir süreden %50'den fazla boyut artışı olması
- USG incelemede görünür bir lezyon olması ve washout göstermesi

Karaciğerde izlenen lezyonun; arteriyel faz görüntülerde kontrastlanması, portal ve geç faz görüntülerde wash-out göstermesi, radyolojik olarak lezyona HSK tanısı konması için yeterlidir ve biyopsi yapılmasına gerek yoktur [85]. Ancak LI-RADS skorlaması yapılmasına rağmen bazı hastalarda, tariflenen lezyondan biyopsi yapılıp HSK tanısının histopatolojik olarak da doğrulanması gerekmektedir. Bu hastalar tablo 2.5'te ayrıntılı belirtilmiştir [84].

Tablo 2.5. Biyopsi gereken hasta grupları

İlk Biyopsi	Lezyon malignite için şüpheli ancak LI-RADS 5 değilse (LI-RADS 4 veya LI-RADS-M)
	Lezyon LI-RADS-5 kriterlerini karşılıyor ancak; • Hasta HSK gelişimi için yüksek riskli grupta değilse • Ca 19-9 veya Karsinoembriyojenik Antijen (CEA) gibi karaciğere metastaz yapabilen diğer malignite markerleri yüksekse • Klinik kararı değiştirecek HSK metastazının teyit edilmesi • Histolojik derecelendirme ve moleküler karakterizasyon isteniyorsa • Klinik araştırma gerekiyorsa
Biyopsi Tekrarı	İlk biyopsisinin diyagnostik olmaması
	İlk biyopsi sonucu ile görüntüleme, biyomarkerler ve diğer faktörler açısından uyumsuzluk olması

Karaciğerde izlenen lezyonun LI-RADS ile sınıflandıktan sonra; lezyon için neye karar verileceği, ve tedavi verilmiş hastalarda takipte hangi basamakların izleneceği ile ilgili öneriler LI-RADS 2018 güncel versiyonda önerilmiş olup şekil 2.6'te ayrıntılı ele alınmıştır [84].



Şekil 2.6. LI-RADS sınıflandırması sonrası takip yaklaşımı

2.2.9. Hepatosellüler Karsinoma Evrelenmesi ve Tedavi Yöntemleri

Child-Pugh sınıflaması; sirotik hastada hastalık şiddetini ve prognozunu belirlemek için yaygın kullanılan sınıflamalardan birisidir. Sınıflandımanın kökeni 1973 yılına dayanmaktadır [86]. Child-Pugh sınıflamasında; laboratuvar bazlı olarak serum albümini, serum bilirubin seviyeleri ve (uluslararası düzeltme oranı) INR kullanılır. Kullanılan klinik parametreler ise; hastada asit olup olmadığı varsa derecesi

ve hepatik ensefalopati olup olmadığı, varsa derecesidir. Child- Pugh sınıflamasının detaylı anlatımı ve klinik karşılıkları tablo 2.6' te ayrıntılı anlatılmıştır.

Tablo 2.6. Child-Pugh Sınıflaması

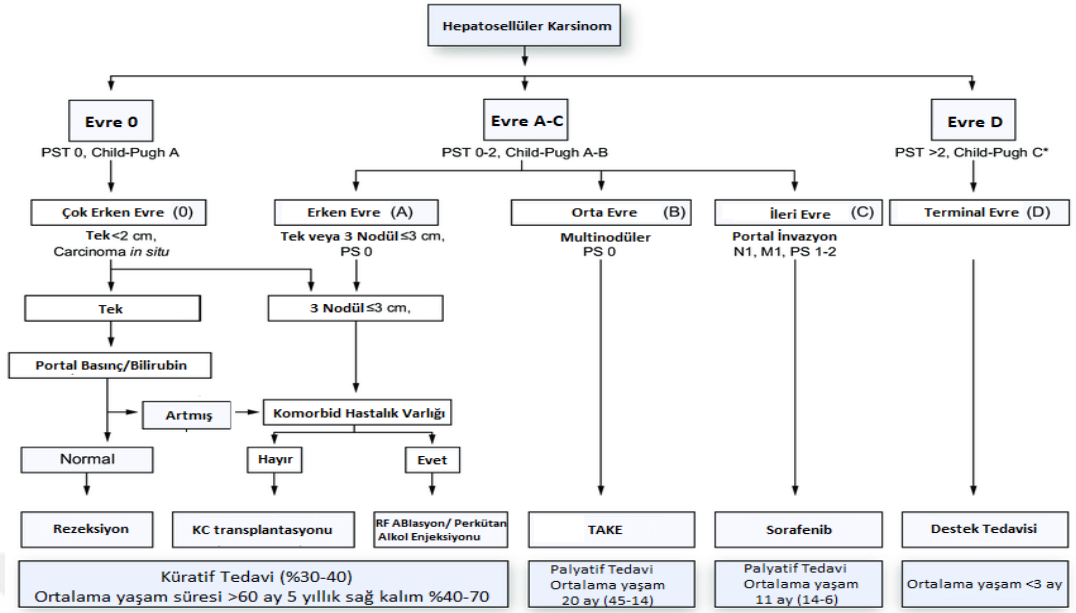
	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Total bilirubin (mg/dL)	<2	2--3	>3
Albümin (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Hepatik Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Child Pugh A (5-6 Puan)	İyi kompanse hastalık		
Child Pugh B (7-9 Puan)	Ciddi fonksiyonel bozukluk		
Child Pugh C (10-15 Puan)	Dekompanse Siroz		

HSK'da hastanın tedavisinde prognozu belirleyecek klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları tablo 2.7'te ayrıntılı belirtilmiştir [87].

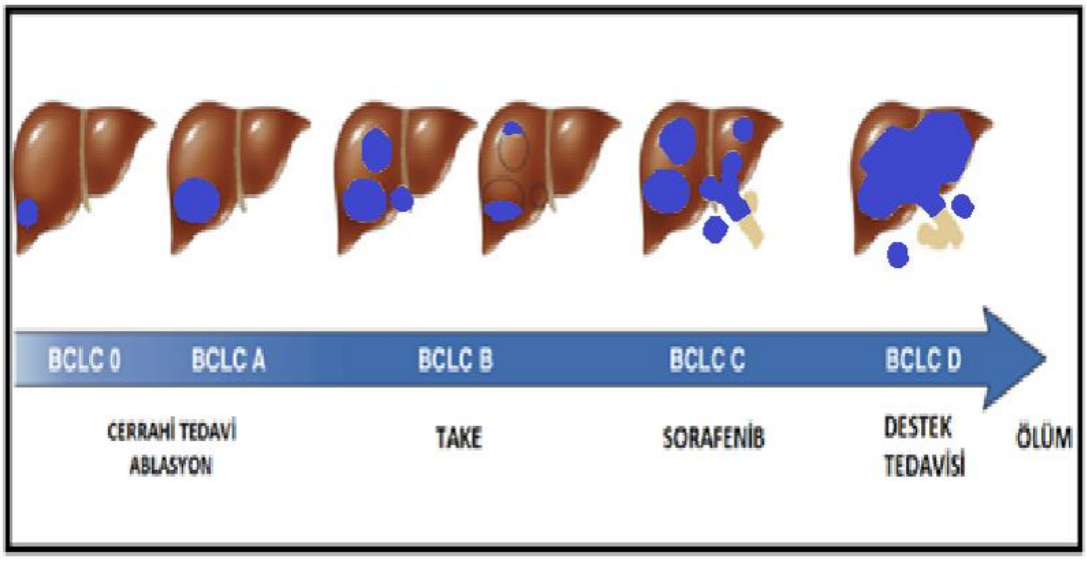
Tablo 2.7. HSK'da ana prognostik faktörler

HSK'da ana prognostik faktörler
1.Tümörün durumu
• Lezyon sayısı ve boyutu • Mikrovasküler invazyon varlığı/yokluğu • Ekstrahepatik yayılım varlığı/yokluğu
2.Karaciğer fonksiyonları
• Child Pugh sınıflaması • Serum bilirubin düzeyleri • Serum albumin düzeyleri • Portal hipertansiyon varlığı/yokluğu
3.Fizik muayene
• Semptom varlığı • ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group skoru

HSK tedavisinde seçilecek yöntem; büyük ölçüde tümörün evresi ile ilişkilidir. Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) ve Hong Kong Karaciğer Kanseri (HKLC) gibi birçok evreleme sistemi HSK için optimal tedavi rejimini seçmek için kullanılan evreleme sistemleridir. En sık kullanılan evreleme sistemi BCLC'dir [31]. BCLC Evreleme sisteminde kullanılan parametreler ve tedavi seçenekleri Şekil 2.7'de ayrıntılı gösterilmektedir.



Şekil 2.7. BCLC sınıflaması ve tedavi yöntemleri



Şekil 2.8. Lezyon boyutu ve karakterine göre tedavi yaklaşımları

Şekil 2.8'de izlendiği üzere lezyon boyutları küçükken tedavi planı lezyonu tamamen ortadan kaldırmaya yönelik iken lezyon boyutu büyüdükçe veya sayısı- yaygınlığı arttıkça verilen tedaviler daha parsiyel veya palyatif olmaktadır.

BCLC evre 0 ve evre A olan lezyonlarda; tercih edilecek tedavi yöntemi, lezyonun cerrahi rezeksiyonu veya bulunabilirse canlı veya kadavradan karaciğer transplantasyonudur. Erken evre tümörü bulunan, KCFT'sinde bozukluk olmayan ve

portal hipertansiyon gelişmemiş hastalarda transplantasyon ilk tedavi seçeneğidir. Bu tip lezyonlu hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %60-80 arasındadır [88].

BCLC evre B olan; büyük (>3 cm) veya multinodüler (>3 adet) HSK'sı bulunan hastalarda karaciğer fonksiyonlarında bozulma veya kanserle ilişkili semptomu yoksa, tümörün vasküler invazyon yapmamışsa ve ekstrahepatik yayılımı yoksa seçilecek ilk tedavi yöntemi transarteryel kemoembolizasyon (TAKE)'dur. TAKE işleminin amacı; lezyonda kemoterapötik ajan ve embolizan ajan etkisi ile sitotoksisite ve iskemi oluşturmaktır [89]. 2004 yılından beri yapılan 2 TAKE tekniği mevcuttur. İlki konvansiyonel TAKE (cTAKE) olup bu işlemde kemoterapötik ajan lipiodol ile birleştirilmiş olup embolizan ajan ile birlikte lezyon içerisine uygulanır. Diğer teknik ise ilaç salınımı yapan boncuklu TAKE (DEB-TAKE)'dir. Bunda kullanılan boncuklar, kemoterapötik ajanın yavaş salınımını ve lezyon içerisinde birikimini sağlar.

BCLC evre C hastalarda; ekstrahepatik ve/veya intravasküler invazyon mevcut olup ileri dönem hastalardır. Bu hastalarda etkili sistemik kemoterapötik ajan olmayıp sistemik kemoterapötik kullanımı sağkalımı olumsuz etkilemektedir [90]. Sorafenib; hem RAF/MEK/ERK yolaklarını hemde tirozin kinaz reseptörlerini hedef alarak, tümör büyümesi ve anjiyogenezi inhibe eder [91]. Sorafenib ve TAKE kombinasyonu ve sorafenib ve radyoterapi (RT) kombinasyonları da BCLC evre C hastalarda multidisipliner yaklaşımla seçili hastalarda yapılabilmektedir.

Lokal etkili tedaviler içerisinde TAKE dışında; radyofrekans ablasyon (RFA), alkol ablasyon ve kriyoablasyon gibi başka ablasyon yöntemleri de bulunmaktadır. RFA ve TAKE'nin alkol ablasyon ve kriyoablasyona göre daha efektif olduğu ve sağ kalım üzerinde daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda bulunmuştur [92].

Sonuç olarak; kronik karaciğer hastalığı bulunan kişilerin yakın takibi, gelişebilecek olan HSK'nın erken tanısına olanak sağlamaktadır. Erken evre HSK'ların tedavisinde cerrahi rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu yapılabilmekte olup yapılan bu işlemler; ileri evre HSK'lara göre hasta sağkalım süresinde belirgin fark yaratmaktadır [37].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E-25403353-050.99-161603 sayılı, 2021-51 nolu kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Araştırmanın retrospektif karakterde olması nedeniyle etik kurul tarafından hastalardan aydınlatılmış onam alınmasına gerek görülmemiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında, Ocak 2015 tarihinden Şubat 2021 tarihine kadar olan zaman aralığında Radyoloji Ana Bilim Dalı bünyesinde bulunan 1.5 Tesla (T) ve 3 T MRG cihazlarında (cihaz detayları aşağıda çekim protokolü kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir) yapılan tüm Dinamik Kontrastlı Karaciğer MR görüntüleri, görüntüleme arşivinden retrospektif olarak taranarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Anabilim Dalında takipli olan veya yeni tanılı kronik karaciğer hastalığı bulunan ve yapılan MRG incelemesinde radyolojik olarak HSK ile uyumlu lezyonu mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların, Hastane İşletim Sistemi aracılığı ile yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, laboratuvar verileri, tariflenen lezyondan eğer yapılmış ise histopatolojik sonucu ve lezyona yönelik hangi tedavinin verildiğine yönelik bilgileri elde edilmiştir.

Tarama sonucunda yukarıda tanımlanan kriterlere uygun 130 HSK ile uyumlu lezyonu var olan hasta bulundu. Mevcut olan 130 hastanın 6 tanesinin sistemde çalışılmış AFP değeri bulunmadığı için çalışma dışı bırakıldı. 1 hastanın yapılan biyopsi sonucu kolanjiyosellüler-hepatosellüler mikst tip geldiği için hasta çalışmaya dahil edilmedi. 1 hasta splenektomili olması nedeniyle dalak ADC değeri ölçülememiş olup çalışma dışı bırakıldı. 4 hastanın mevcut çekimlerinde ADC görüntülerine ulaşılamamış olup bu nedenle hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 8 hastanın ADC değerleri mevcut görüntüler yeterli kalitede olmaması ve küçük (1 cm'den küçük) lezyon boyutları nedeniyle optimal ölçülemediğinden bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. 108 hasta kriterleri karşılamış olup çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. MRG Protokolü

Tüm görüntüler 3 T MRG (MR750W, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) cihazında 48 kanallı vücut koili kullanılarak ve 1.5 T MRG (Magnetom Avanto, Siemens Healthineers, Germany) cihazında 16 kanallı vücut koili kullanılarak elde olundu. Dinamik Karaciğer MRG çekim protokolü; hem 3 T hem de 1.5 T MRG cihazında aksiyel ve koronal planda yağ baskısız T2 ağırlıklı görüntüleme (AG), aksiyal yağ baskılamalı T2 AG, aksiyal in-out faz görüntüleme, yağ baskılı T1 AG, difüzyon AG ve bundan elde edilmiş görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritalarını içeriyordu. Postkontrast dinamik inceleme için hem 3 hem de 1.5 T MRG cihazında 0-30-60-120-180-300 . saniyede görüntüler elde olundu.

Kontrast madde olarak hepatobiliyer yolla vücuttan atılımı olan gadoksetat disodyum (Primovist® 0.25mmol/ml, 10ml) 2 mL/sn hızla intravenöz yolla uygulandı. Primovist kullanılamayan hastalarda (ilacın temin edilememesi, renal fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerle) ise gadobenat dimegluminin (Multihance® 0.529mmol/ml, 5ml) kullanılarak 2 mL/sn hızda intravenöz uygulanması ile çalışılmıştı. Gadoksetat disodyum için 20.dakikada alınan geç faz yağ baskılı T1 AG'ler gadobenat dimeglumin kullanılan çekimlerde 90. Dakikada alınmıştır.

Görüntüleme parametreleri tablo 3.1 ve 3.2'de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. 1,5 T MRG için çekim protokolü

1.5 Tesla	**Koronal T2**	**Aksiyel T2**	**Aksiyel T2 FS**	**Aksiyel T1 (in-out faz)**	**Aksiyel T1 FS (DKİ)**	**DAG**	**ADC mm2 /s**
Sekans	HASTE	HASTE	TSE	VIBE	VIBE	EPI	EPI
TR (ms)	58887.5	82530	5110	7.69	5.6	8531	8531
TE (ms)	76	76	108	2.38	2.38	83	83
Kesit Kalınlığı (mm)	4.5	4.5	4.5	3	3	4	4
Kesit Arası Boşluk (mm)	1	1	1	1	1	1	1
FOV (cm)	42	42	42	40	42	42	
NEX	2	2	2	1	1	3	
Matriks	320x80	320x90	320x70	256x70	256x70	191x100	
B değeri (sn/mm 2)						0-400-800	

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler, ADC: Apparent Diffusion Coefficient, TSE: Turbo Spin Eko, FS: FatSat (yağ baskılama), FOV: Field of View, NEX: Number of Exitations, TE: Echo Time, TR:Repetition Time, DKİ: Dinamik Kontrastlı İnceleme

Tablo 3.2. 3 T MRG için çekim protokolü

3 Tesla	**Koronal T2**	**Aksiyel T2**	**Aksiyel T2 FS**	**Aksiyel T1 (in-out faz)**	**Aksiyel T1 FS (DKİ)**	**DAG**	**ADC mm2/s**
Sekans	FSE	FSE	Propeller	FSE	LAVA	EPI	
TR (ms)	622.8	604.8	8000	4.6	4.6	25000	25000
TE (ms)	111.8	112.8	86.7	1.1	1.7	64.1	64.1
Kesit Kalınlığı (mm)	4	4	4	3.6	3.8	4	4
Kesit Arası Boşluk (mm)	0.5	0.5	0.5	2	0	1	1
FOV (cm)	40	40	38	40	42	42	
NEX	1	1	2	2	1	b500=6 b1000=12	
Matriks	320x224	320x224	320	288x224	320x256	96x128	
b değeri (sn/mm2)						0-500-1000	

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler, FSE: Fast Spin Echo, ADC: Apparent Diffusion Coefficient, TSE: Turbo Spin Echo, FS: FatSat (yağ baskılama),

FOV: Field of View, NEX: Number of Exitations, TE: Echo Time, TR:Repetition Time, DKİ: Dinamik Kontrastlı İnceleme

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Yapılan incelemeler sonucunda radyolojik olarak HSK tanısı alan 108 hasta olduğu görüldü. Elde edilen 108 hastanın MR görüntüleri; 4 yıllık ve 10 yıllık radyoloji deneyimi olan ve hastanın klinik ve laboratuar bilgilerini bilmeyen gözlemciler tarafından değerlendirildi. Değerlendirme ve ölçümler iş istasyonunda 'xp4600 Hewlett Packard' iş istasyonunda 'GE AW Volume Share 5' yazılımında '3D SynchroView ' uygulamasından faydalanılarak yapıldı.

Radyolojik olarak HSK ile uyumlu lezyon boyutu; lezyonun çevre parankimden sınırlarının en iyi ayırt edilebildiği aksiyal planda alınmış sekanstan (tüm hastalarda yağ baskılı T2 AG) en uzun tek aks ölçümü yapılarak elde olundu. Lezyon sayısı 1 ise tek lezyon, 1'den fazla ise multiple ve karaciğer parankimine infiltre görünümde izlenmiş ise infiltratif olarak kabul edildi. Lezyona eşlik eden patolojik lenf nodu olup olmadığı da yağ baskılı axial T2 AG'den elde olundu. Kısa aksı 1 cm üzerinde olan lenf nodları patolojik lenf nodu olarak kabul edildi. Eşlik eden tümör trombüsü varlığına; tüm sekansların birlikte değerlendirilmesi ile karar verildi. Lezyonun difüzyon kısıtlılığı gösterip göstermediği; 3 T MR cihazında alınan B1000 ve 1.5 T MR cihazında alınan B800 değerlerine bakılarak değerlendirildi. Karaciğerde bulunan lezyon ADC'si; ADC haritasında lezyondan alınabilecek en büyük alandan yapılan 3 ölçüm sonucunda minimum ölçülen değer alınarak elde olundu. Lezyonun arteryel kontrastlanmasının olup olmadığının değerlendirilmesi 10. ve 30. saniyede alınan yağ baskılı T1 AG'ye bakılarak karar verildi. Lezyonun washout (kontrast yıkanması) olup olmadığının değerlendirilmesi 60. saniye ve sonrasında (120, 180, 300) alınan yağ baskılı T1 AG'ye bakılarak yapıldı. Lezyonda kapsül varlığına ise dinamik T1 yağ baskılı sekansların geç fazlarına (60. saniye ve sonrası) göre karar verildi.

Karaciğerde izlenen lezyonun; erken arteriyel faz görüntülerde kontrastlanması, portal ve geç faz görüntülerde wash-out göstermesi, radyolojik olarak lezyona HSK tanısı konması için yeterli kabul edildi [78, 93]. Lezyonlar; LI-RADS klasifikasyonuna göre LR-3, LR-4, LR-5 ve LR-TIV şeklinde gruplandırıldı. Radyolojik olarak tipik bulguları olmayan lezyonların (tüm LR-3, bazı LR-4 ve LR-5 lezyonlar) ise histopatolojik tanıları mevcuttu.

3.4. Serum AFP, Seroloji Parametreleri ve Serum Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Biyopsi olsun veya olmasın radyolojik görüntüleme bulgularıyla HSK tanısı konulan hastaların, radyolojik olarak HSK şüphesi olan ve biyopsi tanısı olan hastaların; Hastane İşletim Sistemi aracılığı ile; serum Alfa-Feto Protein (AFP) değerleri, seroloji parametreleri (Hepatit B Yüzey Antijeni (HBS Ag), Anti HBS, Anti HBC, Anti HCV), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), Total bilirubin, protrombin zamanı (PZ) ve albümin değerleri retrospektif olarak tarandı. Serum AFP değeri için; 20 IU/ml değeri sınır kabul edilmiş olup bu değerin altında izlenen değerler için AFP negatif-düşük kabul edildi [94-96]. Serum albumini için normal sınır 3.5-5 g/dl aralığı normal sınırlar olup; 3.5 g/dl değerinin altı hipoalbuminemi olarak kabul edildi. Serum ALP değeri için 0-130 U/L, AST için 0-40 U/L, ALT için 0-33 U/L, GGT için 0-61 U/L, total bilirubin için 0-1.1 mg/dl, PT için 0-13,6 sn normal sınırlar olarak kabul edildi. Seroloji parametreleri için (HBS Ag, Anti HBS, Anti HBC, Anti HCV); pozitif veya negatif şeklinde değerlendirme yapıldı.

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Görüntüleme bulguları ile HSK tanısı konulan hastaların; Hastane işletim sistemi üzerinden bakılan dosya bilgilerinden; lezyondan biyopsi yapılmamış hastalar biyopsi yok şeklinde değerlendirildi. Sistemde biyopsi raporu mevcut olan hastalarda ise; alınan biyopsi tarihi ile tanı konulma zamanına bakılmış olup çekim tarihine yakın biyopsi mevcut ise biyopsi var şeklinde değerlendirildi. HSK şüphesi olan hastaların tamamının biyopsisi vardı. Sistemde mevcut olan biyopsi raporunda belirtilmiş ise lezyon diferansiasyonu; iyi-orta ve az diferansiye HSK şeklinde gruplandırıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya HBYS'de laboratuar değerleri bulunan, görüntüleme bulguları ve/veya histopatoloji sonucu ile HSK tanısı konulmuş olan 108 hasta dahil edildi.

Sürekli veriler Ortalama ± Standart Sapma (minimum-maksimum); kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir.

Sayısal verilerin normal dağılımının değerlendirilmesinde Shapiro-Wilks testi kullanılmıştır. Hastaların yaşı, lezyon boyutu ile ADC değer oranı haricinde diğer MRG ve laboratuvar verilerin normal dağılıma uymadığı görülmüştür. Normal dağılm göstermeyen verilerin gruplar arası ortalama ve korelasyon değerlendirilmesinde

nonparametrik testlerden sırasıyla bağımsız gruplar Mann Whitney U testi ve Spearman Rank Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır. Kategorik verilerin kıyaslandığı 2x2 ve 2x3 çapraz tablolarda dağılım farklılıklarının değerlendirilmesi Ki-kare testi ile yapılmıştır. AFP değerinin tümör trombüsünü tahmin etmede optimum kesim değeri için ROC eğrisi ile Youden indeksi hesaplandı. Kesim değeri için eğri altında kalan alan, sensivite ve spesifite değerleri bulundu.

İstatistiksel analizde SPSS 20.0 (IBM Corporation, New York, Amerika Birleşik Devletleri) istatistiksel yazılımı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0.05$ değeri eşik değer olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler ve Klinik Bulgular

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında, Ocak 2015 ile Şubat 2021 tarihileri arasında Radyoloji Ana Bilim Dalı bünyesinde bulunan 1.5 T ve 3 T MRG cihazlarında yapılan tüm Dinamik Kontrastlı Karaciğer MR görüntülemesi yapılan ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Anabilim Dalında takipli olan veya yeni tanılı kronik karaciğer hastalığı bulunan, MRG incelemesinde radyolojik olarak HSK ya da HSK şüphesi olan 130 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 6 tanesinde sistemde çalışılmış AFP değeri bulunmadığı için çalışma dışı bırakıldı. 1 hastanın yapılan biyopsi sonucu kolanjiyosellüler-hepatosellüler mikst tip geldiği için hasta çalışmaya dahil edilmedi. 1 hasta splenektomili olması nedeniyle dalak ADC değeri ölçülememiş olup çalışma dışı bırakıldı. 4 hastanın mevcut çekimlerinde ADC görüntülerine ulaşılamamış olup bu nedenle hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 10 hastanın ADC değerleri mevcut görüntüler yeterli kalitede olmaması ve lezyon boyutları nedeniyle ölçülememiş olup bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 108 hasta dahil edilme kriterlerini karşılamış olup çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil olan 108 hastanın yaş ortalaması 65,23±8,89 (39-83) yıl hesaplandı. Hastaların 87 (%80,6)'u erkek, 21 (%19,4)'i kadındı. Çalışmaya dahil olan olguların tamamında kronik karaciğer hastalığı mevcuttu.

Hastaların 71 (%65,7)'ü medikal tedavi, 12 (%11,1)'si TAKE ve medikal tedavi, 12 (%11,1)'si RF ablasyonu ve medikal tedavi, 10 (%9,3)'u onkolojik cerrahi ve medikal tedavi, 2(%1,9)'si karaciğer transplantasyonu ve 1 (%0,9)'i TAKE, RF ablasyonu ve medikal tedavi kombinasyonları ile tedavi ve izlemleri yapılmaktaydı.

Hastaların 44 (%40,7)'ünde biyopsi sonucuna ulaşılamadı. Bunun dışında kalan 64 (%59,3) hastanın; 6 (%5,6)'sında az diferansiye HSK, 1 (%0,9)'inde az-orta diferansiye HSK, 30 (%27,8)'unda orta diferansiye, 2 (%1,9)'sinde orta-iyi diferansiye HSK, 19 (%17,6)'unda iyi diferansiye HSK, 6 (%5,6)'sında ise diferansiyasyonu belirtilmemiş HSK histopatolojik tanıları bulunmaktadır.

4.2. Laboratuvar Bulguları

Hastaların görüntüleme sırasındaki kan serum albümin, ALP, ALT, AST, GGT, total bilirubin, AFP ve protrombin zamanı (PZ) ölçüm değerleri tablo 4.1'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların laboratuvar verileri

	N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Albümin	108	3,54	0,7	1,8	4,9
ALP	107	180,42	142,74	55	1049
ALT	107	61,96	94,78	8	660
AST	107	83,04	101,34	11	642
GGT	103	150,81	175,19	12	991
Total bilurubin	107	2,44	4,49	0,12	31,31
AFP	108	3865,46	11612	1,04	50000
PZ	108	14,86	6	1	66

Hastaların; HBS Ag, Anti HBS, Anti HBC ve Anti HCV seroloji bulguları tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Hepatit seroloji parametreleri

	N	VAR	YOK
HBS Ag	106 (%98,1)	54*(%50,9)	52 (%49,1)
Anti HBS	104 (%96,3)	26 (%25,0)	78 (%75,0)
Anti HBC	81 (%75,0)	55 (%67,9)	26 (%32,1)
Anti HCV	105 (%97,2)	20 (%19,1)	85 (%80,9)
*5(%0,9) hastada eşlik eden Anti HBE mevcuttur.			

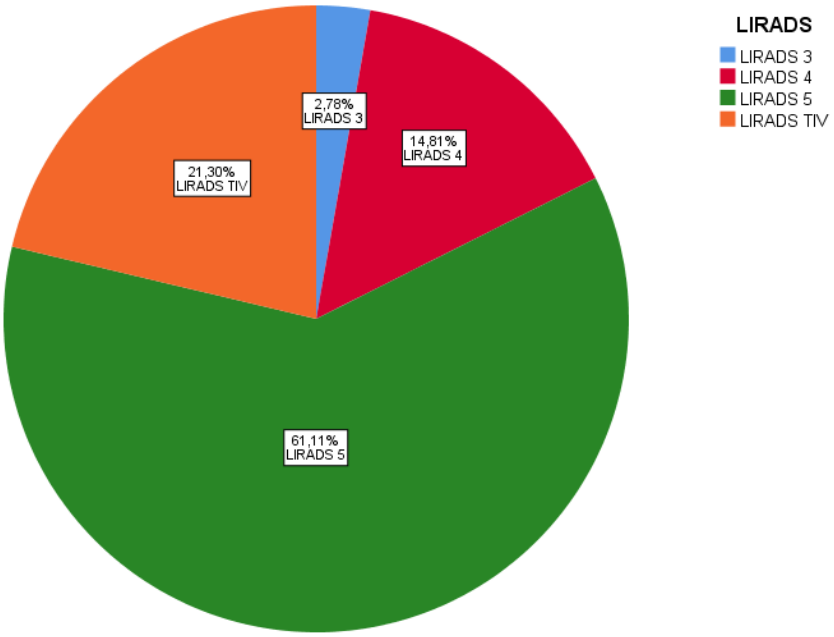
AFP değeri için; ≥20 IU/ml değeri kestirim noktası kabul edildiğinde; hastaların 51 (%47,2)'inde AFP negatif, 57 (%52,8)'ında pozitif olarak bulundu.

4.3. MRG Bulguları

Hastaların 88 (%81,5)'inde görüntüleme 3 T MRG cihazı ile yapılmış iken, 20 (%18,5)'sinde 1,5 T MRG cihazı ile yapılmıştır. MRG incelemelerde hastaların 54 (%50)'ünde tek sayıda, 38 (%35,2)'inde çok sayıda ve 16 (%14,8)'sında infiltratif görünümde lezyonlar mevcuttu. Toplamda 2 hastaya ait 2 adet lezyon (%1,9) difüzyon

kısıtlılığı göstermemekteydi. Bunun dışında kalan 106 (%98,1) hastaya ait lezyonlar difüzyon kısıtlılığı göstermekteydi. Hastaların 85 (%78,7)'inde tümörün oluşturduğu venöz trombüse rastlanmazken, 23 (%21,3) hastada venöz tümör trombüsüne rastlandı. Hastaların 96 (%88,9)'sında periportal alanda patolojik lenf nodu yoktu, 12 (%11,1) hastada patolojik periportal lenf nodu mevcuttu. Lezyonlardan en büyüğü indeks lezyon olarak kabul edildi. İndeks lezyonun aksiyal planda en uzun çapı dikkate alındığında tüm hastalar için lezyon ortalama çapı 50,43±33,76 (8-147) mm hesaplandı. İndeks lezyonların ortalama ADC değeri 0,988±0,202 (0,273-1,590), lezyon/dalak ADC oranı 1,16±0,29 (0,43-2,01) olarak hesaplandı.

İndeks lezyonların 69 (%63,9)'unda lezyonda kapsül mevcut iken 39 (%36,1)'unda lezyon kapsülü izlenmedi. Hastalarında 92 (%85,2)'sinde lezyon arteriyel kontrastlanması mevcut iken, 16 (%14,8)'sında lezyon arteriyel kontrastlanması saptanmamıştır. Lezyonların 99 (%91,7)'u wash-out gösterirken, 9 (%8,3)'unda wash-out izlenmemektedir. Bu veriler ile yapılan LI-RADS sınıflamasına göre lezyonlar hastaların 3 (%2,8)'ünde LI-RADS 3 kategoride, 16 (%14,8)'sınds LI-RADS 4 kategoride, 66 (%61,1)'sında LI-RADS 5 kategoride ve 23 (%21,3)'ünde LI-RADS TIV kategoride lezyon mevcuttu (şekil 4.1.)



Şekil 4.1. Lezyonların LI-RADS kategorilerine dağılımı

4.4. İstatatiksel Değerlendirme

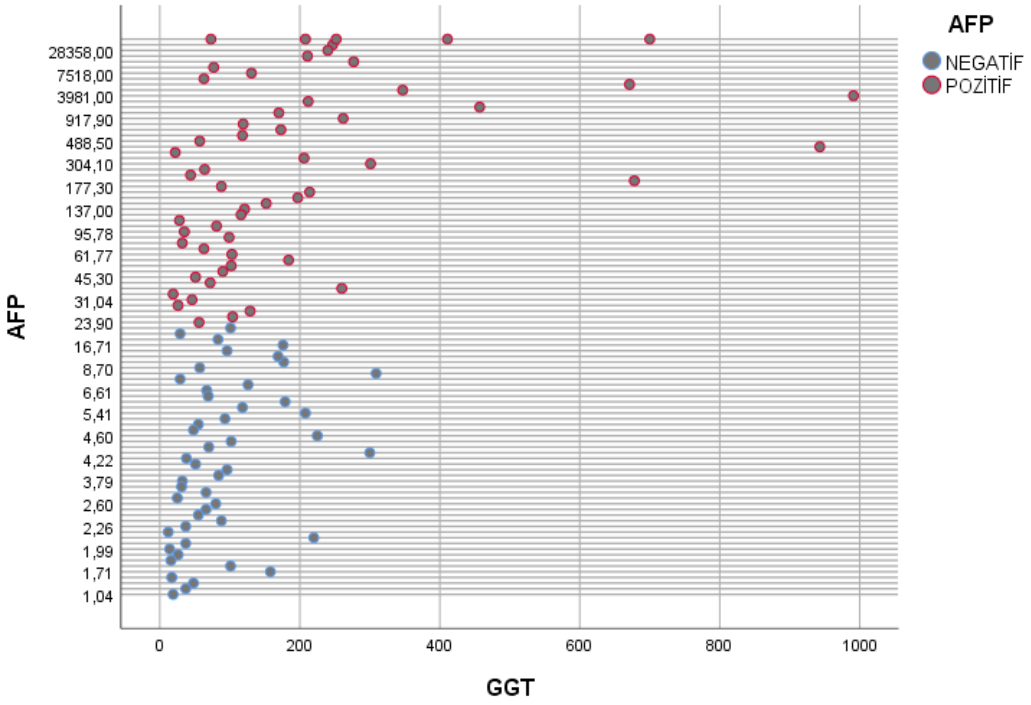
HBS Ag pozitif hastaların yaş ortalaması 63,17±8,52 (43-80) yıl, negatif olan hastaların yaş ortalaması 67,13±8,89 (39-83) yıl olup istatistiki anlamlı olarak pozitif hastaların yaş ortalaması daha düşüktür (P=0,021). Anti HCV pozitif olguların yaş ortalaması 69,85±6,44 (56-82) yıl, negatif olan hastaların yaş ortalaması 63,99±9,10 (39-83) yıl olup istatistiki anlamlı olarak pozitif hastaların yaş ortalaması daha yüksektir (P=0,008).

AFP değeri için; ≥20 IU/ml değeri kestirim noktası kabul edildiğinde kan serum AFP değeri pozitif olan olguların lezyon boyut ortalaması 62,99±34,57 (8,5-145) mm, negatif olanların 36,41±26,8 (8-147) mm olup istatistiki anlamlı olarak AFP değeri yüksek olguların lezyon boyut ortalaması daha fazladır (P<0,001). AFP değerine göre belirtilen eşik değeri ile pozitif ve negatif gruplar arasında hastaların yaş ortalamalarında istatiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; 64,05±8,76 ve 66,55±8,94, P=0,146). AFP pozitif grup ile negatif grup arasında HSK lezyonu ADC değeri ile lezyon/dalak ADC oran ortalamaları için istatistiki anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; 0,96±0,21 ve 1,01±0,18, P=0,157; 1,13±0,31 ve 1,19±0,26, P=0,319). Laboratuvar bulgularından kan serum albümin miktarı, ALP, ALT, GGT, PZ ve total biluribin değerlerinin AFP miktarına göre oluşturulan gruplara göre dağılımı tablo 4.3'de özetlemektedir.

Tablo 4.3. Laboratuvar verilerinin AFP pozitif ve negatif gruplar arasında kıyaslanması.

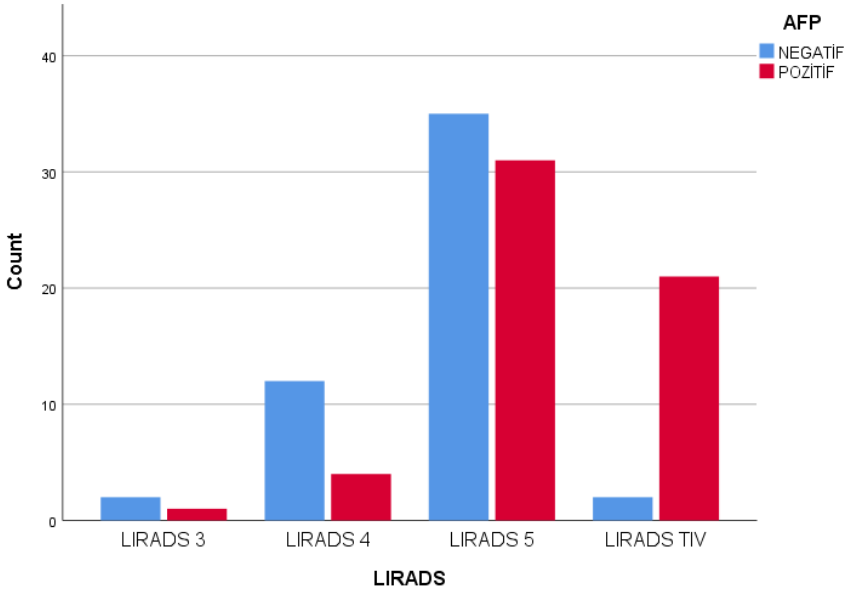
		Mean rank	P değeri
Albumin	AFP negatif	61,01	**P=0,041**
	AFP pozitif	48,68	
ALP	AFP negatif	46,14	**P=0,012**
	AFP pozitif	61,16	
ALT	AFP negatif	41,18	**P<0,001**
	AFP pozitif	65,68	
AST	AFP negatif	41,52	**P<0,001**
	AFP pozitif	65,37	
GGT	AFP negatif	40,91	**P<0,001**
	AFP pozitif	61,68	
PZ	AFP negatif	50,9	P=0,254
	AFP pozitif	57,72	
Total biluribin	AFP negatif	42,77	**P<0,001**
	AFP pozitif	64,22	
*Gruplar arası kıyaslama Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.			

AFP değerinin hastadaki lezyon/en büyük lezyon boyutu ile arasındaki korelasyon değerlendirilmesinde orta kuvvette pozitif korelasyon mevcuttur (R=0,529, P<0,001). Bunun dışında AFP değeri ile lezyon ADC değerinin ve lezyon/dalak ADC oranının arasında istatiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla; R= -0,183, P=0,058 ve R=-0,122, P=0,214). AFP değeri laboratuvar bulgularından serum albümin ile zayıf negatif korelasyon (R=-0,292; P=0,002), ALP ve PZ ile zayıf pozitif korelasyon (sırasıyla; R=0,350; P<0,001 ve R=0,214; P<0,026), ALT, serum total bilirubin ve GGT ile orta düzeyli pozitif korelasyon (sırasıyla; R=0,403; P<0,001, R=0,419; P<0,001 ve R=0,533; P<0,001) göstermekteydi. Laboratuvar verileri içerisinde AFP değeri ile en yüksek korelasyonu GGT değeri göstermekte olup dağılımı şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Kan serum AFP ve GGT değerlerinin dağılımları

AFP değeri pozitif ve negatif hastaların lezyonlarının LI-RADS kategorilerine göre dağılımı şekil 4.3'de gösterilmiş olup AFP yüksekliğinin LI-RADS grupları arasında dağılımında istatiksel anlamlı fark bulunmakta olup bu durum portal vende tümör invazyonu gösteren LI-RADS-TIV grubunda AFP değeri belirgin pozitiflik göstermesi ile ilişkilidir (χ^2=20,00; P<0,001).



Şekil 4.3. AFP değeri düşük ve yüksek hastaların LI-RADS kategorilerine dağılımı

Biyopsi sonucuna sahip olan lezyonlar diferansiyasyona göre derecelendirildiğinde; orta ve altı diferansiasyon derecesine sahip olan lezyonların boyut ortalaması 61,27±42,55 (8-147) mm ve iyi diferansiye HSK lezyonlarının boyut ortalamaları 42,33±24,98 (18-115) mm olup istatistiki anlamlı olarak iyi diferansiye HSK lezyonları daha küçüktür (P=0,037). Bunun dışında iyi diferansiye grup ile orta ve altı diferansiasyon gösteren gruplar arasında AFP değeri ve lezyon ADC değer ortalamaları arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; 1396±6178, 4994±12982; P=0,160 ve 0,96±0,26, 0,99±0,19; P=0,639). AFP değerine göre lezyonların sayısının değerlendirilmesi tablo 4.4'de gösterilmiş olup tek sayıda lezyonu olan hastalarda AFP değeri negatif, multiple sayıda ve infiltratif lezyona sahip hastalarda pozitif olma eğilimi göstermektedir (χ^2=16,08, P<0,001).

Tablo 4.4. Lezyon sayısına göre AFP pozitifliğinin dağılımı

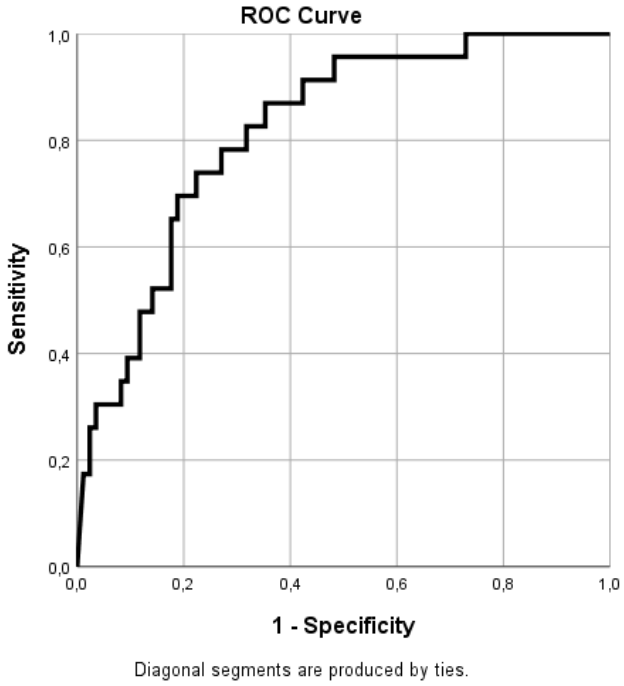
		AFP		
		NEGATİF	POZİTİF	Toplam
Lezyon sayısı	Tek	35 (%32,4)	19 (%17,6)	54 (%50,0)
	Multiple	14 (%13,0)	24 (%22,2)	38 (%35,2)
	İnfiltratif	2 (%1,9)	14 (%13,0)	16 (%14,8)
	Toplam	51 (%47,2)	57 (%52,8)	108 (%100)

AFP pozitifliğine göre patolojik lenf nodu varlığı ve venöz tümör trombüsü varlığının dağılımı tablo 4.5'de gösterilmekte olup AFP değeri pozitif olgularda tümör trombüsü sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır (χ^2=17,40 P<0,001). AFP pozitifliğine göre gruplandığında patolojik lenf nodu varlığı sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (χ^2=2,67 P=0,102).

Tablo 4.5. AFP pozitifliğine göre patolojik lenf nodu varlığı ve venöz tümör tümör trombüsü varlığının dağılımı

		AFP			
		NEGATİF	POZİTİF	Toplam	χ^2 test sonucu
Patolojik lenf nodu varlığı	VAR	3 (%2,8)	9 (%8,3)	12 (%11,1)	χ^2=2,67 P=0,102
	YOK	48 (%44,4)	48 (%44,4)	96 (%88,9)	
Tümör trombüsü varlığı	VAR	2 (%1,9)	21 (%19,4)	23 (%21,3)	**χ^2=17,40 P<0,001**
	YOK	49 (%45,4)	36 (%33,3)	85 (%78,7)	

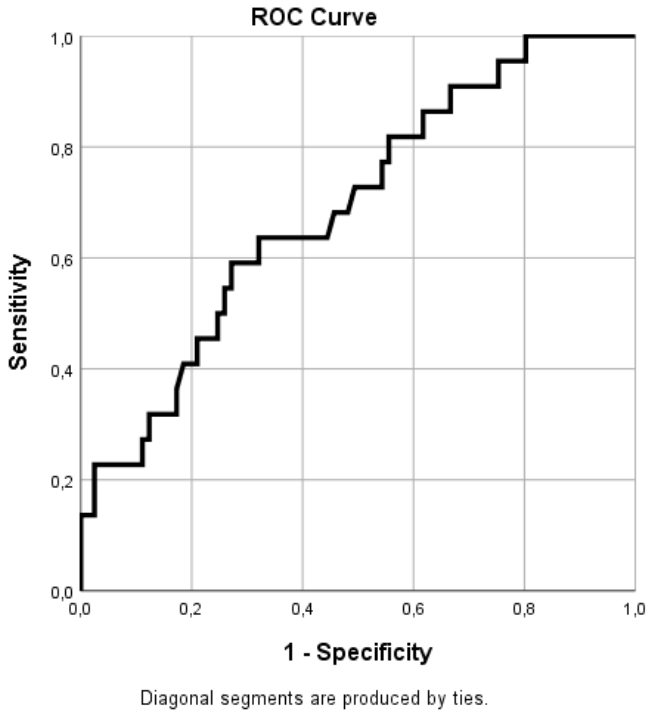
AFP değeri için kesim noktası 42 kabul edildiğinde tümör trombüsü varlığını ortaya koymadaki tanısal performasında eğri altında kalan alan 0,818 hesaplanmakta olup bu kesim değeri ile sensivite %87, spesifite %65 hesaplanmaktadır (şekil 4.4).



Şekil 4.4. AFP değerinin tümör trombüsünü saptamadaki ROC eğrisi

GGT değeri için kesim noktası 71 kabul edildiğinde tümör trombüsü varlığını ortaya koymadaki tanısal performasında eğri altında kalan alan 0,690 hesaplanmakta olup bu kesim değeri ile sensivite %82, spesifite %44 hesaplanmaktadır (şekil 4.5).

AFP için 20 ve GGT için 61 kesim noktaları ile yapılan değerlendirmede tümör trombüsünü saptamada sadece AFP değeri için sensivite %91, spesifite %57, sadece GGT değeri için sensivite %86, spesifite %35, her ikisinin de pozitif olduğu durumda sensivite %77, spesifite %67; herhangi birinin pozitif olduğu durumda sensivite %100, spesifite %26 hesaplandı.



Şekil 4.5. GGT değerinin tümör trombüsünü saptamadaki ROC eğrisi

Lezyonda kapsül varlığı ile vasküler tümör invazyonu gruplarının karşılaştırılması tablo 4.6'de gösterilmiş olup gruplar arasında istatiksel anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=0,22; P=0,881).

Tablo 4.6. Lezyon kapsül varlığı ile vasküler tümör invazyonunun karşılaştırılması

		Vasküler tümör invazyonu		
		VAR	YOK	Toplam
Lezyon kapsülü	VAR	15 (%13,9)	54 (%50)	69 (%63,9)
	YOK	8 (%7,4)	31 (%28,7)	39 (%36,1)
	Toplam	23 (%21,3)	85 (%78,7)	108 (%100)

χ^2=0,22; P=0,881

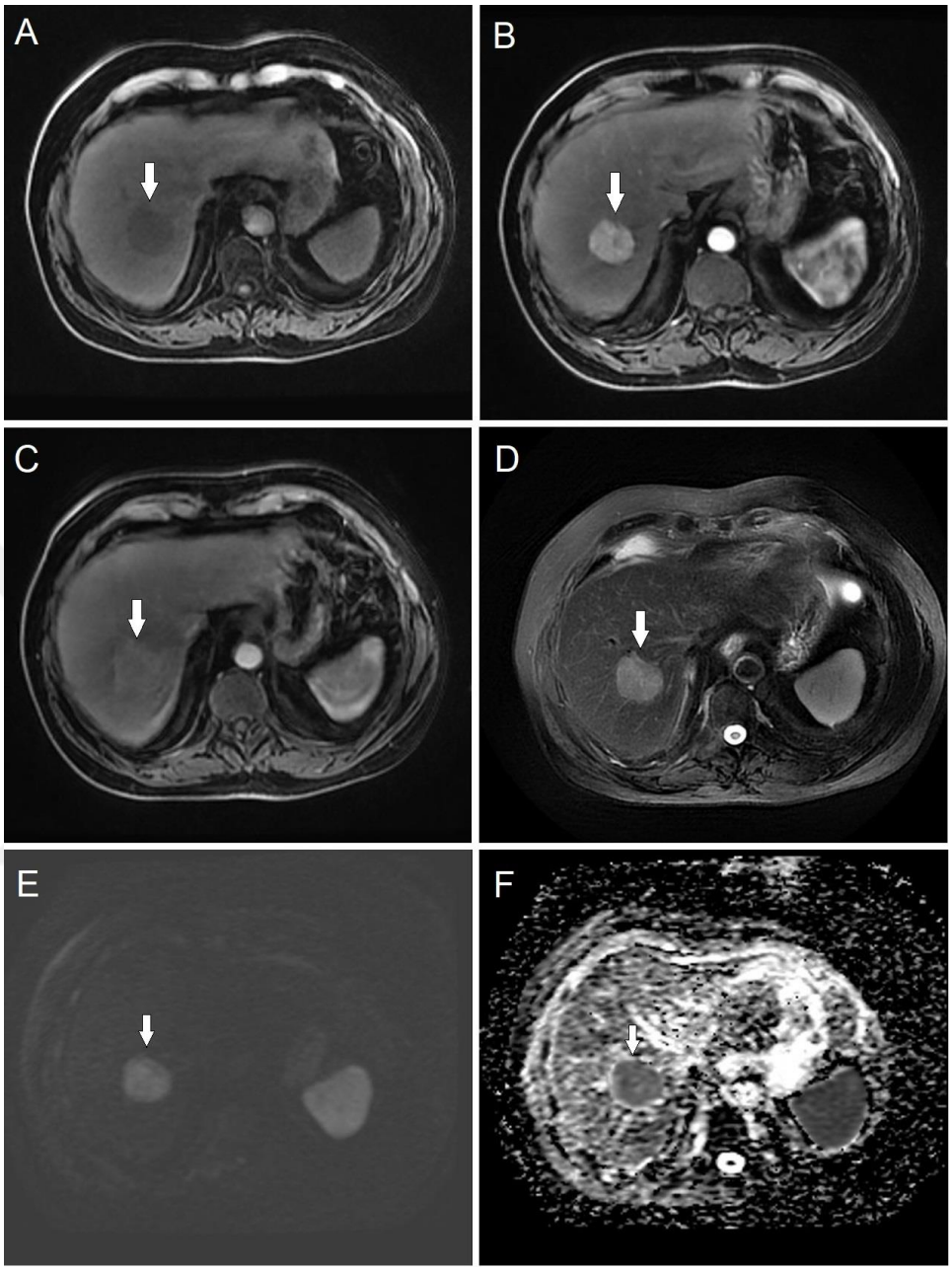
HBS Ag pozitif ve Anti HCV pozitif olan hastalar AFP pozitifliğine göre tablo 4.7'de gruplandırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (χ^2=0,199; P=0,655).

Tablo 4.7. Hbs Ag ve Anti HCV pozitifliğine göre AFP pozitifliğinin karşılaştırılması

	AFP pozitifliği		
	VAR	YOK	Toplam
HBS Ag	27 (%38)	25 (%35,2)	52 (%73,2)
Anti HCV	11 (%15,5)	8 (%11,3)	19 (%26,8)
Toplam	38 (%53,5)	33 (%46,5)	71 (%100)

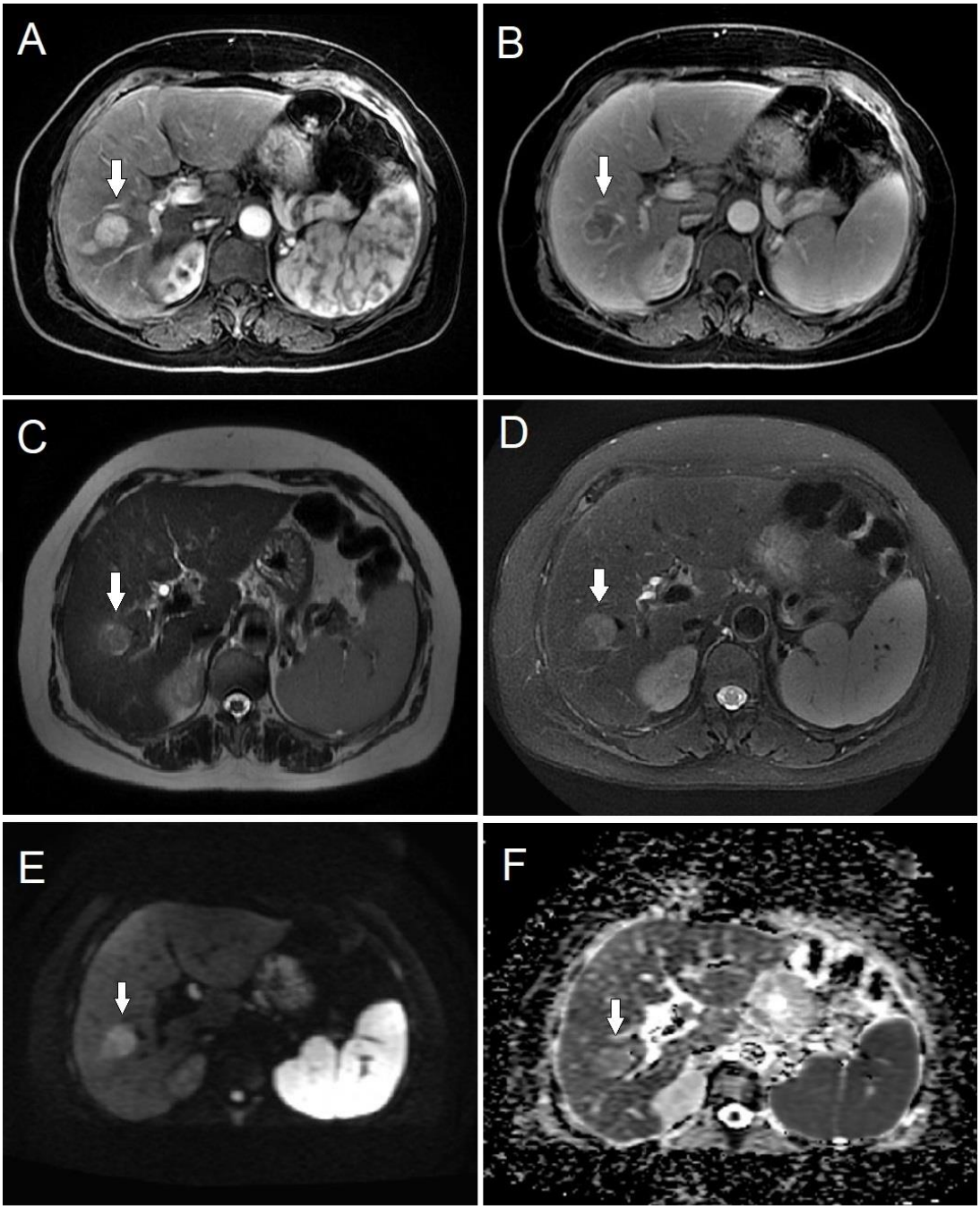
χ^2=0,199; P=0,655

4.5. Olgu Örnekleri



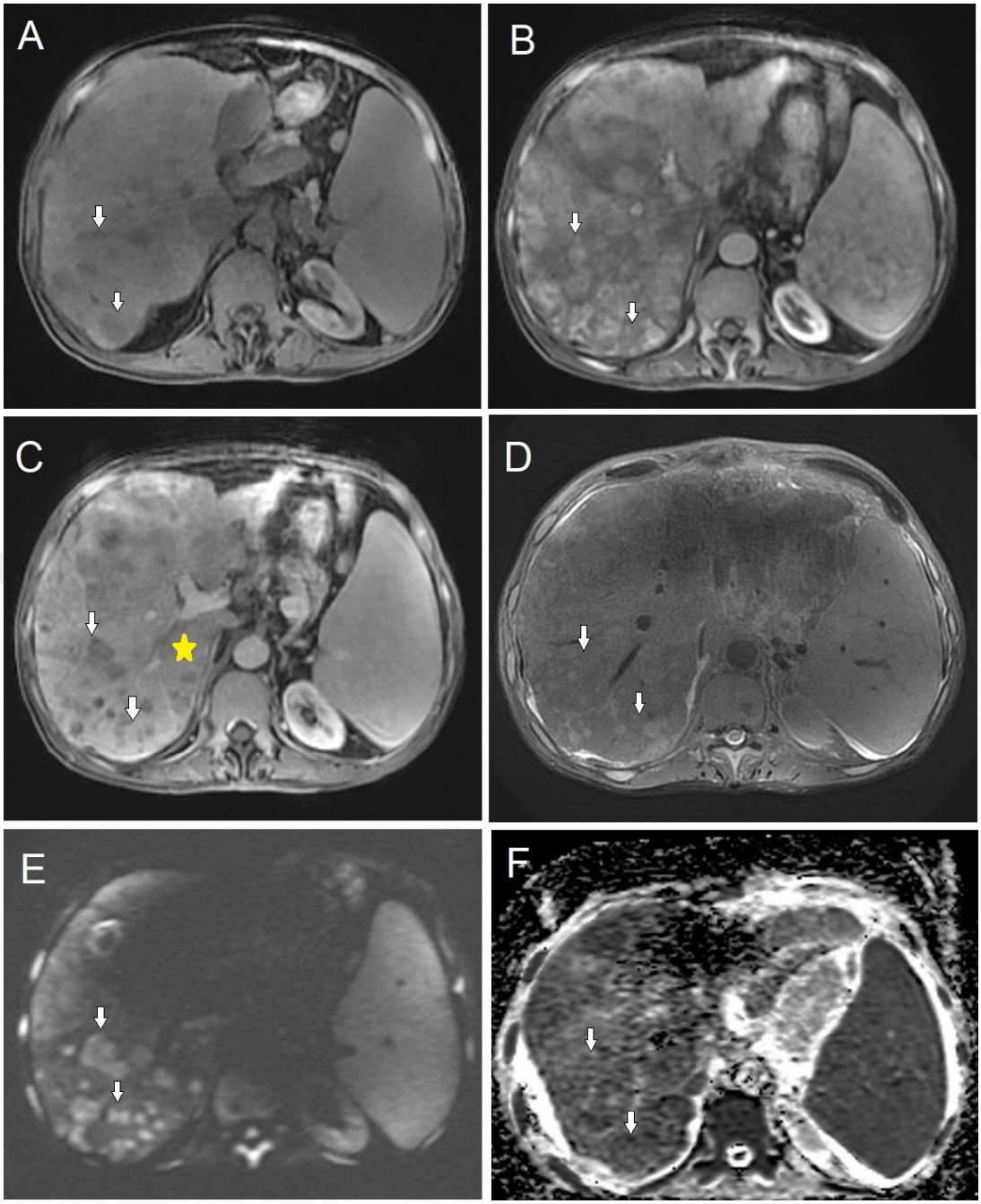
Olgu 1. 65 yaş, Erkek, AFP değeri 2,02 IU/L, 3 T MRG cihazında görüntülenen, LI-RADS 5 kategoride, iyi diferansiye HCC lezyonu

Karaciğer sağ lobda A. Kontrast madde enjeksiyonu öncesi T1 FS AG'de hipointens, B. Arteriyel fazda belirgin kontrastlanan, C. Geç fazlarda wash-out gösteren, D. T2 AG FS görüntülerde hiperintens, E. ve F. Görüntülerde difüzyon kısıtılılığı gösteren tek HCC lezyonu (beyaz oklar)



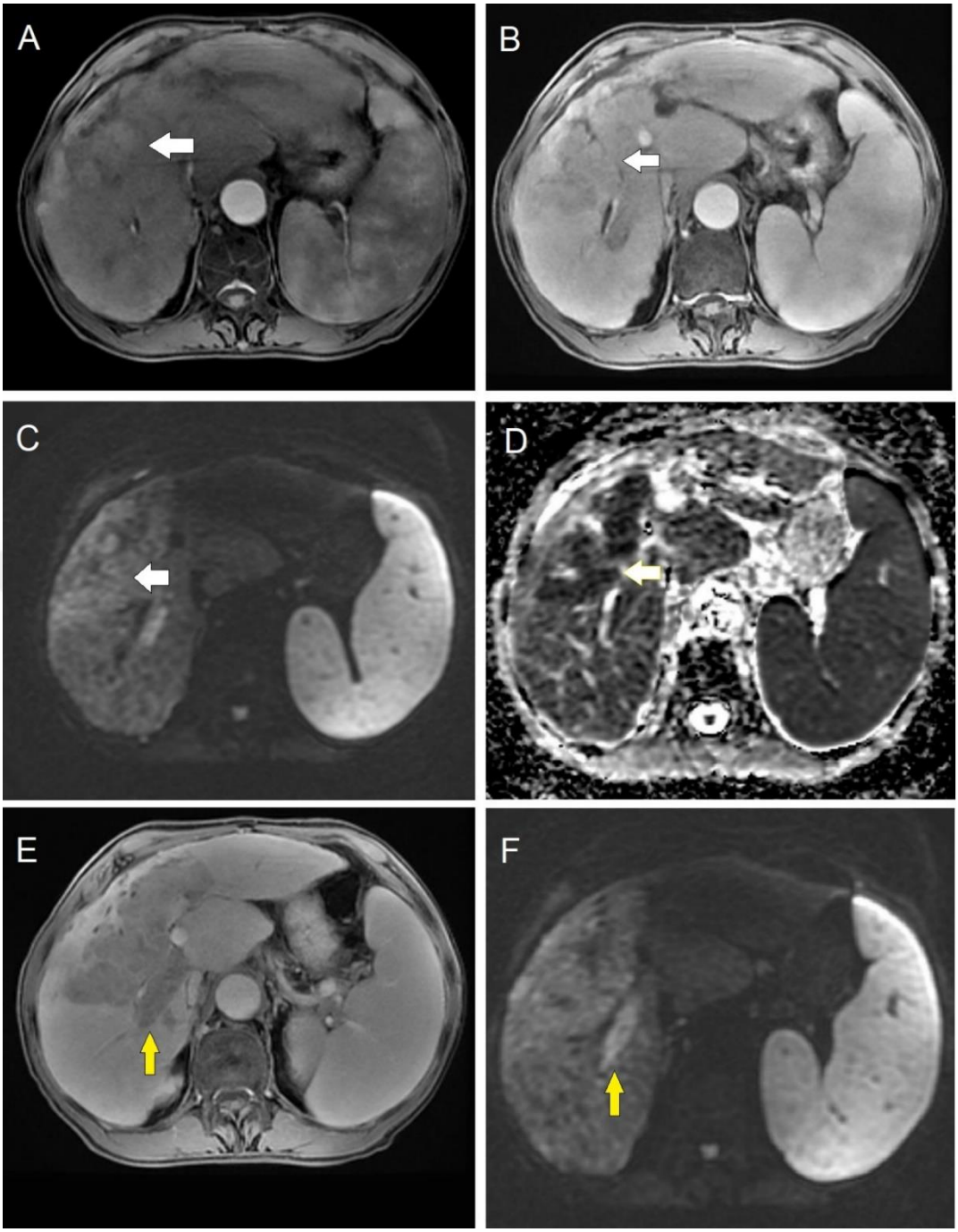
Olgu 2. 65 yaş, Kadın**,** AFP değeri 18,97 IU/L, 3 T MRG cihazında görüntülenen, LI-RADS 5 kategoride, orta diferansiye HCC lezyonu

Karaciğer sağ lobda A. Arteriyel faz kontrastlı T1 FS AG'de belirgin kontrastlanan, B. Geç fazda wash-out gösteren ve kapsül kontrastlanması izlenen C. T2 AG görüntülerde hiperintens, D. T2 AG FS görüntülerde hiperintens, E. ve F. Görüntülerde difüzyon kısıtılılığı gösteren tek HCC lezyonu (beyaz oklar)



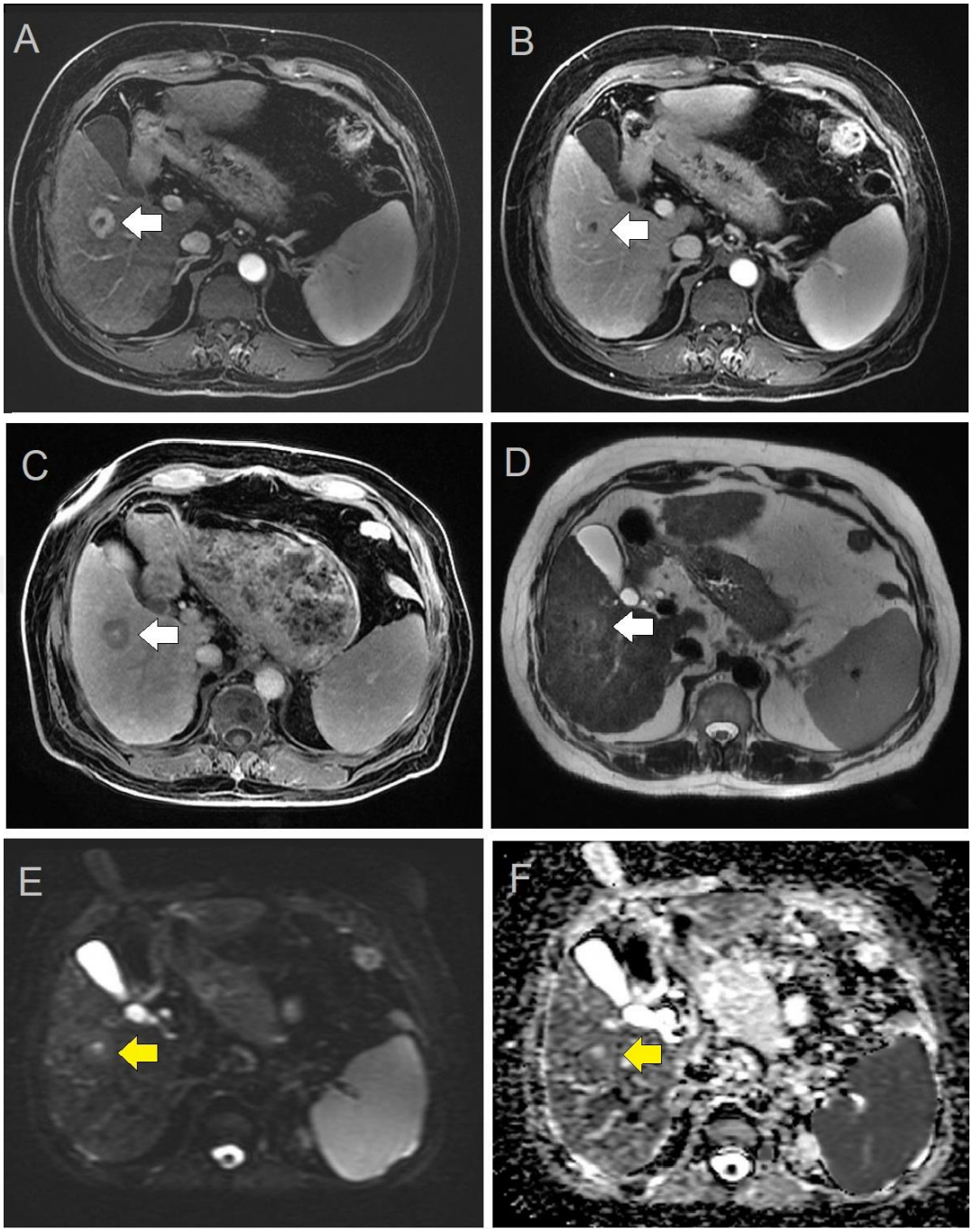
Olgu 3. 60 yaş, Erkek, AFP değeri 54,5 IU/L, 3 T MRG cihazında görüntülenen, LI-RADS TIV kategoride infiltratif HCC lezyonu

Karaciğer sağ lobda A. Kontrast madde enjeksiyonu öncesi T1 FS AG'de hipointens (oklar) ve izointens alanlar içeren, B. Arteriyel fazda belirgin kontrastlanan, C. Geç fazlarda wash-out gösteren (oklar) ve tümör trombüsü içeren (yıldız), D T2 AG FS görüntülerde hiperintens (oklar) ve izointens alanlar içeren, E. ve F. Görüntülerde difüzyon kısıtılılığı gösteren infiltratif HCC lezyonu (beyaz oklar)



Olgu 4. 73 yaş, Erkek**,** AFP değeri 28358 IU/L, 3 T MRG cihazında görüntülenen, LI-RADS TIV kategoride, iyi diferansiye HCC lezyonu

Karaciğer sağ lobda A. Arteriyel faz kontrastlı T1 FS AG'de kontrastlanan, B. Geç fazda wash-outu izlenen C ve D. Görüntülerde difüzyon kısıtılılığı gösteren HCC lezyonu (beyaz oklar) E. T1 portal faz kontraslı görüntüde ve F. DAG'de sağ portal ven invazyonu (sarı oklar).



Olgu 5. 64 yaş, Erkek**,** AFP değeri 38,9 IU/L, 3 T MRG cihazında görüntülenen, LI-RADS 5 kategoride, iyi diferansiye HCC lezyonu

Karaciğer sağ lobda A. Geç arteriyel faz kontrastlı T1 FS AG'de belirgin kontrastlanan, B. Portal fazda wash-out izlenen C. Geç fazda santral kontrastlanma gösteren, D. T2 AG'de hiperintens HSK lezyonu (beyaz oklar) E ve F. Lezyonda difüzyon kısıtlılı izlenmemektedir (sarı oklar).

5. TARTIŞMA

HSK; DSÖ 2018 verilerine göre; tüm popülasyonda 6. sıklıkta karşımıza çıkmaktadır, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise 4. sıklıktadır [30, 31]. Erkek popülasyonda kadınlara göre 5 kat daha yüksek oranda görülmektedir [32]. DSÖ 2018 verilerine göre; dünya çapında yılda 840.000 yeni HSK vakası ve yıllık 780.000 civarı HSK sebepli ölüm tespit edilmiştir [30, 31]. HBV'nin endemik olduğu yerlerde pik görülme yaşı 4. dekad iken HCV, NASH gibi diğer etyolojilerde HSK birkaç dekad daha ileri yaşta görülmektedir [34].

Görülme sıklığı ve ölüm oranlarına bakıldığında, ciddi mortalite ve morbidite yaratan bir durumdur. Bu nedenle kronik karaciğer hastalarının yakın takibi, parankimde ortaya çıkabilecek HSK'nın erken saptanması ve daha küratif tedavi ile sağkalımı arttırma konusunda önem kazanmaktadır.

AASLD klavuzu; kronik karaciğer hastalığı bulunan hastaların 6 ayda bir AFP ile birlikte olsun veya olmasın USG ile taranmasını önermektedir [78]. USG; noninvaziv olması, radyasyon içermemesi, ucuz ve kolay tekrarlanabilir olması sebebiyle hasta takibinde avantaj sağlamaktadır. USG tetkiki ile; hastada gelişebilecek asit, portal hipertansiyon, venöz trombüs, şantlar ve varisler gibi komplikasyonların takibi de yapılabilmekte, hastanın klinik evrelemesinde de klinisyene yardımcı olmaktadır.

Kronik karaciğer parankiminde, 10 mm'den küçük bir lezyon tespit edilmişse AASLD klavuzunun önerisi; takip aralığını 3-6 ay aralığına indirip daha kısa aralıklarla USG takibi yapılması yönündedir. Eğer USG'de 10 mm'den büyük bir lezyon tespit edilmişse veya takip AFP değerleri 20 ng/ml değerinin üzerinde tespit edilmişse hastaya diagnostik amaçlı multifazik BT veya MR görüntüleme yapılması gerekmektedir [78].

Kronik karaciğer parankiminde tespit edilmiş lezyona yönelik yapılan ileri inceleme yöntemleri ile lezyon karakterizasyonu mümkündür. Karaciğerde mevcut lezyonun kategorize edilip, ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla ilk olarak 2011 yılında LI-RADS sınıflandırılması ortaya çıkarılmıştır [97]. LI-RADS sınıflamasına göre; multifazik BT veya MR görüntülemesi yapılan lezyonlar kategorilendirilip, karaciğerde izlenen lezyon HSK ile uyumlu ise en kısa sürede tanısının konulup, hastanın evresine göre uygun tedavi verilmesi amaçlanmaktadır. Multifazik BT ve MR görüntülemede; karaciğerde izlenen lezyonun; erken arteriyel faz görüntülerde

kontrastlanması, portal ve geç faz görüntülerde wash-out göstermesi, radyolojik olarak lezyona HSK tanısı konması için yeterli kabul edilmektedir [78, 93]. Biyopsi; kanama, tümör ekimi gibi komplikasyonlarının bulunması, örneklemenin yetersiz yapılması nedeniyle histopatolojik tanı konulamaması gibi riskleri olan invaziv bir yöntemdir [98]. AASLD klavuzuna göre radyolojik olarak HSK için tipik görüntüleme bulguları gösteren lezyonlardan biyopsi yapılması gerekmemektedir [78]. Görüntüleme için tipik özellikler göstermeyen lezyon varsa, HSK tanısı şüpheli ise, lezyonun moleküler analizi isteniyorsa veya hastanın tedavi yönetimi değişecekse mevcut lezyondan biyopsi yapılabileceği kılavuzlarda önerilmektedir [78, 84].

LI-RADS sınıflamasında; lezyonda bakılan primer özellik arteryel fazda rim tarzı olmayan kontrastlanmanın olup olmamasıdır. Arteryel fazda halka tarzı olmayan kontrastlanma olması; HSK'nın anjiyogenez sürecini gösteren en önemli bulgudur. Daha sonra bakılan diğer özellik; portal veya geç fazda halka tarzı olmayan kontrast yıkanması olmasıdır. Bu iki özelliğin birlikte olması HSK için karakteristiktir. Eğer lezyonda halka tarzı kontrast yıkanması görülüyorsa diğer tümörler akılda tutulmalıdır (kolanjiyosellüler kanser) [97]. LI-RADS 5 kategoride lezyon kesinlikle HSK olarak kabul edilir. Görüntüleme bulguları kategorize edildiğinde lezyon; LI-RADS 4 veya LI-RADS-M ile uyumlu bulunursa; karaciğerde mevcut olan lezyonun kesin tanısının konulabilmesi için histopatolojik analiz gerekmektedir.

Çalışmamızda radyolojik ya da patolojik olarak HSK tanısı konulan 108 hastaya ait lezyonların laboratuvar ve MRG bulguları değerlendirilmiştir. AFP değerinin laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile ilişkisi incelenmiştir. Buna göre hastalar 20 ng/ml değeri eşik değer alınarak düşük-negatif ve yüksek-pozitif olarak iki gruba ayrılmış ve iki grup arasındaki görüntüleme ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması ve korelasyonu değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda; HSK tanısı konulan hastaların yaş ortalaması 65,23±8,89 bulunmuş olup literatür ile benzerdir. HSK başlangıç yaşı dünyanın farklı bölgelerinde değişkenlik göstermekte olup Japonya, Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde ortalama başlangıç yaşı 60 yaş civarında iken çoğu Afrika ülkesinde ve Asyanın bazı bölgelerinde HSK genellikle 30-60 yaş aralığında teşhis edilmektedir [37, 99, 100]. Bizim çalışmamızda ortalama yaş daha çok Avrupa ülkelerindeki ile benzerlik göstermektedir. HSK'nın ortaya çıkma yaşı etyolojik faktör ile yakından ilişkili olup Kim ve arkadaşlarının 532 hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada [101] HBV ilişki HSK'ların yaş ortalaması 54 (27-85) iken, HCV ilişkili HSK'ların yaş ortalaması 64

(30-86) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda; HBV ilişkili HSK'lı hastaların yaş ortalaması 63.17, HCV ilişkili HSK'lı hastalarınki ise 69.8 bulunmuştur. Görülme yaşı arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı olup literatür ile benzer şekilde HCV ilişkili HSK'lı hastalar, HBV ilişkili HSK'lı hastalara göre daha yaşlıdır.

Çalışmamızda HSK'nın erkek cinsiyette daha sık görüldüğünü saptadık. Çalışma popülasyonumuzda kadın erkek oranı; yaklaşık olarak 1:4 olarak hesaplandı. Kubicka ve arkadaşlarının 280 hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada [102]; kadın erkek oranı yaklaşık olarak 1:4 bulunmuş olup bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. HSK'nın gelişiminde seks hormonlarının ve reseptörlerinin rol aldığı düşünülmektedir. Genel olarak östrojenler tümör gelişimini inhibe edici etkiye sahipken androjenlerin tümör gelişimi yönünde etkisi bulunur. Bu durum HSK'nın erkeklerde daha fazla görülmesinin nedenini açıklayabilir [103]. Ancak halen seks hormonları ve reseptörlerinin hepatokarsinogenez ile arasındaki ilişkinin daha fazla açığa kavuşturulması gerekmektedir [103].

Çalışmamızda hastaların %50'sinde tek sayıda %35'inde birden fazla ve yaklaşık %15'inde infiltratif tarzda HSK lezyonu mevcuttu. Midorikawa ve arkadaşlarının 210 hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada [104]; tek lezyonu olan hasta oranı %70 iken multipl sayıda ve infiltratif tipte lezyonu bulunan hasta oranı %30 civarında izlenmiştir. Bizim çalışmamızda oranların daha farklı bulunmuş olması; çalışmanın farklı etnik kökende yapılmış olması ve HSK etyoloji dağılımlarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Raptis ve arkadaşlarının 265 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada ise [105] ; HBV ve HCV ilişkili HSK'larda yaklaşık %50 oranında tek lezyon, %50 oranında multipl sayıda ve infiltratif tipte lezyon izlenmiştir. Raptis ve arkadaşlarının çalışması Avrupada yapılmış, Midorikawa ve arkadaşlarının çalışması ise uzak doğu Asya ülkesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız sonuçlarına göre ülkemiz hem HSK görülme yaşı hemde morfolojisi açısından Avrupa ülkeleri ile benzerlik göstermektedir.

HSK ilişkili tümör trombüsü makrovasküler invazyon veya mikrovasküler invazyon şeklinde görülebilmektedir. Makrovasküler invazyon; ana portal ven ve / veya dalları , hepatik ven ve/ veya dalları ya da İVK'da trombüs olmasını ifade etmektedir. Mikrovasküler invazyon ise; vasküler endotel tabakasında, mikroskopik inceleme ile görülebilecek tümöral metastaz olmasıdır. Klinik olarak tümör trombüsünün; büyük tümör boyutu, artmış tümör sayısı, ileri tümör grade'i, daha yüksek AFP seviyeleri ve ileri Child-Pugh sınıfı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalar

ile ortaya konmaktadır [106]. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde AFP değeri pozitif olanlarda tümör trombüsü sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır. AFP değeri pozitif olan hastaların %19.4'ünde tümör trombüsü saptanmışken, AFP değeri negatif olanlarda tümör saptanma oranı %1.9 olarak bulundu. Rabe ve arkadaşlarının 95 hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada [107]; ilk tanı HSK'da tümör trombüsü saptanma oranı %20 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızla benzer oranlar izlenmektedir. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalarda %10-40 aralığında değişmektedir [108, 109]. Connolly ve arkadaşlarının 194 hasta ile yaptığı bir çalışmada [110]; bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile benzer şekilde tümör trombüsü bulunan hastalarda; serum AFP değerlerinin istatistiksel anlamlı şekilde pozitif olduğu bulunmuştur. Hem tümör trombüsü varlığı hem de yüksek AFP değerleri birbirinden ayrı ayrı HSK'nın önemli prognostik faktörlerindendir [111]. Hem bizim çalışmamızda hem de litaretürdeki çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuş olup yüksek AFP değerlerinde tümör trombüsü görülme riski artmaktadır. Bu nedenle AFP yüksek hastaların görüntüleri incelenirken tümör trombüsü açısından dikkatli olmak gereklidir. Trombüs yokluğuna karar verirken tüm fazların ve sekansların detaylı değerlendirildiğine emin olunmalıdır. Özellikle kronik karaciğer hastalığı belirgin olan hastalarda rejenerasyon nodülleri silik bulguları maskeleyebilir. Yüksek AFP değerleri tümör trombozu açısından uyarıcı olmalıdır. Çalışmamızda tümör trombüsü varlığı için AFP kestirim değerini 42 IU/ml bulduk (eğri altında kalan alan 0,818, sensivite %87, spesifite %65). Liu ve arkadaşları 1452 hasta ile yaptıkları çalışmada AFP için kestirim değerini 32.91 bulmuşlardır (eğri altında kalan alan 0,814, sensivite %74.7, spesifite % 74.1). Her iki çalışmada da eğri altında kalan alanlar benzer olup kesim değerlerini birbirne yakındır [112]. Aradaki fark çalışma popülasyondaki hasta sayısının bizim çalışmamızda daha az olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca Liu ve arkadaşlarının çalışmasında trombüs varlığı için operasyon gerçekleştirilen hastalarda cerrahi bulgular da esas alınmıştır. Bizim çalışmamızda tümör varlığına sadace görüntüleme bulgularına göre karar verildiği için kesitirim değeri farklı çıkmış olabilir. Görüntüleme ile saptanamayan tümör trombüsleri cerrahi olarak saptanabilmiş olabilir.

Çalışmamızda; izlenen lenf nodunun kısa aksının 1 cm'den büyük olması patolojik lenf nodu olarak kabul edilmiştir. Zeng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [113]; periportal alandan diseksiyon yapılan lenf nodları analiz edilmiş ve bakılan görüntüleme özelliklerinden, patolojik lenf nodu tanısı koymak için en

güvenilir verinin lenf nodu kısa aksı olduğu bulunmuştur. Yapılan bu retrospektif çalışmada kısa aks için sınır değer 0.95 cm olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda; patolojik lenf nodu varlığının AFP pozitifliği ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Hikita ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif diğer bir çalışmada da [114]; bizim çalışmamız ile benzer şekilde patolojik lenf nodu varlığının AFP pozitifliği ile istatistiksel anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Rezeksiyon ile tedavisi yapılan hastalarda lenf nodu diseksiyonunun sağ kalımı arttırdığını bulan çalışmalar olmakla birlikte sağ kalımı üzerinde etkisi olmadığını söyleyen çalışmalarda mevcuttur [115]. Epitel kanserlerinin çoğunda kullanılan TNM evreleme sistemi, karaciğer kanserli hastaların sınıflandırılması için prognostik olarak yararlı değildir ve rutin olarak kullanılmamaktadır. Bu nedenle yüksek AFP değerleri ile lenf nodu tutulumunun ilişkisinin saptanmaması klinik olarak önemli olmayabilir. Yüksek AFP değerleri lenf nodu tutulum olasılığını öngöremese de bu durumun hastanın prognozunun tahminine olumsuz katkısı ihmal edilebilir görülmektedir.

Literatürde yer alan çalışmaların bazılarında; GGT'nin AFP negatif HSK'larda prognostik bir belirteç olduğundan ve tümör belirteci olarak kullanılabileceğinden bahsedilmiştir [116]. Carr ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif yaptığı başka bir çalışmada ise [117]; GGT düzeyinin; düşük AFP'li olgularda prognozu belirleyen faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. İnce ve arkadaşları AFP değeri ile GGT arasında bir korelasyon bulamamış ve yüksek GGT değerlerinin AFP'den bağımsız kötü prognostik kriter olduğunu bulmuşlardır [118]. Bizim ana çalışma konumuzun dışında kalmakla birlikte çalışma grubumuzdaki hastalarımızda bakılan laboratuvar parametreleri içerisinde en yüksek pozitif korelasyon GGT ile AFP arasında bulunmuştur. Bu durum AFP ile birlikte GGT'nin birlikte kullanılabileceği kanısına varmamıza neden olmuştur. Günümüze kadar AFP, HSK için tanımlanmış tek tümör belirtecidir, ancak hastaların neredeyse yarısında hem bizim çalışmamızda hem de literatür çalışmalarında negatif saptanmaktadır. AFP ile ya da yerine kullanılabilecek biyolojik belirteçler bu açıdan önemlidir. İnce ve arkadaşları [118] çalışmalarında yüksek GGT değerlerinin mikrovasküler invazyon ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Biz çalışmamızda AFP ya da GGT yüksekliğinin herhangi birinin pozitif olduğu durumlarda tümör trombüsünü saptamada sensitivitenin % 100 olduğunu bulduk. AFP ve GGT birlikte kullanıldığında ise spesifitenin arttığını tespit ettik. Bizim çalışmamızda hasta takiplerinin hepsine ulaşmamız mümkün olmadığı için prognoz ve sağ kalım açısından yorum yapamamaktayız ancak tümör trombüsünün iyi bilinen

kötü prognostik bir faktör olması, AFP ve GGT yüksekliğinin birlikte olmasının dolaylı olarak (tümör trombüsünü saptama sensitivitesi % 100 olduğu için) kötü prognostik faktör olduğu sonucuna ulaşmamıza neden oldu.

HSK'da lezyon boyutu bilinen en önemli prognostik faktörlerdendir. Tedavi planlanmasında tümör boyut ve sayısı esas alınarak, küratif tedavinin mümkün olup olmadığına karar verilir. Çalışmamızda; AFP negatif ve pozitif HSK vakaları arasında tümör boyutu açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmektedir. Literatürde yer alan çalışmalarda da bizim çalışmamızla benzer şekilde tümör boyutu arttıkça AFP pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur [119-121]. Carr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [122]; tümör boyutu artışı ile tümör sayısı, ven trombosü ve AFP seviyelerinde artış dikkati çekmiştir. Bu parametrelerdeki değişikliğin tümör boyutundaki artışla birlikte HCC fenotipinde meydana gelen değişiklikler ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca tümör boyut artışı ile tümör invazivliğini uyaran daha fazla faktör üretilmesi de iddia edilen bir diğer hipotezdi [118]. Bizim çalışmamızda da AFP pozitif hastalarda boyut daha büyüktü aynı zamanda bu hastalarda venöz tromboz da daha yüksek izlenmişti. İnvazliğin artması hipotezi, her iki durumu da açıklayabilir. Ayrıca tümör yükünün artışı direk olarak daha fazla AFP sentezlenmesine neden olarak da bu duruma yol açıyor olabilir. Kronik karaciğer hastalarının rutin izleminde düşük serum AFP değerlerinde küçük lezyonların olabileceği akılda tutulmalıdır. Bazen kronik karaciğer parankimi zemininde rejenerasyon nodülleri nedeniyle lezyon değerlendirilmesinde güçlük yaşanabilir. Bu durumda AFP negatifliği yanıltıcı olmamalı, şüpheli küçük lezyonlarda dinamik karaciğer MRG incelemenin diagnostik katkısı göz ardı edilmemelidir. Kronik karaciğer hastalarında ideal noninvaziv tanı yönteminin kan serum işaretçileri ile görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu olduğu söylenmektedir [54]. Çalışmamızın sonuçlarına göre HSK küçük boyutlardayken AFP negatif olma olasığı yüksektir. Bu nedenle AFP'nin tarama testi olarak kullanımından ziyade prognostik faktör olarak kullanılmasının daha faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalarındaki lezyonları değerlendirirken LI-RADS sınıflamasını kullandık. HSK olan veya olma olasılığı olan LI-RADS 3,4 ve 5 lezyonların MRG bulgularının AFP pozitif ve negatif tümörlerde farklı olmadığını saptadık. Ancak LI-RADS TIV lezyonlarda AFP değeri diğer lezyonlara göre daha yüksektir. Bilgilerimize göre literatürde direk bu konu üzerinde çalışma bulunmamakla birlikte HSK ile karaciğerdeki diğer malign tümörlerin

karşılaştırmasında (kolanjiyokanser, metastaz gibi) AFP'nin ayrımda yardımcı olabileceği gösterilmiştir [123]. Çalışmamızın sonuçlarına göre LI-RADS sınıflamasında kullanılan parametrelerin (arteriyal kontrastlanma, portal ya da geç faz wash-out, kapsül varlığı ve tümör büyümesi) AFP değerinden bağımsız olduğu söylenebilir. AFP değeri yüksek lezyonlarda venöz tromboz riski negatif olan hastalara göre daha yüksektir. Yüksek AFP değerlerine rağmen tromboz saptanmaması mikrovasküler invazyon ile ilişkili olabilir. Mevcut görüntüleme yöntemleri ile mikrovasküler invazyonu ortaya koymak mümkün değildir. Yüksek AFP değerleri olan hastalar değerlendirilirken gözden kaçabilecek (özellikle intrahepatik periferal küçük ven dalları) küçük venöz invazyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

LI-RADS sınıflamasında görüntülemede opsiyonel olarak difüzyon ağırlıklı görüntülemenin kullanılabileceği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda DAG'de hastaların %98,1'inde lezyonda difüzyon kısıtlaması izlenmekteydi. Literatürde olan çalışmaların çoğunda bizim çalışmamız ile benzer şekilde difüzyon görüntülemenin özellikle küçük boyutlu lezyonlarda ve HSK ile karışabilecek hipervaküler nodüllerin ayrımında yol gösterici olduğu ve tanıya katkı sağladığı görülmektedir [124]. Rimola ve arkadaşlarının tedavi edilmiş HSK hastaları üzerinde yaptığı prospektif çalışmada [125]; lezyon rekürrensi ve benign lezyonlar kıyaslandığında difüzyon kısıtlamasının istatistiksel anlamlı şekilde rekürrens olgularında fazla olduğu bulunmuştur. Literatürde mevcut olan bir diğer meta analiz çalışmasında ; kontrastlı MR incelemesi yapılan kronik karaciğer hastalarında görüntülemeye DAG incelemenin eklenmesinin tanıya yardımcı olduğu ve küçük lezyonlarda ve atipik görüntüleme bulgusu olan lezyonlarda yol gösterici olduğu bulunmuştur [126]. LI-RADS; zamanla güncellenen bir kılavuz olup özellikle küçük boyutlu lezyonlarda, lezyonu bir üst kategoriye çıkarmaya yardımcı bir görüntüleme bulgusu olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Difüzyon kısıtlaması birçok tümörde yüksek sellülarite, tümör agresifliği ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Her hastanın takip sonuçları olmadığından difüzyon incelemeden elde edilen kantitatif değerlendirmeye olanak sağlayan ADC değerlerinin bu amaçla kullanıp kullanılamayacağını bilemiyoruz.

Serum AFP düzeylerini arttıran birçok sebep mevcuttur. Tümör ile ilgili olanlar ise lezyon boyutunun büyük olması, birden çok sayıda bulunması, venöz trombüs yapmış olmasıdır. Ayrıca tümör diferansiasyon derecesi de AFP düzeylerini etkilemektedir. Agopian ve arkadaşlarının yaptığı 665 hastalık retrospektif çalışmada

[120] ise AFP yüksekliği olan lezyonların daha az diferansiye olduğu görülmektedir. Çalışmamızda biyopsi sonucu bulunan lezyonların histopatolojik değerlendirilmesinde diferansiasyona bakıldığında; diferansiasyon ile AFP değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır Çalışmamız bu konuda literatür ile örtüşmemekte olup; sebebi ise literature göre daha az hasta verisiyle bu sonucun elde edilmiş olması olabilir.

Çalışmada; AFP değerinin pozitif veya negatif olmasının tümör trombüsü dışında görüntüleme bulguları üzerine (LI-RADS sınıflaması) etkisi olmadığı anlaşılmaktadır. Yapılan literatür araştırmasında buna yönelik bir çalışma bulunamamıştır. HSK görüntüleme bulguları karakteristik olup venöz tromboz dışında AFP değerinden bağımsızdır. HSK şüpheli görüntüleme bulguları olan hastada yüksek AFP değerleri destekleyici bir bulgu olarak kullanılmamalıdır. Çalışmamıza göre, lezyon morfolojisi ise AFP değerleri ile ilişkilidir. Yüksek AFP değerleri olan hastalar değerlendirilirken özellikle sirotik zeminde tanısı güç olan infiltratif tip HSK ve multifokalite açısından dikkatli olunmalıdır. Tümör trombüsü değerlendirmesinde de AFP yüksekliği uyarıcı bir bulgudur.

Çalışmamızın ana limitasyonu retrospektif olmasıdır. Buna bağlı olarak hastaların tamamının takiplerine ulaşmamız mümkün olmamıştır. Çalışmanın iki farklı MR cihazında gerçekleştirilmiş olması da bir limitasyon olarak görülebilir. Özellikle ADC değerlerinin cihaz parametreleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu limitasyonu önlemeye yönelik lezyon ADC değerlendirmelerinde normalizasyonu sağlamak amacıyla lezyon/dalak ADC oranını kullandık. İntra ve interobserver uyumun değerlendirilmemesi de bir limitasyon olarak kabul edilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

HSK primer malign karaciğer tümörlerinin en sık görülenidir. HSK gelişiminde en önemli risk faktörü kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili sirozdur. Mevcut tedavi seçeneklerine rağmen, yüksek nüks riski nedeniyle HSK prognozu genellikle kötüdür. HSK geliştirme riski olan hastalar serum AFP ölçümleri ve görüntüleme yöntemleri ile takip edilir. AFP, HSK için en iyi tanımlanmış ve en çok kullanılan tümör belirteci olmasına rağmen HSK'lı hastaların % 25-50'sinde yüksek olmayabilir. Bu hastalarda görüntüleme oldukça önem kazanmaktadır.

Avrupa ve Amerika Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneğinin kılavuzlarında, siroz hastalarında MR'de tipik görüntüleme özellikleri bulunan lezyonlarda biyopsiye gerek olmadan HSK tanısının konulabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda hastalığın tanı ve takibinde kullanılan AFP değeri ile MRG bulgularının ilişkisini değerlendirdik. HSK'nın venöz tümör trombüsü dışında MRG bulguları AFP değerinden bağımsızdır. Lenf nodu metastazının AFP değeri ile ilişkili olmadığı görülmüştür. AFP değeri ile lezyon boyutu arasında pozitif korelasyon vardır. Tek lezyonlarda AFP değeri negatif, multiple ve infiltratif lezyonlarda pozitif olma eğilimi göstermektedir. Difüzyon AG HSK tanısı için yüksek oranda pozitiflik gösteren önemli yardımcı bir bulgudur.

Sonuç olarak, HSK tanısı için MRG bulguları AFP değerinden bağımsızdır. Ancak yüksek AFP değerleri, sirozlu hastaların MRG bulguları değerlendirilirken multipl ya da infiltratif HSK morfolojisi, büyük tümör boyutu ve eşlik edebilecek venöz tümör trombüsü açısından uyarıcı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ozakyol, A., *Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology).* J Gastrointest Cancer, 2017. **48**(3): p. 238-240.
2. El-Serag, H.B., *Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma.* Gastroenterology, 2012. **142**(6): p. 1264-1273.e1.
3. Can, A., et al., *Multicenter epidemiologic study on hepatocellular carcinoma in Turkey.* Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(6): p. 2923-7.
4. Bialecki, E.S. and A.M. Di Bisceglie, *Diagnosis of hepatocellular carcinoma.* HPB (Oxford), 2005. **7**(1): p. 26-34.
5. Sherman, M., K.M. Peltekian, and C. Lee, *Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population.* Hepatology, 1995. **22**(2): p. 432-8.
6. Ayuso, C., et al., *Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines.* Eur J Radiol, 2018. **101**: p. 72-81.
7. Yu, S.J., *A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016.* Clin Mol Hepatol, 2016. **22**(1): p. 7-17.
8. Lersritwimanmaen, P. and S. Nimanong, *Hepatocellular Carcinoma Surveillance: Benefit of Serum Alfa-fetoprotein in Real-world Practice.* Euroasian J Hepatogastroenterol, 2018. **8**(1): p. 83-87.
9. Mizejewski, G.J., *Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states.* Obstet Gynecol Surv, 2003. **58**(12): p. 804-26.
10. Özdemir, F. and A. Baskiran, *The Importance of AFP in Liver Transplantation for HCC.* J Gastrointest Cancer, 2020. **51**(4): p. 1127-1132.
11. An, C., et al., *Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2014: understanding and application of the diagnostic algorithm.* Clinical and molecular hepatology, 2016. **22**(2): p. 296-307.

12. Darnell, A., et al., *Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US.* Radiology, 2015. **275**(3): p. 698-707.

13. Ando, H., *Embryology of the biliary tract.* Dig Surg, 2010. **27**(2): p. 87-9.

14. Persaud, K.L.M.T.V.N., *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. 2 ed, ed. P.D.H. Dalçık. Vol. 2. 2008: Nobel Tıp Kitabevi. 507.

15. Balistreri, F.J.S.R.J.S.W.F., *Liver disease in children*. March 2014, Cambridge University Press.

16. Si-Tayeb, K., F.P. Lemaigre, and S.A. Duncan, *Organogenesis and development of the liver.* Dev Cell, 2010. **18**(2): p. 175-89.

17. Watt, M.J., et al., *The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance.* Endocr Rev, 2019. **40**(5): p. 1367-1393.

18. Groen, K.A., *Primary and metastatic liver cancer.* Semin Oncol Nurs, 1999. **15**(1): p. 48-57.

19. Kubes, P. and C. Jenne, *Immune Responses in the Liver.* Annu Rev Immunol, 2018. **36**: p. 247-277.

20. Jenne, C.N. and P. Kubes, *Immune surveillance by the liver.* Nat Immunol, 2013. **14**(10): p. 996-1006.

21. Racanelli, V. and B. Rehermann, *The liver as an immunological organ.* Hepatology, 2006. **43**(2 Suppl 1): p. S54-62.

22. Abdel-Misih, S.R. and M. Bloomston, *Liver anatomy.* Surg Clin North Am, 2010. **90**(4): p. 643-53.

23. Juza, R.M. and E.M. Pauli, *Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians.* Clin Anat, 2014. **27**(5): p. 764-9.

24. Oliveira, D.A., R.Q. Feitosa, and M.M. Correia, *Segmentation of liver, its vessels and lesions from CT images for surgical planning.* Biomed Eng Online, 2011. **10**: p. 30.

25. Castaing, D., *Surgical anatomy of the biliary tract.* HPB (Oxford), 2008. **10**(2): p. 72-6.

26. Grazioli, L., et al., *Primary benign liver lesions.* Eur J Radiol, 2017. **95**: p. 378-398.

27. Ho, A.K., S. Girgis, and G. Low, *Uncommon liver lesions with multimodality imaging and pathology correlation.* Clin Radiol, 2018. **73**(2): p. 191-204.

28. Heiken, J.P., *Distinguishing benign from malignant liver tumours.* Cancer Imaging, 2007. **7 Spec No A**(Special issue A): p. S1-14.

29. Gore, R.M., et al., *That liver lesion on MDCT in the oncology patient: is it important?* Cancer Imaging, 2012. **12**(2): p. 373-84.

30. Mattiuzzi, C. and G. Lippi, *Current Cancer Epidemiology.* J Epidemiol Glob Health, 2019. **9**(4): p. 217-222.

31. Chen, Z., et al., *Recent progress in treatment of hepatocellular carcinoma.* Am J Cancer Res, 2020. **10**(9): p. 2993-3036.

32. Altekruse, S.F., K.A. McGlynn, and M.E. Reichman, *Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005.* J Clin Oncol, 2009. **27**(9): p. 1485-91.

33. Roberts, L.R., et al., *Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis.* Hepatology, 2018. **67**(1): p. 401-421.

34. el-Serag, H.B., *Epidemiology of hepatocellular carcinoma.* Clin Liver Dis, 2001. **5**(1): p. 87-107, vi.

35. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.* Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.

36. Kulik, L. and H.B. El-Serag, *Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma.* Gastroenterology, 2019. **156**(2): p. 477-491.e1.

37. Yang, J.D., et al., *A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. **16**(10): p. 589-604.

38. Yuen, M.F., et al., *Hepatitis B virus infection.* Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 18035.

39. Liang, T.J., *Hepatitis B: the virus and disease.* Hepatology, 2009. **49**(5 Suppl): p. S13-21.

40. Pascual, S., I. Herrera, and J. Irurzun, *New advances in hepatocellular carcinoma.* World J Hepatol, 2016. **8**(9): p. 421-38.

41. Li, T.Y., et al., *Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review.* World J Gastroenterol, 2019. **25**(27): p. 3527-3537.

42. Neufeldt, C.J., et al., *Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family.* Nat Rev Microbiol, 2018. **16**(3): p. 125-142.

43. Guss, D., et al., *Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Primary Care Settings.* J Gen Intern Med, 2018. **33**(4): p. 551-557.

44. Seitz, H.K., et al., *Alcoholic liver disease.* Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 16.

45. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis.* Gastroenterology, 2007. **132**(7): p. 2557-76.

46. Zhang, Y., et al., *Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver: a literature review.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019. **31**(7): p. 743-748.

47. Marchese, S., et al., *Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development.* Toxins (Basel), 2018. **10**(6).

48. Wang, X.J. and H. Malhi, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* Ann Intern Med, 2018. **169**(9): p. Itc65-itc80.

49. Tsan, Y.T., et al., *Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection.* J Clin Oncol, 2012. **30**(6): p. 623-30.

50. Albilllos, A. and G. Garcia-Tsao, *Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements.* Dis Markers, 2011. **31**(3): p. 121-8.

51. Smith, A., K. Baumgartner, and C. Bositis, *Cirrhosis: Diagnosis and Management.* Am Fam Physician, 2019. **100**(12): p. 759-770.

52. Wijdicks, E.F., *Hepatic Encephalopathy.* N Engl J Med, 2016. **375**(17): p. 1660-1670.

53. Tsochatzis, E.A., J. Bosch, and A.K. Burroughs, *Liver cirrhosis.* Lancet, 2014. **383**(9930): p. 1749-61.

54. Fukui, H., et al., *Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015.* J Gastroenterol, 2016. **51**(7): p. 629-50.

55. Liaw, Y.F., et al., *Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease.* N Engl J Med, 2004. **351**(15): p. 1521-31.

56. Yao, F.Y., et al., *Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort.* Hepatology, 2001. **34**(2): p. 411-6.

57. Pessione, F., et al., *Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence.* Liver Int, 2003. **23**(1): p. 45-53.

58. Bell, H., et al., *Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit.* Scand J Gastroenterol, 2004. **39**(9): p. 858-63.

59. Svoboda, P., et al., *A prospective randomized controlled trial of sclerotherapy vs ligation in the prophylactic treatment of high-risk esophageal varices.* Surg Endosc, 1999. **13**(6): p. 580-4.

60. Li, L., C. Yu, and Y. Li, *Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis.* Can J Gastroenterol, 2011. **25**(3): p. 147-55.

61. Gentilini, P., et al., *Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial.* J Hepatol, 1999. **30**(4): p. 639-45.

62. Moore, K.P. and G.P. Aithal, *Guidelines on the management of ascites in cirrhosis.* Gut, 2006. **55 Suppl 6**(Suppl 6): p. vi1-12.

63. Sorrentino, P., et al., *Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis.* J Gastroenterol Hepatol, 2012. **27**(4): p. 813-22.

64. Rosemurgy, A.S., et al., *TIPS versus peritoneovenous shunt in the treatment of medically intractable ascites: a prospective randomized trial.* Ann Surg, 2004. **239**(6): p. 883-9; discussion 889-91.

65. Dumortier, J., et al., *Peritoneovenous shunt as a bridge to liver transplantation.* Am J Transplant, 2005. **5**(8): p. 1886-92.

66. Salerno, F., et al., *Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis.* Gut, 2007. **56**(9): p. 1310-1318.

67. Córdoba, J., et al., *Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study.* J Hepatol, 2004. **41**(1): p. 38-43.

68. Francoz, C., D. Valla, and F. Durand, *Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation.* J Hepatol, 2012. **57**(1): p. 203-12.

69. Delgado, M.G., et al., *Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(7): p. 776-83.

70. Merion, R.M., et al., *The survival benefit of liver transplantation.* Am J Transplant, 2005. **5**(2): p. 307-13.

71. Sharma, P., et al., *Effect of pretransplant serum creatinine on the survival benefit of liver transplantation.* Liver Transpl, 2009. **15**(12): p. 1808-13.

72. Coleman, W.B., *Mechanisms of human hepatocarcinogenesis.* Curr Mol Med, 2003. **3**(6): p. 573-88.

73. Shiraha, H., K. Yamamoto, and M. Namba, *Human hepatocyte carcinogenesis (review).* Int J Oncol, 2013. **42**(4): p. 1133-8.

74. Farazi, P.A. and R.A. DePinho, *Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment.* Nat Rev Cancer, 2006. **6**(9): p. 674-87.

75. F, O., *Hepatosellüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme.* Türk Radyoloji Derneği Seminerleri, 2015. **3**: p. 437-460.

76. *Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia.* Hepatology, 2009. **49**(2): p. 658-64.

77. Coskun, M., *Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver: Evaluation Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging.* Exp Clin Transplant, 2017. **15**(Suppl 2): p. 36-44.

78. Marrero, J.A., 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): p. 723-750.

79. Jiang, H.Y., et al., *Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis.* World J Gastroenterol, 2018. **24**(22): p. 2348-2362.

80. Lencioni R, C.D., Bartolozzi C, , *Liver Malignancies*, Bartolozzi, Editor. 1999, Springer.

81. Choi, J.Y., J.M. Lee, and C.B. Sirlin, *CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features.* Radiology, 2014. **273**(1): p. 30-50.

82. Choi, J.Y., J.M. Lee, and C.B. Sirlin, *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): p. 635-54.

83. Vietti Violi, N., et al., *Radiological Diagnosis and Characterization of HCC*, in *Hepatocellular Carcinoma: Translational Precision Medicine Approaches*, Y. Hoshida, Editor. 2019, Humana Press

Copyright 2019, Springer Nature Switzerland AG.: Cham (CH). p. 71-92.

84. Chernyak, V., et al., *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients.* Radiology, 2018. **289**(3): p. 816-830.

85. Heimbach, J.K., et al., *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2018. **67**(1): p. 358-380.

86. Kok, B. and J.G. Abraldes, *Child-Pugh Classification: Time to Abandon?* Semin Liver Dis, 2019. **39**(1): p. 96-103.

87. Cabrera, R. and D.R. Nelson, *Review article: the management of hepatocellular carcinoma.* Aliment Pharmacol Ther, 2010. **31**(4): p. 461-76.

88. Bruix, J., M. Reig, and M. Sherman, *Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma.* Gastroenterology, 2016. **150**(4): p. 835-53.

89. Raoul, J.L., et al., *Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence.* Cancer Treat Rev, 2019. **72**: p. 28-36.

90. Han, K. and J.H. Kim, *Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system.* World J Gastroenterol, 2015. **21**(36): p. 10327-35.

91. Abdelgalil, A.A., H.M. Alkahtani, and F.I. Al-Jenoobi, *Sorafenib.* Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2019. **44**: p. 239-266.

92. Clark, T., et al., *Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment.* Curr Probl Diagn Radiol, 2015. **44**(6): p. 479-86.

93. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2018. **69**(1): p. 182-236.

94. Luo, P., et al., *Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage.* Pathol Oncol Res, 2020. **26**(2): p. 599-603.

95. Wang, T. and K.H. Zhang, *New Blood Biomarkers for the Diagnosis of AFP-Negative Hepatocellular Carcinoma.* Front Oncol, 2020. **10**: p. 1316.

96. Carr, B.I., et al., *HCC with low- and normal-serum alpha-fetoprotein levels.* Clin Pract (Lond), 2018. **15**(1): p. 453-464.

97. Elsayes, K.M., et al., *LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance.* J Hepatocell Carcinoma, 2019. **6**: p. 49-69.

98. Di Tommaso, L., et al., *Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma.* World J Gastroenterol, 2019. **25**(40): p. 6041-6052.

99. Ghouri, Y.A., I. Mian, and J.H. Rowe, *Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis.* J Carcinog, 2017. **16**: p. 1.

100. Marrero, J.A., *Hepatocellular carcinoma.* Curr Opin Gastroenterol, 2006. **22**(3): p. 248-53.

101. Kim, K.E., et al., *Hepatocellular carcinoma: clinical and radiological findings in patients with chronic B viral hepatitis and chronic C viral hepatitis.* Abdom Imaging, 2012. **37**(4): p. 591-4.

102. Kubicka, S., et al., *Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area.* Liver, 2000. **20**(4): p. 312-8.

103. Zheng, B., et al., *Gender disparity in hepatocellular carcinoma (HCC): multiple underlying mechanisms.* Sci China Life Sci, 2017. **60**(6): p. 575-584.

104. Midorikawa, Y., et al., *Early hepatocellular carcinoma as a signaling lesion for subsequent malignancy.* Jpn J Clin Oncol, 2016. **46**(12): p. 1102-1107.

105. Raptis, I., et al., *Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations.* J Viral Hepat, 2003. **10**(6): p. 450-4.

106. Chan, S.L., et al., *Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016.* World J Gastroenterol, 2016. **22**(32): p. 7289-300.

107. Rabe, C., et al., *Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma.* World J Gastroenterol, 2001. **7**(2): p. 208-15.

108. Lin, T., et al., *Identification of prognostic biomarkers associated with the occurrence of portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma.* Aging (Albany NY), 2021. **13**(8): p. 11786-11807.

109. Lu, J., et al., *Management of patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumour thrombosis: comparing east and west.* Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019. **4**(9): p. 721-730.

110. Connolly, G.C., et al., *Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma.* Thromb Res, 2008. **122**(3): p. 299-306.

111. Selçuk, H., *Prognostic Factors and Staging Systems in Hepatocellular Carcinoma.* Exp Clin Transplant, 2017. **15**(Suppl 2): p. 45-49.

112. Liu, Y., et al., *The diagnostic value of tumor biomarkers for detecting hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombosis.* Cell Biochem Biophys, 2014. **69**(3): p. 455-9.

113. Zeng, Y.R., et al., *Dual energy computed tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with hepatocellular carcinoma.* World J Gastroenterol, 2019. **25**(16): p. 1986-1996.

114. Hikita, H., et al., *Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor of liver cancer development in chronic hepatitis C patients.* J Gastroenterol, 2013. **48**(3): p. 366-73.

115. Amini, N., et al., *Management of lymph nodes during resection of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review.* J Gastrointest Surg, 2014. **18**(12): p. 2136-48.

116. Carr, B.I., P. Pancoska, and R.A. Branch, *Low alpha-fetoprotein hepatocellular carcinoma.* J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(9): p. 1543-9.

117. Carr, B.I., et al., *Significance of platelet and AFP levels and liver function parameters for HCC size and survival.* Int J Biol Markers, 2014. **29**(3): p. e215-23.

118. Ince, V., et al., *Gamma glutamyl transpeptidase as a prognostic biomarker in hepatocellular cancer patients especially with >5 cm tumors, treated by liver transplantation.* Int J Biol Markers, 2020. **35**(2): p. 91-95.

119. Lee, C.W., et al., *Normal Alpha-Fetoprotein Hepatocellular Carcinoma: Are They Really Normal?* J Clin Med, 2019. **8**(10).

120. Agopian, V.G., et al., *Evaluation of Patients With Hepatocellular Carcinomas That Do Not Produce α-Fetoprotein.* JAMA Surg, 2017. **152**(1): p. 55-64.

121. Liu, C., et al., *Value of α-fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma.* World J Gastroenterol, 2013. **19**(11): p. 1811-9.

122. Carr, B.I., et al., *Changes in hepatocellular carcinoma aggressiveness characteristics with an increase in tumor diameter.* Int J Biol Markers, 2021. **36**(1): p. 54-61.

123. Yang, J., et al., *Contrast-enhanced ultrasound in association with serum biomarkers for differentiating combined hepatocellular-cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma.* World J Gastroenterol, 2020. **26**(46): p. 7325-7337.

124. Kim, S.S., et al., *Value of gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging in the differentiation of hypervascular hyperplastic nodule from small (<3 cm) hypervascular hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic liver cirrhosis: A retrospective case-control study.* J Magn Reson Imaging, 2020. **51**(1): p. 70-80.

125. Rimola, J., et al., *Performance of gadoxetic acid MRI and diffusion-weighted imaging for the diagnosis of early recurrence of hepatocellular carcinoma.* Eur Radiol, 2020. **30**(1): p. 186-194.

126. Li, X., et al., *Combined Application of Gadoxetic Acid Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in the Diagnosis of Chronic Liver Disease-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis.* PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0144247.