

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARACİĞER SİROZU NEDENİYLE
TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA
PREOPERATİF 64 KANALLI ÇOK KESİTLİ
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ’NİN
HEPATOSELÜLER KARSİNOM
SAPTANMASINDAKİ ETKİNLİĞİ :
RADYOLOJİK PATOLOJİK KARŞILAŞTIRMA

UZMANLIK TEZİ
DR FATİH GÜLBAY KAYA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FUNDA OBUZ

İZMİR- 2013

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER SİROZU NEDENİYLE
TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA
PREOPERATİF 64 KANALLI ÇOK KESİTLİ
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ’NİN
HEPATOSELÜLER KARSİNOM
SAPTANMASINDAKİ ETKİNLİĞİ :
RADYOLOJİK PATOLOJİK KARŞILAŞTIRMA**

**UZMANLIK TEZİ
DR FATİH GÜLBAY KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FUNDA OBUZ**

İZMİR- 2013

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğer Anatomisi.....	2
2.2. Hepatoselüler Karsinom.....	5
2.3. Karaciğer BT Tekniği.....	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	32
5. OLGU ÖRNEKLERİ.....	44
6. TARTIŞMA.....	48
7. SONUÇ.....	54
8. ÖZET.....	55
9. KAYNAKLAR.....	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. EASL’ye göre HSK tanı kriterleri	9
Tablo 2. HSK için TNM Evrelemesi	15
Tablo 3. HSK için Okuda Evrelemesi	17
Tablo 4. HSK için CLIP Evrelemesi	18
Tablo 5. HSK için BCLC Evrelemesi	19
Tablo 6. HSK için tedavi seçenekleri	21
Tablo 7. Araştırmaya katılan hastalarda klinik/patolojik verilere göre siroz etyolojisi	32
Tablo 8. Patoloji ve gözlemcilere göre hastalarda HSK dağılımı ve lezyon boyutları	33
Tablo 9. Hasta bazında veriler, Gözlemci 1 ve 2 ile patolojik sonuçların karşılaştırılması	34
Tablo 10. Hasta bazında gözlemcilerin HSK saptanmasındaki duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV, doğruluk oranı ve tanısal Odds Ratio değerleri	35
Tablo 11. Lezyon bazında veriler, Gözlemci 1 ve Patoloji	36
Tablo 12. Lezyon bazında veriler, Gözlemci 2 ve Patoloji	36
Tablo 13. Lezyon bazında gözlemcilerin HSK saptanmasındaki duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV, doğruluk oranı ve tanısal Odds Ratio değerleri	37
Tablo 14. Gözlemci 1’in lezyon gruplarına göre verileri	37
Tablo 15. Gözlemci 2’nin lezyon gruplarına göre verileri	38
Tablo 16. İki gözlemcinin verileri	
Tablo 17. Lezyon varlığı açısından korelasyon analizi.	39
Tablo 18. Lezyon boyutlarına yönelik ROC eğrisi , eğrinin altında kalan alan ve “Coordinates of curve” verileri.	39-40
Tablo 19. Lezyon saptanabilirliğine yönelik ROC eğrisi ve eğrinin altında kalan alan	42
Tablo 20 . HSK saptanmasına yönelik transplant korelasyonu bulunan BT çalışmaları	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğer anatomik segmentleri	3
Şekil 2. Karaciğer segmentleri ve vasküler yapıları	4
Şekil 3. Sirozda HSK karsinogenezini gösteren şematik çizim	7
Şekil 4. Mozaik patern	10
Şekil 5. Sirotik hastalarda HSK açısından takip algoritması	14
Şekil 6. BCLC Skorlama sistemine göre tedavi protokolü	20
Şekil 7. HSK’da tedavi algoritması.	22

KISALTMALAR

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
ABD : Amerika birleşik devletleri
AFP : Alfa fetoprotein
AJCC : American Joint Committee on Cancer
BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer
BT: Bilgisayarlı tomografi
ÇKBT: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
DN : Displastik nodül
EASL : European Association for the Study of Liver) Avrupa Karaciğer Çalışma Birliği
HBV : Hepatit B virüsü
HCV : Hepatit C virüsü
HSK : Hepatoselüler karsinom
HU: Haunsfield Unit
kV: Kilovolt
LPV : Sol portal ven
mAs: Miliamper saniye
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
NÖD : Negatif öngörü değeri
PEI : Perkütan etanol enjeksiyonu
PÖD : Pozitif öngörü değeri
PVE: portal ven embolizasyonu
RFA : Radiofrekans ablasyonu
RN : Rejeneratif nodül
ROI : Region of interest
RPV : Sağ portal ven
TAKE :Transarteriyel kemoembolizasyon
UCSF : University of California, San Francisco
USG : Ultrasonografi
VKİ : Vena kava inferior

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Funda OBUZ olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Oğuz DİCLE, Prof. Dr. Emine OSMA, Prof. Dr. Dinç ÖZAKSOY, Prof. Dr. Emel ADA, Prof. Dr. Enis İĞCİ, Prof. Dr. Pınar BALCI, Prof. Dr. Ahmet Yiğit GÖKTAY, Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ, Prof. Dr. Süleyman MEN, Prof. Dr. Erkan YILMAZ, Prof. Dr. Mustafa SEÇİL, Doç. Dr. Ali BALCI, Yard. Doç. Dr. Aytaç GÜLCÜ' ye teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Zor ve güzel günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve Radyoloji Anabilim Dalı'nın değerli çalışanlarına teşekkür ederim.

İstatistik konusunda bilgisine başvurduğum Onkoloji Enstitüsünde öğretim üyesi olan sevgili Prof. Dr. Hülya Ellidokuz' a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden manevi desteklerini hiç esirgemeyen, tüm öğrencilik ve meslek hayatım boyunca her zaman bana güç veren, varlıklarıyla beni onurlandıran, aileme ve sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih Gülbey KAYA

29.12.2013

İzmir

1. GİRİŞ VE AMAC

Primer karaciğer kanserlerinin %80-90'ı hepatosellüler karsinom (HSK) olup, tüm malign kanserlerin ise yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Kansere bağlı ölümlerin 4. sıradaki nedeni HSK'dır. Bu hastaların %90'ından fazlasında karaciğer sirozu eşlik etmektedir [1]. Ülkemizde 2008 yılı insidansı 2,5 / 100.000; mortalitesi ise 2,3 / 100.000'dir [2]. HSK insidansı bölgelere göre farklılık göstermekte olup, son yıllarda özellikle sirozun daha başarılı tedavisine bağlı olarak artma eğilimindedir. Cerrahi, perkütan ve transarteriyel çeşitli girişimlerle tedavi edilebilmekle birlikte küratif tedavi rezeksiyon veya transplantasyondur. Ancak tümör boyutu, metastatik hastalık varlığı ve karaciğer rezervinin kısıtlı olması gibi nedenlerle hastaların %20'sinden daha azına küratif tedavi uygulanabilmektedir [3, 4].

HSK tanısı EASL (European Association for the Study of Liver) kılavuzuna göre patolojik veya non – invaziv olmak üzere iki şekilde olmaktadır. Radyolojinin rolü non-invaziv tanı alanında olmaktadır. EASL kılavuzuna göre non-invaziv tanı yalnızca siroz hastalarında, 4 fazlı çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) veya dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılabilmektedir [5]. Tanı açısından tipik HSK bulguları, lezyonun arteriyel fazda hipervasküler olması, portal ya da geç fazda kontrast yıkanması göstermesidir. Kontrastlı US ve anjiografinin tanıya katkısı tartışmalı olup, pozitron emisyon tomografinin (PET BT) yararsız olduğu belirtilmektedir.

Literatürde HSK saptanmasına yönelik BT ve MRG'yi karşılaştıran çalışmaların büyük kısmında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış olup, ÇKBT ve MRG'nin benzer tanısal performans gösterdiği bildirilmiştir. Ancak özellikle küçük lezyonlarda MRG'nin daha üstün olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Baek ve arkadaşları, ÇKBT ve MRG'nin benzer tanı gücünde olduğunu, ancak 1 cm'den küçük lezyonlarda MRG'nin daha başarılı olduğunu bildirmiştir [6]. Pitton ve arkadaşları ise dinamik MRG'nin ÇKBT'ye oranla HSK saptanmasında daha üstün olduğunu belirtirken, [7] Hwang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MRG'nin 2 cm'den küçük lezyonların saptanmasında ÇKBT'ye göre daha etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir [8]. BT ile ilgili yapılan çalışmalarda HSK tanısında duyarlılık % 44 ile % 93 arasında, geniş bir aralıkta bildirilmiştir [9]. HSK tanısında BT'nin performansını değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı, transplantasyon yapılan sirotik hastalarda preoperatif 64 kanallı ÇKBT'nin HSK saptanmasındaki etkinliğini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ

2.1.1. Topografik Anatomi:

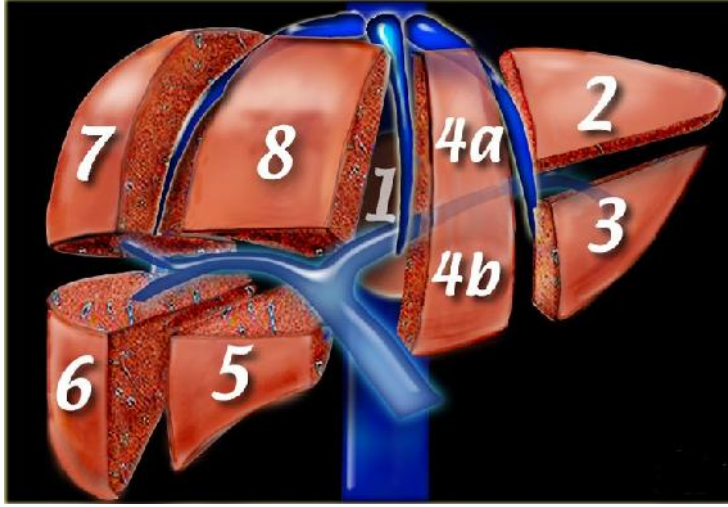
Karaciğer erişkindeki en büyük visseral organ olup, yaklaşık 1500 gram ağırlığındadır. Glisson kapsülü adı verilen bir kapsül ile çevrili olup, iki lob ve sekiz segmente ayrılır. Vena kava inferior (VKİ) fossası, safra kesesi fossası ve diyafragma ile direkt teması olan çıplak alan (Bare area) dışında, karaciğer periton ile sınırlıdır [10].

2.1.2. Karaciğerin Segmental Anatomi:

Karaciğerin visseral yüzünde “rex resesi” adı verilen “H” şeklinde bir alan bulunur. “H” nin lateral bacağı, safra kesesi fossası ile VKİ sulkusu arasını birleştiren çizgi tarafından oluşturulur. “H” nin medial bacağı ligamentum venosumun fissürü oluşturur. “H” nin yatay çizgisini porta hepatis oluşturur. Böylece sol lob falsiform ligament ve ligamentum teres ile ligamentum venozum fissürlerin solunda kalır. Kuadrat lob, porta hepatisin önünde kese fossası ile ligamentum teres fissürü arasındadır. Kaudat lob, karaciğerin visseral yüzünde VKİ sulkusu ile ligamentum venosum fissürü arasındadır. Karaciğerin sağ ve sol lobundan ayrı bir yapı olarak düşünülmelidir. Her bir lobdan da vasküler olarak kanlandığı gibi venöz drenajı birçok küçük ven tarafından direkt olarak VKİ’ye olur. Bu farklı anatomik durum nedeniyle bazı diffüz parankim hastalıklarında bu lob rölatif olarak korunur. Ligamentum venosum kaudat lobu, önündeki sol lob lateral segmentinden ayırır.

Fransız araştırmacı Couinaud, portal dalları ve hepatik venleri temel alarak segmental bir tanımlama yapmıştır. Buna göre karaciğer birbirinden fonksiyonel olarak bağımsız sekiz segmentten oluşmaktadır. Segmentlerin her birinin ayrı vaskülaritesi ve safra drenajı mevcut olup, her segment cerrahi olarak rezidü karaciğerde hasar oluşturmaksızın rezeke edilebilir. Buna göre orta hepatik ven karaciğeri sağ ve sol loba ayırmakta, sağ hepatik ven sağ lobu medial ve lateral sektörlere ayırmakta, sol hepatik ven ise sol lobu medial ve lateral sektörlere ayırmaktadır. Her sektör ise sağ ve sol portal dallar kullanılarak hayali bir transvers çizgi ile süperior ve inferior segmentlere ayrılır. Bu sekiz segment ön bakı açısından saat yönünde, kranio-kaudal açıdan VKİ ’den başlayarak saate göre ters yönde numaralandırılmıştır.

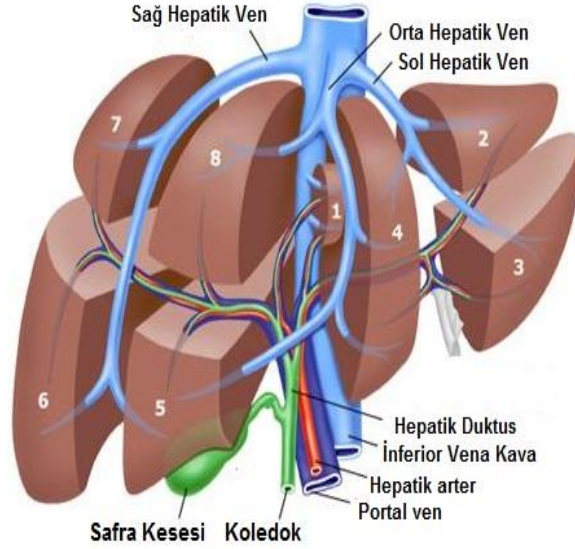
Şekil 1. Karaciğer anatomik segmentleri



2.1.3. Vasküler Anatomi:

Ana portal ven, hepatoduodenal ligament içinde seyreder, sağ (RPV) ve sol (LPV) portal venler olmak üzere iki dala ayrılır. RPV, LPV'den geniş olup, anterior ve posterior olmak üzere iki dalı vardır. Üç ana hepatik ven vardır. En büyük sağ hepatik ven olup, sağ lobun anterior ve posterior segmentlerini birbirinden ayırır. Orta hepatik ven sağ lobu sol lobdan ayırır ve anteroinferior sağ lob ve kaudat lobu drene eder. Sol ve orta hepatik venler genellikle VKİ'ye birleşerek katılırlar. Karaciğeri besleyen hepatik arter çölyak trunkustan ayrılır. Hepatik arter, porta hepatis'te sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır. Arteria hepatica dekstra sağ lobu, arteria hepatica sinistra sol lobu besler [11].

Şekil 2. Karaciğer segmentleri ve vasküler yapıları



2.1.4. Hepatik Ligament ve Fissürler:

Karaciğerin falsiform ligament ve teres hepatis ligamenti olmak üzere iki önemli ligamenti vardır. Falsiform ligament parasagittal düzlemde umblikusa doğru uzanırken, ligamentum teres falsiform ligamentin umblikal başlangıç kısmıdır. Oblik fissür veya safra kesesi fissürü, sağ ve sol lobu birbirinden ayırır. Sagittal fissür veya ligamentum teres fissürü, sol lobu lateral ve medial segmentlere ayırır. Koronal fissür veya ligamentum venozum fissürü ise daha önde sol lobun medial ve lateral segmentleri ile kaudat lob arasındadır [10, 12, 13].

2.1.5. Ana ve İntrahepatik Safra Yolları:

Ana safra kanalı hepatoduodenal ligament içerisinde, portal venin sağ anterolateralinde seyreder. Çapı 8 mm'den küçük olmalıdır. Yaşlılarda ve kolesistektomililerde 10 mm'ye kadar ulaşması patolojik değildir. Sağ ve sol hepatic kanalların birleşim yeri, sağ ve sol portal ven ayırım noktasının hemen önünde yer alır.

İntrahepatik safra yolları, portal venlerin hemen önünde ince kanallar olarak izlenir. İntrahepatik safra yolları BT kesitlerinde normalde görüntülenemez.

2.2. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMA

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji:

Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerin hepatosit kökenli malign tümörüdür. Tüm kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturmakta olup, dünyada yılda 500.000'den fazla insan HSK nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Kansere bağlı tüm ölümlerde dördüncü sırada, erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır. İnsidansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekte olup, hepatit B ve C'nin prevalansının yüksek olduğu Asya ve Afrika'da HSK insidansı da yüksektir. Afrika'da HSK insidansı 24.2/100,000 ve Doğu Asya'da insidans 35.5/100,000 olarak bildirilmiştir [14-16]. Çin Halk Cumhuriyeti'nde yıllık yeni HSK tanısı alan olgu sayısı 137,000 olup, dünyadaki tüm HSK hastalarının %40'tan fazlasını oluşturmaktadır [17]. ABD'de HSK insidansı 1980'de 1,4/100.000 iken 1995'te 2,4/100.000'e ulaşmıştır. 2001'de 100.000'de 2,7 olan bu rakam 2006 verilerine göre 3,2 /100.000'e yükselmiştir [18]. Bu artışın daha gelişmiş tanı yöntemlerine ek olarak son dönem sirotik hastalarda başarılı tedavi yöntemleri sayesinde artan yaşam süresine bağlı olduğu düşünülmektedir [19].

Ülkemizde 2008 yılı verilerine göre HSK insidansı 2,5/100.000 olup ülkemiz düşük ve yüksek riskli ülkeler arasında bulunmaktadır [2]. Etiyolojiye yönelik Uzunalimoğlu ve arkadaşları tarafından yayınlanan toplam 207 hastayı içeren araştırmada, Türkiye'de HSK etiyojisinde en sık HBV enfeksiyonuna sekonder sirozun (%56), ikinci sırada ise HCV enfeksiyonu (%23,2) ve buna bağlı oluşan sirozun, üçüncü sırada ise alkolik karaciğer hastalığının olduğu bildirilmektedir [20].

2.2.2. Cinsiyet/Yaş Dağılımı:

HSK, kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülmekte olup, en çok 50 ve 60 yaşları arasında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Yaşla birlikte HSK sıklığı artmakta ve en fazla sıklığa 70 yaşında ulaşmaktadır. Bununla birlikte günümüzde alkole bağlı siroz zemininde gelişen olgular nedeniyle daha genç popülasyonda görülme olasılığı artmaktadır. ABD verilerine göre ortalama tanı yaşı 65 olup, erkeklerde daha sık olduğu bilinmektedir (olguların %74'ü erkeklerde görülmektedir) [21, 22].

2.2.3. Risk faktörleri:

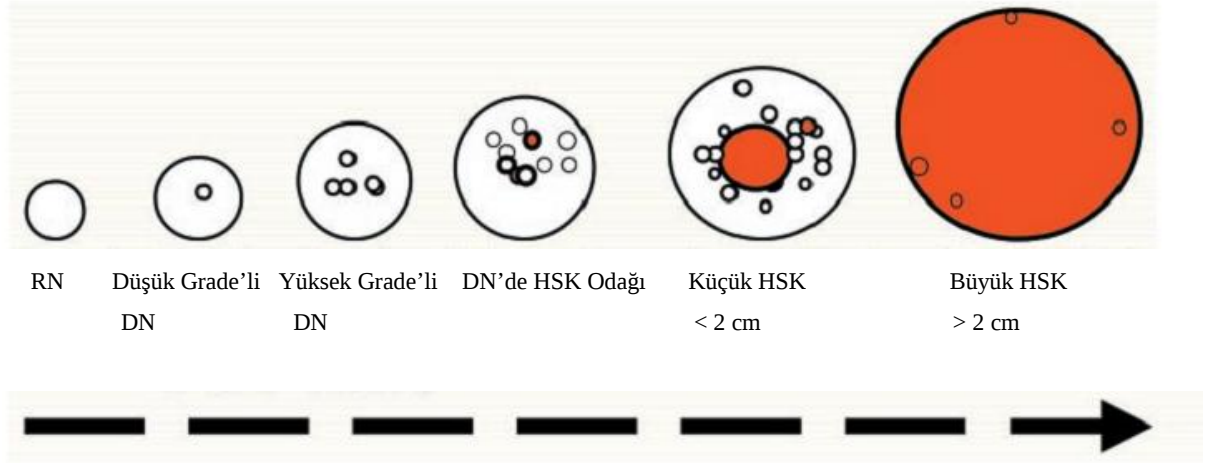
Hepatosellüler karsinomun en önemli risk faktörü sirozdur. Bu hastalarının %90'ından fazlasında karaciğer sirozu eşlik etmektedir [1]. Ülkemizde sirozun en sık nedenleri viral hepatitler (HBV, HCV) ve alkoldür. Bunların dışında HSK riskini artıran diğer faktörler; erkek cinsiyet, non-alkolik karaciğer yağlanması, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, hemokromatozis ve alfa-1-antitripsin eksikliğidir [23]. Ayrıca aflatoksin ve kontamine su ile alınan mavi-yeşil alg toksini Microcystin'in de HSK patogeneğinde önemli olduğu bilinmektedir.

2.2.4. Etyoloji ve Patogenez

HSK çoğunlukla risk faktörlerinden birini veya bir kaçını taşıyan hastalarda yıllar içinde gelişen bir kanserdir. Karaciğerde virüsler, alkol kullanımı, non-alkolik karaciğer yağlanması gibi durumlara bağlı devam eden karaciğer hasarına yanıt hücresel döngüde artış şeklindedir ve bunun sonucunda rejenerasyon meydana gelir. Etken ne olursa olsun karaciğerde ilk önce inflamasyon görülür. İnflamasyondan sonra sırasıyla fibrozis ve rejenerasyon gelişir. Fibrozis ve rejenerasyon sirozun en önemli patofizyolojik göstergeleridir.

Siroz hastalarında yıllık HSK gelişme riski % 3–5'tir [24]. HSK gelişiminde karaciğer hücrelerinde mutasyona sekonder tümör supresör genlerin devre dışı kalması veya proonkogenik genlerin aktif hale gelmesi ilk basamak olarak bilinmektedir. Sonrasında hücresel döngüde artış ile birlikte rejeneratif nodüller meydana gelir. Rejeneratif nodüldeki bazı hepatositlerde genomik değişiklikler ilerler, atipi ve karaciğer hücresinde displazi meydana gelir. Bu değişikliklerle lezyonda boyut ve hücresel içerikte artış meydana gelir ve displazik odak HSK'ya dönüşür.

Şekil 3. Sirozda HSK karsinogenezini gösteren şematik çizim



Şekil 3'e göre; rejeneratif nodülde (RN) nükleus ve sitoplazmada boyut ve hücresel içerikte artışla karakterize atipi gelişir ve displastik nodül (DN) meydana gelir. DN içerisinde HSK odağı oluşabilir. Bunu önce küçük HSK, sonra büyük HSK (>2 cm) oluşumu takip eder. Nodülde eş zamanlı olarak arteriyel beslenmede artış meydana gelir [25].

2.2.5. Hepatosellüler Karsinom ve Siroz Nodüllerinde Tanı

2.2.5.1. Hepatosellüler Karsinom

HSK gelişimi, çoğunlukla kronik karaciğer hastalığı veya siroz zemininde çok basamaklı bir süreç şeklinde ortaya çıkmaktadır. Daha önce belirtildiği gibi hepatokarsinogenezis olarak adlandırılan bu süreç rejeneratif nodül ile başlar, düşük grade displastik nodül ve yüksek grade displastik nodül şeklinde devam eder ve erken HSK ile sonlanır [26]. Bu dönemde HSK'ye dönüşen lezyonda yeni damar oluşumu söz konusu olup, lezyonun portal beslenmesi azalırken, arteriyel beslenmesinde artış meydana gelir.

HSK'ya bağlı semptomatik olan ve ileri evre hastalarda yaşam beklentisi oldukça kötüdür (5 yıllık yaşam beklentisi %0–10) . Ancak erken tanıyla etkin tedavi sağlanabilmekte olup, bu grupta yaşam beklentisi 5 yıl için % 50–70 olarak bildirilmiştir [27, 28].

Erken tanı özellikle yüksek risk popülasyonunda rutin izlem ile mümkün olmaktadır. Günümüzde HSK ile ilgili kılavuzlarda 6 ila 12 ayda bir kesitsel radyolojik değerlendirme ve alfa fetoprotein (AFP) takibi önerilmektedir. AFP izlemi kolay ve ucuz olmasına karşın

sensitivitesi % 40-64 ile oldukça düşüktür [29, 30]. AFP tümör hücreleri yanısıra rejenerasyon gösteren hepatositlerden de salınır. Bu nedenle kronik aktif hepatit, karaciğer rezeksiyonu veya toksik karaciğer hasarı sonrası rejenerasyona bağlı olarak yükselebilir. Ayrıca intrahepatik kolanjiyelüler karsinom ve bazı kolon karsinomu metastazlarında artabileceği bildirilmiştir [31]. Ancak uygun klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda AFP değerinin 400 ng/ml'den fazla olması HSK tanısında oldukça spesifiktir [29, 30].

2.2.5.1.1. Ultrasonografi

Sirozlu hastalarda serolojik yöntemlerin yetersizliği nedeniyle radyolojik takip gerekmektedir. Ancak takipte kullanılacak görüntüleme yöntemi tartışmalıdır. Ultrasonografi (USG) ucuz olması ve radyasyon gerektirmemesi nedeniyle yüksek riskli hastalarda takipte kullanılabilir. USG özellikle tecrübeli ellerde oldukça yararlı olup, duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %60-80 ve %45-94 arasında bildirilmiştir [32]. Bu bakımdan USG ile tarama sirotik hastalarda tanısal açıdan başarılı ve maliyet etkin bir yöntem olarak değerlendirilmektedir [33, 34]. Ancak USG cerrahi yapılacak olgularda yeterli anatomik detaylara ulaşamaması ve ayrıca özellikle küçük boyutlu tümörlerin gösterilmesinde sıkıntılar olması nedeniyle tek başına yeterli bir modalite olamamaktadır. Bunun dışında sirotik zeminde yer alan rejenerasyon nodülleri nedeniyle USG ile HSK tanısı zor olabilmektedir. HSK lezyonları, USG incelemede çoğunlukla oval veya yuvarlak şekilli, keskin sınırlı olup ekojeniteleri hipoekoikten hiperekoikçe değişebilmektedir. Doppler incelemede HSK nodüllerinde artmış arteriyel vaskülarite gösterilebilir.

2.2.5.1.2. Bilgisayarlı Tomografi

HSK soliter lezyon, etrafında satellit nodüller bulunan dominant kitle, multifokal lezyon ve diffüz hepatik infiltrasyon şeklinde dört farklı büyüme paterni gösterir. Makroskopik olarak nodüler, masif ve diffüz patern tanımlanmaktadır. En sık rastlanılan şekli nodüler paterndir. Genelde bir tane dominant nodül ve etrafında bir ya da daha fazla sayıda satellit nodülden oluşur. Masif patternde karaciğer lobunun büyük kısmını ya da tamamını içeren ayrı olarak seçilebilen kitle mevcuttur. Diffüz patern en az görülen formdur ve hemen her zaman sirozla ilişkilidir.

Arteriyel, portal ve geç faz görüntüleri içeren BT incelemesi HSK tanı ve karakterizasyonunda değerli bir yöntemdir. Yöntemin geniş bir aralıkta bildirilen duyarlılık ve

özgüllük değerleri söz konusudur. Hwang ve arkadaşları çalışmalarında helikal BT ile duyarlılığı %68, özgüllüğü %93 olarak bildirmiştir [35]. Bununla birlikte küçük lezyonların gözden kaçabilmesi, radyasyon dozu ve kontrast madde gerekliliği yöntemin dezavantajlarıdır.

BT HSK tanısının yanısıra perihepatik lenf nodları, vasküler invazyon ve metastazların gösterilmesinde oldukça değerli bir yere sahiptir. EASL (European Association for the Study of the Liver) ve AASLD'nin (American Association for the Study of Liver Diseases) HSK ile ilgili kılavuzlarında siroz hastalarında iki cm'den büyük olan ve kontrastlı BT veya MRG'de tipik görüntüleme özellikleri (arteriyel fazda kontrastlanan, portal veya geç fazda kontrast yıkanması gösteren) bulunan lezyonlarda biyopsiye gerek kalmaksızın HSK tanısının konulabileceği belirtilmiştir [36-38]. Bir ile iki cm çapındaki nodüllerde ise biyopsi olmaksızın HSK tanısı için BT ve MRG'nin her ikisinde de tipik görüntüleme özellikleri bulunmalıdır. Öte yandan HSK tanısında yalnızca vaskülarite ile ilgili kriterlerin kullanılmasının atipik kontrastlanma gösteren ya da hipovasküler nitelikli HSK'larda tanı güçlüğüne yol açacağı unutulmamalıdır. Yine bazı hastalarda sirotik anormal karaciğer parankimini infiltran HSK'dan ayırmak mümkün olmayabilir.

Tablo 1. EASL'ye göre HSK tanı kriterleri.

HSK Tanı Kriteri
1. Histopatolojik Tanı
2.Non-invaziv Tanı (yalnızca sirozlu hastalarda)
a) Radyolojik Tanı ; iki farklı incelemede > 2 cm arteriyel fazda hipervasküler kitle
b) Kombine Tanı ; tek inceleme yöntemiyle > 2 cm arteriyel fazda hipervasküler kitle ve > 400 AFP

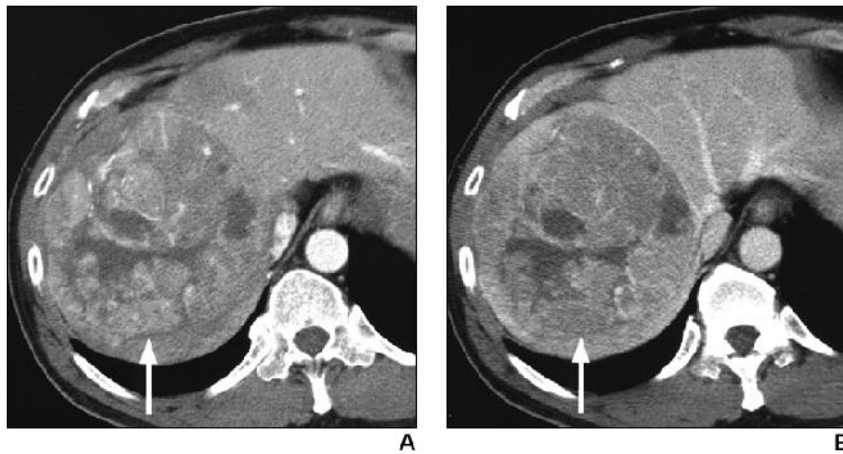
Kontrastsız BT'de HSK lezyonları izodens ya da hipodens olarak izlenir. Varsa lezyonun yağ veya kanama içeriği kolaylıkla ortaya konulabilir. Ancak kontrastsız tetkik çoğu merkezde rutin olarak kullanılmamaktadır.

Dinamik görüntülerde ise lezyonun görüntüleme özellikleri boyutuna göre farklı olabilir. Boyutu 2 cm'den küçük olan HSK lezyonlarının en sık kontrastlanma paterni artmış kan akımı ve tümöre bağlı neovaskülarizasyon nedeniyle arteriyel fazda homojen ve hiperdens kontrastlanma, portal fazda ise kontrast yıkanmasına bağlı hipodens görünümüdür.

Geç fazda ise kontrast yıkanması sebat eder ya da bazen kontrast yıkanması yalnızca geç fazda görülebilir. Bu nedenle tanı için multifazik inceleme gereklidir. Arteriyel fazda hipervasküler lezyon izlenmesinin HSK tanısında oldukça destekleyici bir bulgu olduğu ve portal venöz faz ya da kontrastsız seriye oranla lezyon saptanmasında daha güvenilir olduğu bildirilmektedir [39-42]. Hipovasküler HSK, lezyonun karaciğer parankimine göre hem arteriyel hem portal fazda eşit ya da daha az kontrastlanma göstermesidir. Bu durum özellikle erken evre HSK (2 cm'den küçük) lezyonlarında izlenmektedir. Bu görünüm olasılıkla tümörde normal portal kanlanmanın azaldığı ancak henüz arteriyelizasyonun tamamlanmadığı, ikili vasküler beslenmenin olduğu karsinogenez aşamasını yansıtmaktadır [43, 44].

Boyutu 2 cm'den büyük tümörler arteriyel fazda heterojen veya mozaik paternde kontrastlanma gösterir. Mozaik patern, tümörün içerisindeki nodül ve septalara bağlı farklı atenüasyon alanları içermesi ve farklı kontrastlanma olması durumudur (Şekil 4). HSK tanısını destekleyen diğer bulgular ince, keskin sınırlı peritümoral kapsül varlığı, portal ven infiltrasyonu ve tümör içerisinde gros yağ dokusu varlığıdır. Ancak bu bulgular ne yazık ki daha çok büyük lezyonlarda görülebilir ve küçük lezyonların bazıları BT'de gözden kaçır. HSK, vasküler 'encasement' ya da invazyon yapabilir. Özellikle venöz invazyon HSK için önemli bir belirteç olup, metastaz ya da diğer hepatik neoplazilerde seyrek olarak izlenir. Bu hastalarda arteriyel faz görüntüleri tümör trombusunu benign trombüsten ayırmada yardımcıdır [39-41] .

Şekil 4. Mozaik patern. Arteriyel (A) ve portal (B) fazlarda sağ lobdaki büyük kitlenin her iki fazda da heterojen olduğu, A'daki görüntüde okla işaretli hipervasküler alanın B'deki görüntüde kontrast yıkanması gösterdiği görülüyor [39].



Bazı HSK olguları yalnızca portal fazda izlenebilmektedir [35, 45, 46]. Kontrastsız ya da geç faz görüntülerin (5. dk.) tümör saptanması ve karakterizasyonunda yararlı olduğunu bildirien yayınlar vardır [35, 45, 47, 48]. Oliver ve arkadaşları kontrastsız BT'nin arteriyel ve portal fazda izlenmeyen bazı HSK nodüllerini tespit edebildiğini belirtirken, bazı araştırmacılar ise kontrastsız görüntülerin katkısının olmadığını bildirmişlerdir [47-49]. Kontrastsız ve geç faz görüntülerin faydası tartışmalı gibi görünmektedir.

2.2.5.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG radyasyon ya da iyonlu kontrast madde kullanmaksızın HSK tanısında güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Colli ve arkadaşları MRG'nin duyarlılığını %81, özgüllüğünü %85 olarak bildirmişlerdir [34]. HSK'nın MRG sinyali lezyonun yapısı, tümör derecesi ve tümör içi yağ ile glikojen içeriğine bağlıdır. İyi diferansiye tümörler T1A görüntülerde hiperintens, T2A görüntülerde izointens olarak izlenirken, kötü diferansiye tümörler T2A'da hiperintens, T1A'da izointenstir. Dinamik MRG'deki bulgular dinamik BT bulguları ile benzerdir. HSK oluşumunda arteriyel beslenme giderek artar ve HSK'nın bilinen kontrastlanma paterni ortaya çıkar. Karaciğere spesifik MR kontrastlarının özellikle displastik nodül HSK ayırımında yararlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır [50-52] . Hepatobilier fazda hipointens lezyon HSK'ı desteklerken, lezyonun izointens ya da hiperintens olması benign nodüler lezyonları desteklemektedir. Ancak bazı erken HSK lezyonlarının hepatobilier fazda izointens ya da hiperintens olabildiği; yine bazı displastik nodüllerin ise hipointens olabildiği ve görünümünün örtüşebildiği unutulmamalıdır [52].

MRG'de difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), HSK tanısında ve karaciğer içindeki yaygınlığın belirlenmesinde yararlı olmaktadır. Xu ve arkadaşları HSK tanısı alan hastaların %97,5'inde difüzyon MRG'de hafif veya belirgin difüzyon kısıtlılığı olduğunu, displastik nodülü olan hastalarda ise %21 oranında difüzyon kısıtlılığı olduğunu bildirmişlerdir [53] . Yine HSK'nın displastik nodüle göre ADC değerlerinin daha düşük olduğunu ve bu hasta grubunda difüzyon MRG'nin yararlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Lim ve arkadaşları infiltran HSK lezyonlarında difüzyon MRG ile lezyon seçilebilirliği ve lezyon-karaciğer kontrastının daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir [54] .

2.2.5.2. Rejeneratif Nodüller

Rejeneratif nodüllerin beslenmesi ağırlıklı olarak portal sistemdendir [55] ve buna bağlı olarak arteriyel ve portal fazda karaciğer ile izodens görünümde izlenirler. Arteriyel fazda belirgin kontrastlanma görülmez. Bu lezyonlar MRG’de T1 ve T2’de izointens olarak görünürler. Siderotik rejeneratif nodüller demir içeriği nedeniyle kontrastsız BT’de parankime göre hiperdens olarak izlenirken kontrastlı incelemede parankimle izodens olup seçilemezler. MRG’de ise T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak görünür [56, 57].

2.2.5.3. Displastik Nodüller

Displastik nodüllerin patolojik olarak düşük dereceli (adenomatöz hiperplazi) ve yüksek dereceli (atipik adenomatöz hiperplazi) olmak üzere iki formu tanımlanmıştır. Çoğu 1-1,2 cm çapındadır. Rejeneratif nodüller (RN) gibi ağırlıklı olarak portal venden beslenirler, ancak minör bir arteriyel beslenme söz konusudur. Yüksek dereceli displastik nodüle dönüştükçe lezyonda arteriyel beslenme oranı artar [58]. Düşük dereceli displastik nodüller dinamik BT incelemesinde RN’ye benzer şekilde çevre parankimle izodens olup birbirinden ayrımı yapılamaz. Yüksek dereceli displastik nodüllerin değişken radyolojik görünimleri vardır. Nadiren arteriyel fazda kontrastlanan displastik nodüller de tanımlanmış olup erken HSK nodülü ile karışabilir [59-62]

Displastik nodüller MRG’de ise T1’de hiperintens iken, T2’de izointens/hipointens olarak görülür. T2’de neredeyse hiçbir zaman hiperintens olmaması, erken dönem HSK’dan ayırırda kullanılabilir [63].

2.2.5.4. Displastik Nodülde HSK Odağı

BT’de displastik nodül gibi karaciğerle izodens olarak izlenir. MRG’de ise “nodül içinde nodül görünümü” olarak tanımlanan T2’de hipointens lezyon içerisinde hiperintens HSK odağı izlenir. Yine santraldeki bu hiperintens odak dinamik serilerde kontrastlanma gösterebilir [64-66].

2.2.6. Biyopsi Gerekliliği

HSK gelişme olasılığı nedeniyle takip edilen olgularda biyopsi gerekliği halen tartışmalıdır. Büyükçe bir kitlesi olan ve transplantasyon ya da rezeksiyon yapılamayacak olgularda palyatif tedavi öncesi biyopsi yapılması gerekli değildir [5].

Ultrasonografide, <1 cm çapında nodülün saptanması durumunda, malignite riskinin düşük olması nedeniyle biyopsi yerine yakın takip önerilir.    ve altı ay aralıklarla ultrasonografik takip gerekmektedir. İki yıllık takip sonucunda kitle boyutunda deği lik yoksa, hasta tekrar rutin takip programına alınmalıdır.

Sirotik bir hastada USG taramasında 1-2 cm arası boyutta nodül tespit edilirse iki ayrı dinamik tetkik (BT taraması, kontrastlı USG veya kontrastlı MRG) ile ileri değerlendirme yapılmalı ve bu incelemelerde lezyon HSK açısından tipik özellikler gösteriyorsa (arteriyel fazda hipervasküler, portal/venöz fazda yıkanma) biyopsi yapılmasına gerek olmayıp HSK tedavisine ba lanabilir. Eğer bulgular HSK açısından tipik değilse lezyondan biyopsi alınmalı, biyopsi sonucu negatif olan olgular yakın takip edilmelidir.

Lezyon boyutu >2 cm ve tek bir dinamik görüntüleme tetkiki sonucu HSK ile uyumlu ise, ek olarak AFP değeri >200 ng/mL ise biyopsiye gerek yoktur. Bununla birlikte, görüntüleme tetkikleri tipik değilse veya siroz olmayan karaciğer dokusunda nodül saptanırsa biyopsi almak gerekmektedir.

HSK açısından biyopsi sonucu negatif olan hastalar 3-6 ay aralıklarla nodülün kaybolması, büyümesi veya HSK'ya dönüşme ihtimali göz önünde bulundurularak USG veya BT ile izlenmelidir. Eğer lezyonda büyüme veya HSK açısından ku kulu deği likler saptanırsa biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir [5, 67, 68].

Şekil 5. Sirotik hastalarda HSK açısından takip algoritması



2.2.7. Evreleme

HSK çoğunlukla, kronik karaciğer hastalıkları ve sirozun seyri sırasında geç tanı alır. Bu olgularda tanıdan sonra ortalama yaşam beklentisi 6-20 aydır [69, 70]. Tedavi seçenekleri hastalığın evresi ve altta yatan karaciğer hastalığının yaygınlığı ile ilişkilidir.

2.2.7.1 Evreleme ve Skorlama Sistemleri

HSK'da prognozu belirlemek açısından çeşitli skorlama sistemleri önerilmişse de henüz tümüyle kabul görmüş bir skorlama sistemi yoktur [71-74]. Günümüzde en sık kullanılan dört farklı skorlama sistemi mevcut olup bu sistemlerde altta yatan karaciğer hastalığı, kitlesel lezyonun boyutu, kitlenin komşu yapılara invazyonu ve metastaz varlığı gibi prognostik faktörler irdelenmektedir.

2.2.7.1.1 TNM Evrelemesi

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından en son 2010 yılında revize edilmiştir. Tümör sayısı ve vasküler invazyon varlığını tanımlarken siroz varlığı, tümör derecesi ve fibrozis skorunu dikkate almaz. Ancak büyük bir kohort çalışmasında karaciğer nakli yapılmış olan hastalarda transplant sonrası prognozu belirlemede en değerli yöntem olduğu saptanmıştır [75, 76].

Tablo 2. HSK için TNM Evrelemesi

Primer tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilememektedir.
T0	Primer tümöre ait kanıt yoktur.
T1	Vasküler invazyonun olmadığı soliter tümör
T2	Vasküler invazyonu bulunan soliter veya multipl tümör, kitleler < 5 cm
T3a	Herhangi bir tanesi 5 cm’den büyük multipl tümör
T3b	Portal ven ya da hepatik venin major dallarını invaze eden tek ya da multipl tümör, boyut önemsiz
T4	Viseral periton ya da safra kesesine direkt invazyonu bulunan tümör (ler)

- Vasküler invazyon gros veya mikroskopik invazyonu belirtir.
- Multipl tümör, satellit odaklar, multifokal tümörler ve intrahepatik metastazları ifade etmektedir.

Bölgesel lenf nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı vardır.

Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yoktur.
M1	Uzak metastaz vardır.

Fibroz Skoru (F):	
F0	Fibroz skoru 0-4 arasında (hiç yok-orta derece fibrozis)
F1	Fibroz skoru 5-6 arasında (ciddi fibrozis veya siroz)

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

Histolojik Grade (G)	
G1	İyi diferansiye
G2	Orta derecede diferansiye
G3	Kötü diferansiye
G4	Andiferansiye

Fibrozis skorlaması tümör evrelemesinde kullanılmamakla birlikte önemli bir prognostik faktördür. TNM evreleme sistemine göre 5 yıllık sağkalım oranları evre 1 için %55, evre 2 için %37, evre 3 için %16'dır [75, 77, 78].

2.2.7.1.2 Okuda Evrelemesi

TNM'den farklı olarak tümör büyüklüğünün yanısıra sirozun şiddetini gösteren üç parametreyi kullanır. Bunlar asit miktarı, serum albumin ve bilirubin seviyeleridir. Vasküler invazyonu ya da nodal metastazı dikkate almayıp daha çok klinik bir skoreleme sistemi olarak kullanılmaktadır.

Tablo 3. HSK için Okuda Evreleme Sistemi

HSK için Okuda Evreleme Sistemi		
Kriter	Pozitif	Negatif
Tümör Boyutu*	>%50	< %50
Asit	Klinik olarak saptanabilir düzeyde	Klinik olarak saptanamayacak düzeyde
Albumin	<3 mg/dL	>3 mg/dL
Bilirubin	>3 mg/dL	<3 mg/dL

*Kesitsel görüntülemelerde tümörün en büyük boyutunun karaciğerin en büyük boyutuna oranı

Evre I	Pozitif bulgu yok
Evre II	Bir veya iki pozitif bulgu
Evre III	Üç veya dört pozitif bulgu

Okuda sistemi HSK evrelemesinde kullanılır. Tedavi edilmemiş hastalarda Okuda sistemine göre yaşam beklentisi evre 1, 2 ve 3 için sırasıyla 8,3, 2,0 ve 0,7 aydır [79].

2.2.7.1.3. CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) Skorlama Sistemi:

Tümör özellikleri (makroskopik tümör morfolojisi, serum alfa fetoprotein seviyesi ve portal ven tromboz varlığı/yokluğu) ve siroz şiddet indeksi ile bir arada değerlendirerek hastaları 0 ila 6 arasında derecelendirir.

Tablo 4. HSK için CLIP Evrelemesi

	Skor
Child-Pugh Evresi	
A	0
B	1
C	2
Tümör Morfolojisi	
Soliter nodül ve $\leq$ %50 uzanım	0
Multinodüler lezyon ve $\leq$ %50 uzanım	1
Masif tümör veya $>$ %50 uzanım	2
Alfa-fetoprotein	
<400	0
≥ 400	1
Portal ven trombozu	
Yok	0
Var	1

HSK için yaşam beklentisini belirlemede kullanılan CLIP skorlama sistemine göre bir çalışmada ortalama yaşam beklentisi kategori 0, 1, 2, 3, 4-6 için sırasıyla 36, 22, 9, 7 ve 3 ay olarak bulunmuştur [80].

2.2.7.1.4. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Skorlama Sistemi:

1999 yılında yayınlanan Barcelona kriterlerine (BCLC) göre HSK, tümör yükü, karaciğer rezervi ve hastanın genel durumuna göre en iyi tedavinin belirlenmesine yönelik olarak evrelendirilmiştir. Bu sisteme göre HSK beş evrede değerlendirilmektedir. [72, 81]

Çok erken dönem (0) : Karsinoma in situ olarak tanımlanan ya da 2 cm'yi aşmayan, portal hipertansiyonun olmadığı gruptur. Bu hastalar cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyon gibi daha radikal tedavilerden fayda görebilir.

Erken dönem (A) : Erken evredeki tümör ve asemptomatik hastaları içerir. Bu hastalar cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyon gibi daha radikal tedavilerden fayda görebilir.

Ara dönem (B); Multifokal HSK odağı bulunan asemptomatik hastaları tanımlar ve bu hastalar, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) gibi lokal tedaviler için en önemli adaylardır.

İleri dönem (C) : Semptomatik hastaları ve/veya vasküler invazyon ya da ekstrahepatik invazyon gösteren tümörü olan hastaları içerir. Bu hastalarda antianjiojenik (sorafenib) tedavinin yaşam beklentisini arttırdığı gösterilmiştir.

Terminal dönem (D): Karaciğer yetmezliği bulunan ve ileri derecede kötü prognozu olan hastaları içerir. Bu hastalar için tedavi palyasyona yönelik olmalıdır [82, 83].

Tablo 5. HSK için BCLC Evrelemesi

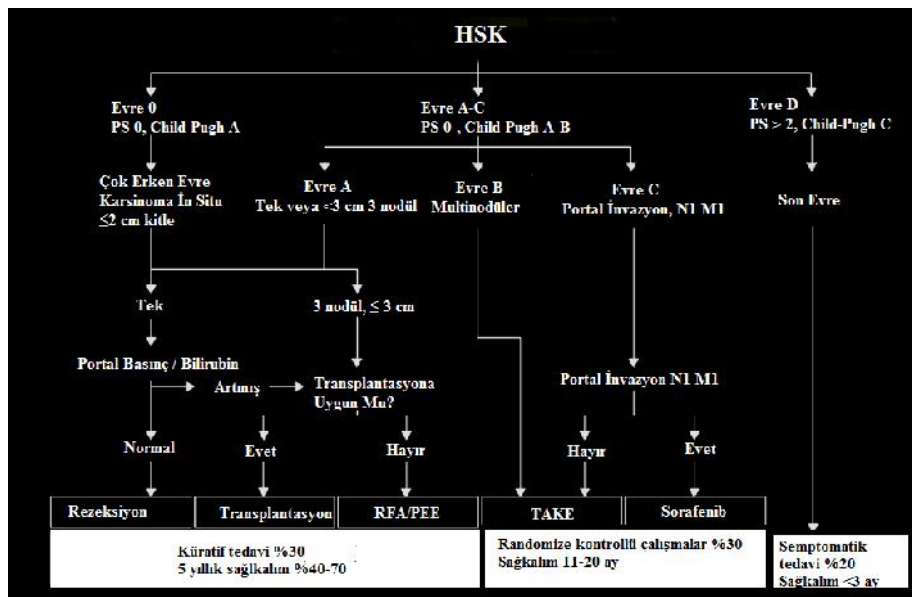
Evre	Tümör		Karaciğer Fonksiyonu (CTP)	PD
	Sayısı	Boyutu		
Çok Erken (0)	*Tek tümör, PHT eşlik etmiyor *Karsinoma in situ	≤ 2 cm	A	0
Erken (A)	*Tek tümör < 5 cm *3 veya daha az sayıda, her biri 3 cm'den küçük tümörler	≤ 5 cm ≤ 3 cm	A-B	0
Ara (B)	Büyük veya multinodüler	> 5 cm	A-B	0
İleri (C)	Vasküler invazyon ya da ekstrahepatik yayılım	Herhangi	A-B	1-2
Terminal (D)	Herhangi bir tümör	Herhangi	C	3-4

CTP, Child-Turcotte-Pugh; PHT, portal hipertansiyon; PD, Performans durumu

Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması			
	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Total bilirubin	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Protrombin zamanı (uzama)	1-3 sn	4-6 sn	>6sn
Albumin	>3,5 mg/dl	2,8-3,5 mg/dl	< 2,8 mg/dl
Asit	Yok	Hafif (diüretiğe yanıt var)	>Orta (diüretiğe yanıt yok)
Ensefalopati	Yok	Hafif	Ciddi
Toplam Puan ≤6 Child A, 7-9 Child B, ≥ 10 Child C			

Performans Durumu	
Durum	Tanım
0	Normal Aktivite
1	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın birkaç semptomu veya bulgusu olabilir
2	% 50'den az zamanı yatarak geçiriyor
3	% 50'den çok zamanı yatarak geçiriyor
4	%100 yatalak durumda.

Şekil 6. BCLC Skorlama sistemine göre tedavi protokolü. N1 rejyonel lenf nodu metastazı, M1 uzak metastaz, PEE perkütan etanol enjeksiyonu; PS performans durumu; RFA, radiofrekans ablasyonu, TAKE, transarteriyel kemoemolizasyon [84].



2.2.8. Tedavi Seçenekleri

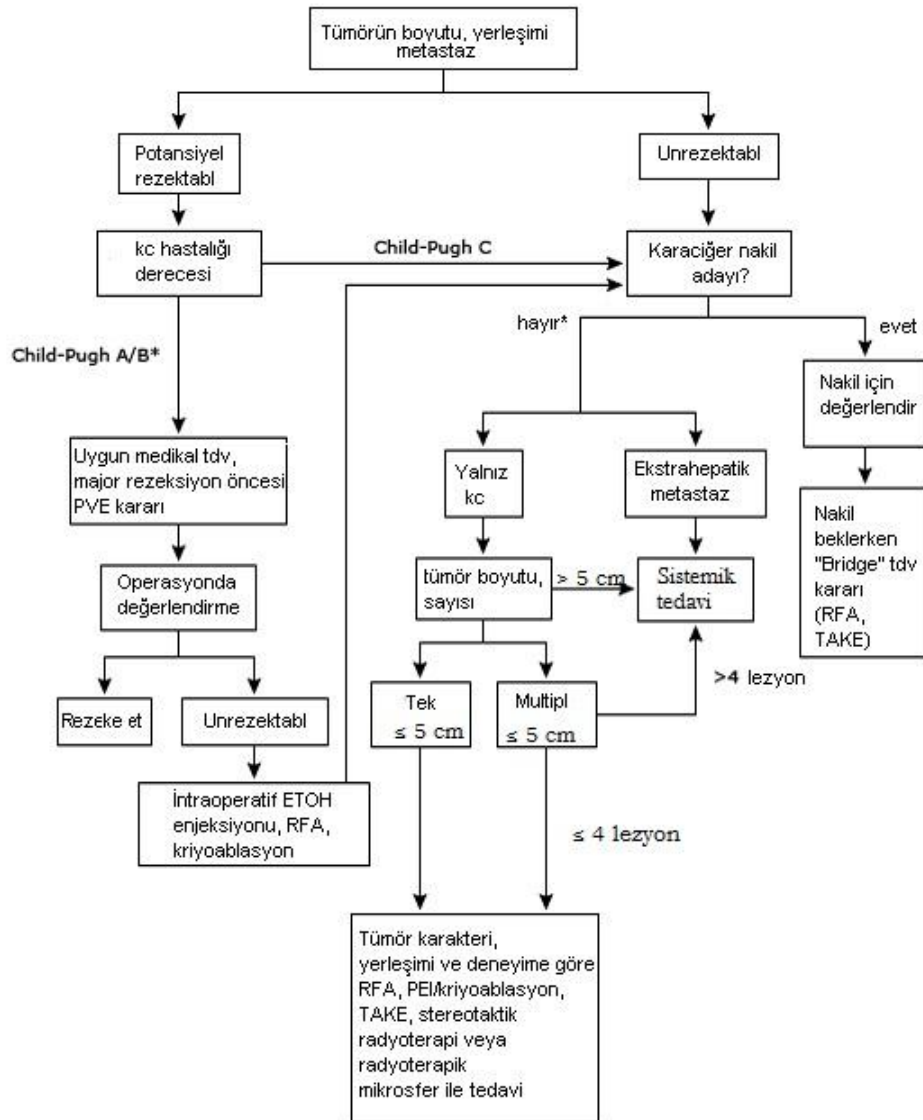
Hepatosellüler karsinomun tedavi seçiminde en önemli faktör hastanın karaciğer rezervidir. HSK'nın tedavi seçenekleri beş grupta incelenir. Uygun hastalarda beş yıllık yaşam cerrahi tedavi alanlarda %60-70 iken, perkütan girişimlerde %40-50 arasındadır [24, 84, 85] .

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD) 2010 yılında güncellenen tedavi kılavuzu verilerine göre, tam yanıt ve kür şansının olduğu bilinen tedaviler cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyondur [86, 87].

Tablo 6. HSK için tedavi seçenekleri

HSK Tedavi Seçenekleri
Cerrahi Tedavi *Karaciğer transplantasyonu *Rezeksiyon
Perkütan girişimler *Alkol ablasyonu *Radyofrekans termal ablasyon
Transarteriyel girişimler *Embolizasyon *Kemoembolizasyon *Kemoperfüzyon *Radyoembolizasyon
Radyoterapi
Kemoterapi
Gen ve immünoterapi

Şekil 7. HSK'da tedavi algoritması. ETOH: etanol; PEI: perkütan etanol enjeksiyonu; PVE: portal ven embolizasyonu; RFA: radiofrekans ablasyonu; TAKE: transkateter arteriyel embolizasyon. * Child-Pugh B sirotik hastalar için rezeksiyonun uygunluğu oldukça tartışmalıdır. • Karaciğer nakli için Milan kriterlerinin dışında kalıyorsa evre küçültücü cerrahi (RFA, TAKE) uygulanarak karaciğer nakli için tedavi sonrası tekrar değerlendirilebilir. Sistemik tedavi seçenekleri klinik araştırmaya katılması veya sorafenib verilmesidir.



2.2.8.1 Cerrahi Tedavi

2.2.8.1.1. Rezeksiyon

Hepatosellüler karsinomlu hastalarda temel tedavi yöntemlerindendir. Sirozu olmayan veya kompanse erken evre sirozda ilk tedavi seçeneğidir [88]. Karaciğer yüksek rejenerasyon kapasitesine sahip bir organ olduğundan sirotik olmayan karaciğerin 2/3 oranında rezeksiyonu fonksiyonel yetmezliğe neden olmadan gerçekleştirilebilir. Dolayısıyla cerrahi planlanırken kritik olarak belirlenmesi gereken konu HSK'nın altta yatan karaciğer hastalığı zemininde gelişip gelişmediğidir [89]. İleri fibrozisi olmayan hastalar cerrahi için uygun adaylardır ve rezeksiyon postoperatif karaciğer yetmezliğine sebebiyet vermeden gerçekleştirilebilir. Ancak sirozu olan hastalarda rezeksiyon, BCLC kriterlerine göre yalnızca çok erken ve erken dönem hastalarda güvenli ve etkili olabilmektedir.

İleri evre karaciğer sirozu olanlarda ve geniş rezeksiyon yapılanlarda postoperatif karaciğer yetersizliği olasılığı artmaktadır. Hastalarda postoperatif karaciğer yetersizliği olasılığını gösteren en önemli kriter Child sınıflamasıdır. Child A ve B'de rezeksiyon yapılabilirken, Child C'li hastalarda rezeksiyon kontrendikedir. Ayrıca operasyon öncesi bilirübini yüksek ve portal hipertansiyon bulguları (varis, trombositopeni) olan hastalar rezeksiyonu tolere edememektedirler. Operasyon öncesi, postoperatif rezidü karaciğer dokusunun volümü hesaplanmalıdır. Sirozu olmayan hastalarda %25, sirozu olan hastalarda %50'den fazla karaciğer dokusu kaldığında rezeksiyon sonrası hastalar işlemi tolere edebilmektedir [90]. HSK'da asemptomatik dönemde tanı konulabilmesi, daha doğru evreleme ve karaciğer fonksiyonlarının daha doğru ölçülebilmesi gibi ilerlemeler sonucu rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım %50'ye ulaşmıştır [91]. Doğru hasta seçimi ile operasyon sonrası karaciğer yetmezliğine bağlı mortalite oranları azalmıştır.

2.2.8.1.2. Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu, karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozuk olan ve bu nedenle rezeksiyon yapılamayan hastalarda uygulanır. Bu tedavide hem HSK hem de altta yatan siroz hastalığı tedavi edilir. Soliter ve 5 cm'den küçük tümörleri olan hastalarda ya da görüntüleme ile saptanamayan, ancak patolojik değerlendirmede farkedilen küçük tümörü olan hastalarda nakil sonrası prognoz yüz güldürücüdür. Bununla birlikte karaciğer nakli için az sayıda olan verici kaynaklarını dikkatli kullanmak ve transplantasyondan fayda görecektir hastaları çok dikkatli seçmek gerekmektedir. Transplantasyon yapılacak hastaları belirlemede

1996'da Mazzaferrol ve arkadaşlarının tanımladığı bazı kriterler genel kabul görmüş ve “Milan kriterleri” olarak adlandırılmıştır. [92].

Bu kriterler ;

- 5 cm'den küçük tek tümör
- 3 cm'den küçük olmak üzere 3 veya daha az sayıda tümör olmasıdır.

Milan kriterlerine uyan olgularda transplantasyon tedavisinde başarılı sonuçlar alınmış olup 5 yıllık yaşam beklentisi %74'e kadar çıkmıştır [93, 94]. Süreç içerisinde cerrahideki teknik gelişmelere de paralel olarak bazı cerrahlar Milan kriterlerinin hasta seçimini fazlasıyla katı bulmuş ve daha geniş endikasyon konulabileceğini ileri sürmüşlerdir [95-97]. Bununla birlikte Milan kriterlerini genişletmek için bu aşamada yeterli veri mevcut değildir. Tanımlanan genişletilmiş karaciğer transplantasyon endikasyonları “ San Francisco kriterleri” olarak adlandırılmaktadır.

San Francisco kriterleri'ne göre;

- 6.5 cm'den küçük tek bir tümör,

-Ya da en büyüğünün çapı 4,5 cm olan ve hepsinin çaplarının toplamı 8 cm'i geçmeyen en fazla 3 tümörü olan hastalara nakil yapılmasının efektif olduğu öne sürülmüştür.

JP Duffy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu grupta tedavi sonrası hastalıksız sağkalım oranları Milan kriterleri grubuyla benzer bulunmuş olup 5 yıllık yaşam beklentisi %64'tür [98]. Karaciğer nakli grubundan dışlanan hastalarda ise 5 yıllık sağkalım ise en fazla %50 civarında olmaktadır [99, 100].

2.2.8.2. Perkütan Girişimler

2.2.8.2.1. Perkütan etanol enjeksiyonu

Bu yöntemde doku içine perkütan yolla verilen etanolla koagülasyon nekrozuna yol açılır. Alkol enjeksiyonunun avantajı uygulamasının kolay ve maliyetinin ucuz olmasıdır. Alkol enjeksiyonu özellikle tümör çapı 3 cm'den küçük olan hastalarda oldukça etkindir ve başarı oranı %90'a yaklaşmaktadır [101]. 3 cm'den büyük lezyonlarda oran %50'ye kadar düşmektedir.

2.2.8.2.2. Radyofrekans ablasyon

Radyofrekans ablasyon (RFA) yöntemi bir çeşit termal ablasyon yöntemidir. Perkütan, laparoskopik veya açık cerrahi yöntemlerle uygulanabilir. En sık perkütan yolla, USG veya

BT eşliğinde uygulanır. RFA'nın en etkin olduğu tümör boyutu 5 cm'nin altında olanlardır. Ancak 5 cm'den büyük çaplı tümörlerde de uygulanabilmektedir. Uygulama için tümör sayısının önemi yoktur. Aşırı hepatik tümör yükü, Child C siroz, portal ven trombozu ve aktif enfeksiyon RFA için kontrendikasyonlardır.

Üç santimetreye kadar olan tümörlerde perkütan etanol enjeksiyonuyla, RFA eşit başarı oranına sahipken, 3 cm'den büyük tümörlerde RFA, alkol enjeksiyonundan daha etkili bulunmuştur. Livraghi ve arkadaşları 3 cm üstü 126 lezyonda RFA uygulamış ve %47,6 oranında tam nekroz sağlayabilmişlerdir [102]. Tam nekroz 3-5 cm infiltrasyonsuz HSK için %71 iken, 5 cm üstünde yalnızca %25 bulunmuştur [103].

2.2.8.3. Transarteriyel girişimler

Dört başlıkta toplanır. Bunlar; transarteriyel embolizasyon, transarteriyel kemoperfüzyon, radyoembolizasyon ve transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) yöntemleridir. Bu yöntemler özellikle cerrahi girişimlerin ve perkütan işlemlerin yapılamadığı hastalarda uygulanabilen tedavi yöntemleridir. Bu tedavi yöntemleri özellikle karaciğer transplantasyon listesinde bekleyen hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Transarteriyel kemoembolizasyonda kullanılan embolizan ajanlar jelatin-lipiodol ve son zamanlarda yaygın olarak kullanılan mikrosfer polivinil alkol partikülleridir. Kemoteropatik ajanlardan doksorubisin, mitomisin ve cisplatin kullanılır. TAKE'de %15-55 arasında parsiyel yanıt saptanmıştır. Bu yöntemde işlem sonrasında karın ağrısı, ateş yüksekliği, halsizlik, bulantı ve kusma gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Bunların dışında gastrik ve duodenal ülserler gelişebilir. Karaciğer rezervi iyi olan, damar invazyonu ve metastazı olmayan hastalarda işlem başarıyla uygulanır. Uygun olmayan hastalarda karaciğer yetmezliği ve hepatorenal sendrom görülebilir [104, 105].

2.2.8.4. Radyoterapi ve Kemoterapi

Hepatoselüler kanser kısmi kemosensitif olduğu için radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği sınırlıdır. Kemoterapide doxorubicin, cisplatin, ifosfamid, carboplatin, etoposide, 5 florourasil, vinkristin, adriamisin ve siklofosfamid kullanılır [106, 107]. Son çalışmalarda antianjiojenik sorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir [108-110].

2.3. Karaciğer BT Tekniği

Abdomende ÇKBT incelemesinde amaç en iyi görüntü kalitesi ve lezyon saptanabilirliğine karşın mümkün olan en düşük doz radyasyon ve kontrast madde kullanımını sağlamaktır. Abdomende BT incelemesi hastanın klinik durumuna göre kontrastsız, kontrastlı ve dinamik yöntem gibi çeşitli şekillerde yapılmaktadır. Multifazik inceleme kontrastsız faz, arteriyel, venöz ve geç fazlarda görüntülemeyi ifade eder. ÇKBT ile tüm karaciğerin tarama zamanının 4 sn'nin altına inmiş olması nedeniyle günümüzde ÇKBT ile arteriyel faz, erken arteriyel faz ve geç arteriyel faz olarak iki farklı şekilde gerçekleştirilebilir. Aslında geç arteriyel faz, arteriyel dominant faz olup özellikle hipervasküler lezyonların tespitinde daha yararlı olduğu bilinmektedir [111-113]. ÇKBT'nin sağladığı hızlı inceleme olanağı nedeniyle kontrast enjeksiyonuna ve uygun gecikme zamanına dikkat edilmelidir. Kontrast enjeksiyonunda sabit gecikme zamanı, test bolus, "bolus tracking" ya da "karaciğer parankim tracking" yöntemleri kullanılabilir. "Bolus tracking" yönteminde çöliak arter düzeyinde aortaya ROI konulur, kontrastlanma için eşik değer 150-180 HU arasında belirlenir. Aortada dansite bu eşik değere ulaştıktan sonra erken arteriyel faz için 6 sn, geç arteriyel faz için 20 sn gecikme zamanı sonrası çekim başlatılır [114]. Genel olarak erken arteriyel faz; yoğun arteriyel boyanma ve minimal portal boyanma ile hepatik venöz ve parankimal boyanmanın olmadığı durumdur. Geç arteriyel fazda ise; portal venöz boyanma, hafif parankimal boyanma ile venöz boyanmanın olmaması söz konusudur.

Portal venöz fazda, 45-50 sn gecikme sonrası tarama başlatılır, bu faz karaciğer parankimi ve portal venlerin en fazla boyandığı fazdır. Hepatik venlerde de kontrast madde mevcut olup hipovasküler lezyonların en iyi gösterildiği fazdır. Denge fazı, 2-5 dk sonra alınan faz olup rutin incelemelerde kullanılmamaktadır. Lezyon saptanmasından çok karakterizasyonunda yardımcıdır. Hipervasküler lezyonlar genellikle bu fazda kontrast yıkanması gösterirler.

2.3.1. Kontrastlanmayı Etkileyen Faktörler

Vasküler kontrastlanmayı birim zamanda verilen iyot miktarı belirlerken, parankimal kontrastlanmayı total iyot dozu belirler. Ayrıca kardiak debi, hasta yaşı, cinsiyeti ve vücut boyutu gibi hasta kaynaklı faktörler kontrastlanmayı etkiler.

2.3.1.1. Vasküler Kontrastlanma

Vasküler kontrastlanmayı belirleyen iki faktör iyot verilme hızı ve enjeksiyon süresidir. İyot verilme hızı kontrast maddenin iyot konsantrasyonu ve enjeksiyon hızı ile ilişkilidir. Ayrıca daha önce belirtildiği gibi hastanın kardiyovasküler durumu ve vücut kitle indeksi arteriyel kontrastlanmayı etkiler.

İyot verilme hızı, operatör kontrolündeki bir parametre olup vasküler kontrastlanma ile direkt orantılıdır. Birimi gI/sn'dir. Arteriyel faz bir görüntü elde edebilmek için iyot verilme hızı en az 1,2 gI/sn; ideali 1,6 gI/sn olmalıdır. 1,6 gI/sn iyot verilme hızını yaklamak ve ideal arteriyel faz bir görüntü yakalayabilmek için 320 mg/ml yoğunlukta iyot içeren kontrast maddeden 5 ml/sn hızla verilmelidir [115-118]. Hızlı enjeksiyon aorta ve hepatik arteriyel kontrastlanmayı artırır. Bu nedenle kontrast madde enjeksiyon hızı en az 4 ml/sn olmalıdır [107]. Literatürde yüksek konsantrasyonda kontrast madde ile hipervasküler lezyonların daha iyi görüntülendikleri bildirilmektedir [107-111]. Total kontrast hacmi ise enjeksiyon verilmiş hızı ile enjeksiyon süresinin çarpımıdır. Yani 5,0 ml/sn hızla verilen kontrast maddenin enjeksiyon süresi 12 sn ise verilen total kontrast madde miktarı 60 ml olacaktır.

Enjeksiyon süresi vasküler kontrastlanmayı yalnızca çekim süresinin uzun (> 10 sn) olduğu incelemelerde etkiler. Bu durumda enjeksiyon süresi uzadıkça vasküler kontrastlanma artacaktır. Ancak abdominal çekimlerde ortalama tarama zamanı yaklaşık 5 sn'dir. Bu nedenle enjeksiyon süresi karaciğer protokollerinde vasküler kontrastlanmada etkili bir faktör değildir.

Hasta ile ilişkili bazı faktörler vasküler ve parankimal kontrastlanmayı etkiler. En önemlisi kardiyak debidir. Debinin azalması kontrast maddenin dağılımını geciktirir ve vasküler kontrastlanma tepe değeri artarken parankimal kontrastlanmanın süresi uzar [119, 120]. Kardiyak debideki %60 azalma aortik kontrastlanmada tepe değerini %30 artırırken, hepatik parankimal kontrastlanma üzerine etkisi daha zayıftır ve %2 artış şeklindedir [121]. Kardiyak debiyi etkileyen en önemli faktörler hasta yaşı ve cinsiyetidir. Kadınlarda kontrast maddenin daha düşük dağılım hacmine bağlı olarak daha hızlı dağıldığı belirlenmiştir. Bir çalışmada yaşa bağlı kardiyak debi azalması nedeniyle ileri yaş olgularda aynı kontrastlanmayı sağlamak için iyot dozu ve enjeksiyon hızının %10 azaltılabileceği belirtilmektedir [121, 122].

2.3.1.2. Parankimal Kontrastlanma

Parankimal kontrastlanma total iyot dozu (mgI) ile total dağılım hacminden (intravasküler ve interstisiyel) etkilenir. Karaciğerde uygun miktarda parankimal kontrastlanmayı sağlamak için (50-60 HU) kg başına 500-600 mgI verilmelidir. Buna göre 500-600 mgI değerine ulaşmak ve yeterli parankimal kontrastlanmayı sağlamak için 300 mg/ml konsantrasyonundaki kontrast maddeden 2 ml/kg kullanmak gerekirken, 400 mg/ml yoğunluktaki kontrast maddeden 1,5 ml/kg kullanmak gerekecektir [123].

2.3.1.3. Serum Fizyolojik (SF) Enjeksiyonu

Karaciğer parankimi esas olarak portal venden gelen kanla kontrastlanır. 64 kanallı ÇKBT'nin hızlı çekim kapasitesi nedeniyle kontrast madde henüz enjektör tüpü, periferik venler, kalp boşlukları gibi ölü boşluktayken tüm karaciğerin taranması tamamlanabilir. Bu nedenle ölü boşluktaki kontrast maddenin hipovasküler tümör saptanmasında yararı yoktur. Ölü boşlukta periferik venlerde göllenmiş kontrast madde miktarı uygulama sonrası 50 ml SF gönderilmesiyle azaltılmalıdır [124].

Venöz sistemi SF'le yıkayarak kontrast maddeyi sistemik dolaşıma katmak, kontrastlanmada azalma olmaksızın total iyot dozunu ve nefropati olasılığını azaltır [124-126]. Ayrıca aortik ve portal kontrastlanma zamanını kısaltır, parankim kontrastlanmasını ise etkilemez.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Nisan 2008 ile Haziran 2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü'nde karaciğer nakli yapılmış olan olgular servis arşivinden yararlanılarak retrospektif olarak tarandı. Bu olgulardan siroz nedeniyle nakil yapılan ve operasyon öncesinde dinamik ÇKBT incelemesi bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere uyan 37 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

3.2. Hasta Grubu

Çalışmaya alınan hastaların 9'u kadın, 28'si erkekti ve yaşları 23 ile 65 arasında değişmekteydi (ortalama 50,02).

3.3. BT Tekniği

Hastaların tümüne Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümünde 64 kanallı ÇKBT cihazı (Brilliance, Philips Medical Systems) ile karaciğere yönelik kontrastlı bifazik ya da trifazik çekim protokolü uygulanmıştır. İV kontrast madde uygulaması amacıyla sağ veya sol antekubital vene 18/20 G angiocut yerleştirilmektedir. ÇKBT incelemesi diyafram süperiorundan iliak kanat süperioruna kadar yapılmıştır. Kontrastlı ÇKBT incelemesinde "bolus tracking" yöntemi kullanılmaktadır. "Trigger" diyafragma hizasında aorta yerleştirilmekte ve 150 HU değerine ulaştığında tetkiki başlatacak şekilde ayarlanmaktadır. IV kontrast madde olarak 120 ml, 350 mgI/ml non iyonik iyotlu kontrast madde kullanılmıştır. IV kontrast madde 4 ml/sn hızda otomatik enjektör ile verilmeye başlandıktan ve aortadaki kontrastlanma 150 HU'ya ulaştıktan sonra çekim başlamaktadır. 120 kV, 0,5 saniyelik gantri rotasyonu ve 250 mAs'lik parametrelerle, aortadaki kontrastlanma 150 HU'ya ulaştıktan sonra, 8 sn'lik gecikmeyle arteriyel faz çekimi yapılmıştır. Portal faz için 45 sn, geç faz için 180 sn gecikme zamanı uygulanmıştır. Pitch faktörü 0,89 ile 1,1 arasında olup dedektör kolimasyonu 64x0.625'dir.

3.4. Görüntülerin Analizi

ÇKBT görüntüleri hasta kayıtları ya da bilgileri bilinmeksizin, biri deneyimli abdominal radyolog olmak üzere iki ayrı radyolog tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Değerlendirme aşamasında radyologlar hastalara yalnızca karaciğer transplantasyonu cerrahisi

uygulandığını biliyorlar, ancak ayrıca bir klinik bilgi, AFP seviyesi ya da operasyona ait patolojik verileri bilmiyorlardı. BT imajları PACS üzerinde incelenerek karaciğer parankimi içerisinde farklı dansitedeki tüm oluşumlar HSK olasılığı açısından değerlendirildi, her olguda varsa tespit edilebilen lezyonların boyutu, sayısı, lokalizasyonu not edildi. Lezyonların herhangi bir plandaki en uzun boyutu not edildi. Her olguda görülen lezyonlar radyoloğun kendi değerlendirmesine göre HSK varlığı açısından güven seviyesine göre beş puanlık bir skalada puanlandı. Bu skalaya göre 1: kesinlikle HSK değil, 2: olasılıkla HSK değil, 3: belirsiz, 4: olasılıkla HSK, 5: kesinlikle HSK olarak tanımlandı. Kategori 4’de lezyon arteriyel fazda kontrast tutarken, portal ve geç fazda parankim ile izodens, kategori 5’de lezyon arteriyel fazda kontrast tutarken, portal veya geç fazda kontrast yıkanması gösterip parankime göre hipodens izlenmekteydi. Bu gruplardan kategori 4 ve 5 HSK açısından anlamlı kabul edildi.

HSK tanısında EASL’nin tanı kriterleri kullanıldı [5]. HSK tanısında lezyonun kontrast karakterizasyonu ve morfolojik özellikleri önemlidir. Tipik kontrastlanma paterni nodüler lezyonda arteriyel fazda hiperdens görünüm, portal ve geç fazda lezyonda kontrast yıkanması ya da arteriyel fazda hiperdens görünüm, portal fazda izodens ve geç fazda kontrast yıkanmasına bağlı hipodens görünümün izlenmesidir. Morfolojik olarak ise mozaik patern, peritümoral kapsül oluşumu ve yağ infiltrasyonu HSK’da izlenebilen özellikler arasında yer almaktadır. Mozaik patern tümör içerisinde farklı kontrastlanma özelliğinde, farklı dansitede nodül ve septa formasyonları bulunmasıdır. Peritümöral kapsül ise tümörü çevreleyen ince, keskin sınırlı doku olarak bilinir. Yağ infiltrasyonu tümör içerisinde düşük dansiteli gros yağ dokusu görülmesi şeklindedir.

3.5. Patoloji

Patoloji değerlendirmesi BT bulguları bilinmeksizin yapılmaktadır. Nativ karaciğer koronal planda 7-10 mm kalınlıkta olacak şekilde kesilir. Transplante karaciğer spesmenleri cerrahiden hemen sonra formalinle fikse edilmiş durumda incelenir. Makroskopik olarak belirgin görünümdeki nodüllerin yeri, boyutu, sayısı kaydedilir ve mikroskopik inceleme için örnek alınır:

3.6. İstatiksel İnceleme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15 programı kullanıldı. BT’de görülen nodüler lezyonlar patoloji raporlarıyla nodül sayısı, yerleşimi ve boyutu açısından lezyon bazında karşılaştırıldı. BT’de karaciğerde görülen lezyonlar kaydedildi ve patoloji verilerine göre yer ve boyutları doğrulanan lezyonlar gerçek pozitif olarak kabul edildi. Patolojik değerlendirmede tespit edilen, ancak BT’de atlanan lezyonlar yalancı negatif; patolojik değerlendirmede benign olduğu anlaşılan ancak BT’de HSK olarak kabul edilen lezyonlar yalancı pozitif sonuçlar olarak değerlendirildi. Duyarlılık BT’de HSK olarak tanımlanan nodül sayısının patoloji ile doğrulanan HSK nodül sayısına oranı olarak hesaplandı. Özgüllük BT’de HSK açısından negatif olan olguların patoloji ile negatif olan olgu sayısına oranı olarak hesaplandı. Yalancı pozitiflik oranı BT’deki yalancı pozitif olgu sayısının gerçek ve yalancı pozitif olgu sayısına oranıdır. Pozitif öngörü değeri, görüntülemelerde tespit edilen gerçek HSK nodül sayısının görüntülemelerdeki toplam lezyon sayısına oranıdır. Negatif öngörü değeri, gerçek negatiflerin gerçek ve yalancı negatif lezyonlara oranıdır.

İstatiksel analizde Ki-kare testi, Ki-kare McNemar testi, Fisher’s testi, Korelasyon Analizi kullanıldı. Tüm testler için p değerinin 0,05’ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Hastalar

Çalışmaya dahil 37 hastadan 9'u (%24,3) kadın, 28'i (%75,7) erkekti. Hastaların yaşları 23 ile 65 arasında değişmekteydi (ortalama 50,02). Araştırmaya dahil 37 hastanın 20'sinin (%54,1) iki fazlı BT incelemesi mevcutken; 17 olguda (%45,9) üç fazlı BT incelemesi bulunmaktaydı. Çalışmaya alınan hastalarda preoperatif dönemde elde olunan BT incelemesi ile operasyon arasında geçen zaman 0 ile 345 gün arasında değişmekteydi (ortalama 64,1 gün). Otuz yedi olgudan 31'inin operasyon öncesi AFP değerleri mevcuttu. AFP değerleri 31 olguda 1,12 ile 321 arasında değişmekteydi (ortalama 23,9).

4.2. Siroz Etiyolojileri

Hastalarda siroz nedenlerine bakıldığında klinik ve patolojik verilere göre 12 olgunun (%32,4) HBV, 9 olgunun (%24,3) kriptojenik, 7 olgunun (%18,9) HCV, 4 olgunun (%10,8) HBV ve HDV, 2 olgunun (%5,4) alkol nedeniyle siroz olduğu anlaşılmaktaydı. Bunun dışında alkol ve HCV, alfa 1 antitripsin eksikliği ve primer sklerozan kolanjit birer olguda tespit edildi (%2,7) (Tablo 7).

Tablo 7. Araştırmaya katılan hastalarda klinik/patolojik verilere göre siroz etyolojisi.

Siroz Etiyoloji

	Frekans	Yüzde
Kriptojenik	9	24,3
HBV	12	32,4
HCV	7	18,9
HBV + HDV	4	10,8
Alkol	2	5,4
Alkol + HCV	1	2,7
Alfa 1 Antitripsin Eksikliği	1	2,7
Primer Sklerozan Kolanjit	1	2,7
Total	37	100,0

4.3. Patoloji Bulguları

Patolojik verilere bakıldığında 37 hastadan 20'sinde (% 54,1) HSK ile uyumlu bir lezyon tariflenmezken, 17'sinde (%45,9) HSK saptandı (Tablo 8). 17 hastada toplam 32 HSK lezyonu tanımlandı. Bu lezyonların boyutları 10 ile 70 mm arasında değişmekteydi (ortalama

23,5 mm). 14 lezyon 20 mm'den küçük iken 18 lezyon 20 mm'den büyüktü. Dokuz hastada tek lezyon, sekiz hastada toplam 23 lezyon bulunmaktaydı. Bir hastada 6 lezyon, bir hastada 4 lezyon, bir hastada 3 lezyon ve beş hastada ise ikişer lezyon bulunmaktaydı.

Tablo 8. Patoloji ve gözlemcilere göre hastalarda HSK dağılımı ve lezyon boyutları.

Patoloji

	Frekans	Yüzde
HSK (+)	17	45,9
HSK (-)	20	54,1
Total	37	100,0

Gözlemci 1

	Frekans	Yüzde
HSK (+)	16	43,2
HSK (-)	21	56,8
Total	37	100,0

Gözlemci 2

	Frekans	Yüzde
HSK (+)	16	43,2
HSK (-)	21	56,8
Total	37	100,0

Lezyon Boyutları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama
Gözlemci 1 Boyut	37	6 mm	55 mm	21,70 mm
Gözlemci 2 Boyut	35	8 mm	65 mm	23,43 mm
Patoloji Boyut	32	10 mm	70 mm	23,50 mm

4.4. BT Bulguları

Birinci gözlemci (FO) 37 hastanın 16'sında HSK ile uyumlu 37 lezyon tanımladı. Sekiz olguda tek lezyon, sekiz olguda ise 29 lezyon saptadı. Bunlar arasında en fazla lezyon tanımlanan hastada sekiz adet HSK nodülü mevcuttu. Bu lezyonların boyutu 6 ile 55 mm arasında değişmekteydi (ortalama 21,7 mm) (Tablo 8).

İkinci gözlemci (FGK) 37 hastanın 16'sında HSK ile uyumlu 35 lezyon tanımladı. Dokuz olguda tek lezyon, 7 olguda ise 26 lezyon saptadı. Bunlar arasında en fazla lezyon tanımlanan hastada sekiz adet HSK nodülü mevcuttu. Lezyonların boyutu 8 ile 65 mm arasında değişmekteydi (ortalama 22,8 mm) (Tablo 8).

4.5. İstatistik

4.5.1. Hasta Bazında Değerlendirme

Tablo 9. Hasta bazında veriler, Gözlemci 1 ve 2 ile patolojik sonuçların karşılaştırılması

Gözlemci 1-Patoloji

	Patoloji		Total
	HSK (+)	HSK (-)	
Gözlemci 1 HSK (+)	15	1	16
HSK (-)	2	19	21
Total	17	20	37

Gözlemci 2-Patoloji

	Patoloji		Total
	HSK (+)	HSK (-)	
Gözlemci 2 HSK (+)	14	2	16
HSK (-)	3	18	21
Total	17	20	37

Hasta bazında değerlendirmede Gözlemci 1’e göre BT’nin duyarlılığı %88 (15/17), özgüllüğü %95 (19/20) idi. PD %93 (15/16), ND %90 (19/21) olarak bulundu. Hasta bazında BT’nin doğruluk oranı %91,8 (34/37) idi. Hasta bazında BT’nin tanısal Odds Ratio değeri 147,1 idi.

Hasta bazında değerlendirmede Gözlemci 2’ye göre BT’nin duyarlılığı %82,3 (4/17), özgüllüğü %90 (18/20), PD % 87 (14/16), ND %85 (18/21) olarak bulundu. Hasta bazında BT’nin doğruluk oranı %86,4 (32/37)’dir. Hasta bazında BT’nin tanısal Odds Ratio değeri 41,2 idi.

Tablo 10. Hasta bazında gözlemcilerin HSK saptanmasındaki duyarlılık, zgllk, PPV, NPV, doğruluk oranı ve tanısal Odds Ratio değerleri (parantez içindekiler % 95 güven aralığı).

BT Değerlendirme	Duyarlılık %	zgllk %	PD %	ND %	Doğruluk %	Tanısal Odds Ratio
Gözlemci 1	88 (62-97)	95 (73-99)	93 (67-99)	90 (68-98)	91	147,1
Gözlemci 2	82 (55-95)	90 (66-98)	87 (60-97)	85 (62-96)	86	41,2

4.5.2. Lezyon Bazında Değerlendirme

Tablo 11. Lezyon bazında veriler, Gözlemci 1 ve Patoloji

		Patoloji		Total
		HSK (+)	HSK (-)	
Gözlemci 1	HSK (+)	27	10	37
	HSK (-)	5	19	24
Total		32	29	61

Gözlemci 1'in verilerine göre lezyon bazında BT'nin HSK saptanmasında duyarlılığı %84 (27/32) , özgüllüğü %66 (19/29) idi. Pozitif öngörü değeri %73 (27/37), negatif öngörü değeri %79 (19/24) olarak bulundu. Lezyon bazında BT'nin doğruluk oranı %75,4 (46/61) idi (Tablo 11,13). Lezyon bazında BT'nin tanısal Odds Ratio değeri 10,2 bulundu.

Gözlemci 1'e göre BT ile patoloji arasında HSK saptanabilirliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,302$ Ki-Kare McNemar). Ki-kare McNemar testine göre BT ve patoloji sonuçları uyumluydu. Gözlemci 1'e göre BT ile patoloji arasında kappa değeri 0,503 olup her iki tanı yöntemi arasında "iyi korelasyon" olduğunu göstermekteydi.

Tablo12. Lezyon bazında veriler, Gözlemci 2 ve Patoloji

		Patoloji		Total
		HSK (+)	HSK (-)	
Gözlemci 2	HSK (+)	25	10	35
	HSK (-)	7	19	26
Total		32	29	61

Gözlemci 2'in verilerine göre lezyon bazında BT'nin HSK saptanmasında duyarlılığı %78 (25/32) , özgüllüğü %66 (19/29), pozitif öngörü değeri %71 (23/35), negatif öngörü değeri %73 (19/26) olarak saptandı. Lezyon bazında BT'nin tanısal Odds Ratio değeri 6,87 idi. BT'nin lezyon bazında doğruluk oranı %72 (44/61) bulundu (Tablo 12,13).

Gözlemci 2'ye göre BT ile patoloji arasında HSK saptanabilirliği açısından anlamlı fark yoktu ($p = 0,629$ Ki-kare McNemar). Ki-kare McNemar testine göre BT ve patoloji sonuçları uyumluydu. Gözlemci 2'ye göre BT ile patoloji arasında kappa değeri 0,439 olup her iki tanı yöntemi arasında “iyi korelasyon” olduğunu belirtiyordu.

Tablo 13. Lezyon bazında gözlemcilerin HSK saptanmasındaki duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV, doğruluk oranı ve tanısal Odds Ratio değerleri (parantez içindekiler % 95 güven aralığı).

BT Değerlendirme	Duyarlılık %	Özgüllük %	PÖD %	NÖD %	Doğruluk %	Tanısal Odds Ratio
Gözlemci 1	84 (66-94)	65 (45-81)	73 (55-85)	79 (57-92)	75	10,2
Gözlemci 2	78 (59-90)	65 (45-81)	87 (60-97)	71 (53-84)	72	6,87

Lezyon boyutları dikkate alınarak 2 cm'den küçük ve büyük lezyonlara göre değerlendirme yapıldı.

Tablo 14. Gözlemci 1'in lezyon gruplarına göre verileri

		Lezyon Grupları		Total
		2 cm altı	2 cm ve Üzeri	
Gözlemci 1	HSK (+)	9	18	27
	HSK (-)	5	0	5
Total		14	18	32

Tablo 15. Gözlemci 2'nin lezyon gruplarına göre verileri

		Lezyon Grupları		Total
		2 cm altı	2 cm ve Üzeri	
Gözlemci 2	HSK (+)	7	18	25
	HSK (-)	7	0	7
Total		14	18	32

Gözlemci 1 için 2 cm'den büyük lezyonlarda BT'nin duyarlılığı %100 (18/18), 2 cm'nin altındaki lezyonlarda %64,2 (9/14) olarak belirlendi.

Gözlemci 2 için 2 cm'den büyük lezyonlarda duyarlılık %100 (18/18), 2 cm'den küçük lezyonlarda %50 (7/14) olarak saptandı.

4.5.3. İki Gözlemci Arasındaki Uyum

Tablo 16. İki gözlemcinin verileri

Gözlemci 1 vs. Gözlemci 2

	Gözlemci 2		
	HSK (+)	HSK (-)	
Gözlemci 1 HSK (+)	33	4	37
HSK (-)	2	22	24
Total	35	26	61

Gözlemci 1 ve 2 arasındaki uyum değerlendirildiğinde Ki-kare McNemar p değeri 0,687 olup her iki gözlemci arasında anlamlı fark bulunmadı.

Kappa değeri 0,797 olup “mükemmel korelasyon” ile uyumluydu.

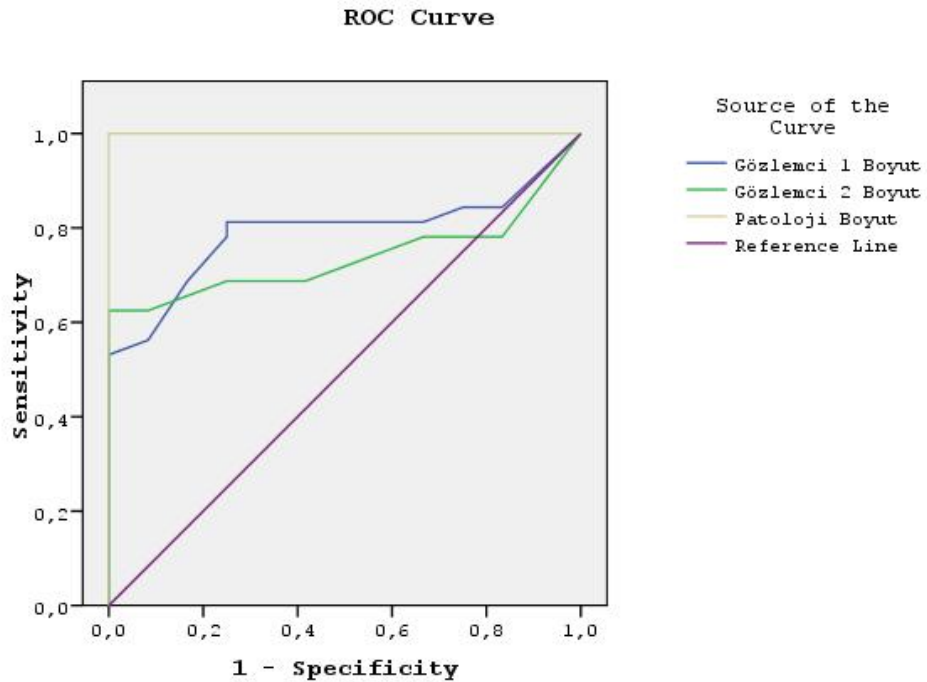
Lezyon varlığı açısından her iki gözlemci ve patoloji arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, her iki gözlemci arasında r değerleri 1/0,799 olup çok güçlü korelasyon, Gözlemci 1 ile patoloji arasında r değerleri 1/0,510 ile güçlü korelasyon, Gözlemci 2 ile patoloji arasında r değerleri 1/0,441 olup orta derecede korelasyon vardı (Tablo 17).

Tablo 17. Lezyon varlığı açısından korelasyon analizi.

Korelasyon Analizi

	Gözlemci 1	Gözlemci 2	Patoloji
Gözlemci 1 p değeri	1	,799 ,000	,510 ,000
N	61	61	61
Gözlemci 2 p değeri	,799 ,000	1	,441 ,000
N	61	61	61
Patoloji p değeri	,510 ,000	,441 ,000	1
N	61	61	61

Tablo 18. Lezyon boyutlarına yönelik ROC eğrisi , eğrinin altında kalan alan ve “Coordinates of curve” verileri.



Eğrinin Altında Kalan Alan

	Alan	Std. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Değer	Üst Değer
Gözlemci 1 Boyut	,790	,067	,658	,923
Gözlemci 2 Boyut	,738	,073	,596	,881
Patoloji Boyut	1,000	,000	1,000	1,000

Gözlemci 1 ve 2 ile patolojide tarif edilen HSK lezyon boyutlarına göre BT için ROC eğrisi elde edildi. Buna göre Gözlemci 1 için eğrinin altında kalan alan 0,790, Gözlemci 2 için eğri altında kalan alan 0,738 olarak ölçüldü.

“Coordinates of curve” değerlendirildiğinde Gözlemci 1 için kestirim değeri 15,5 mm olup bu boyuttaki bir lezyonun %56,3 duyarlılık ve %92 özgüllük ile tanınabileceğini göstermekteydi. Gözlemci 2 için kestirim değeri 16,5 mm olup bu boyuttaki bir lezyonun %62,5 duyarlılık ve %92 özgüllük ile tanınabileceğini göstermekteydi.

Tablo 18. Lezyon boyutlarına yönelik ROC eğrisi , eğrinin altında kalan alan ve “Coordinates of curve” verileri (devamı).

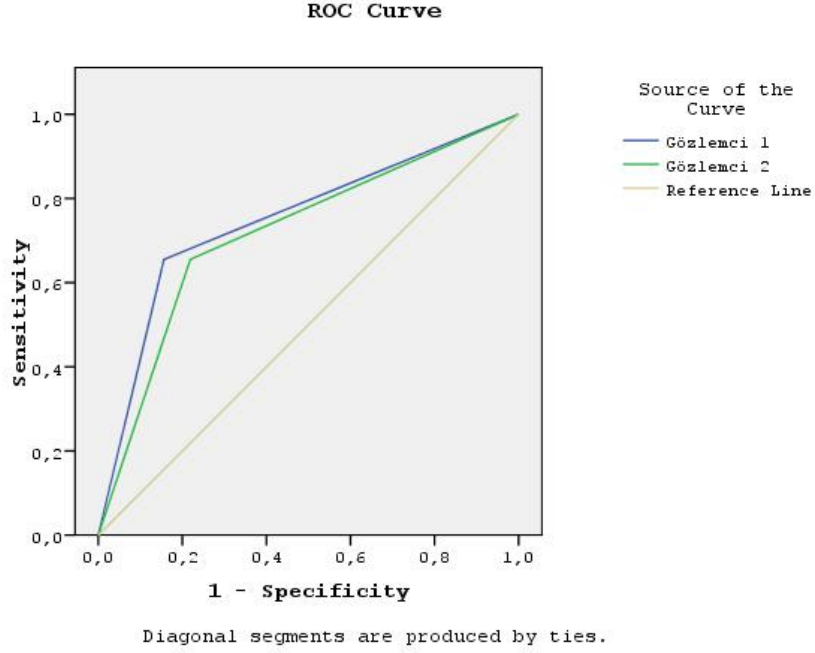
Coordinates of the Curve			
Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
Okuyucu 1 Boyut	-1,00	1,000	1,000
	3,00	,844	,833
	7,50	,844	,750
	9,50	,813	,667
	10,50	,813	,250
	11,50	,781	,250
	13,50	,688	,167
	15,50	,563	,083
	17,00	,531	,000
	19,00	,500	,000
	20,50	,438	,000
	23,00	,406	,000
	25,50	,375	,000
	26,50	,344	,000
	28,50	,313	,000
	32,50	,281	,000
	35,50	,188	,000
	38,00	,156	,000
	45,00	,094	,000
	52,50	,031	,000
	56,00	,000	,000
Okuyucu 2 Boyut	-1,00	1,000	1,000
	4,00	,781	,833
	8,50	,781	,750
	9,50	,781	,667
	10,50	,750	,583
	11,50	,719	,500
	13,00	,688	,417
	14,50	,656	,333
	15,50	,656	,167
	16,50	,625	,083
	17,50	,625	,000
	19,00	,500	,000
	21,50	,500	,000
	24,00	,469	,000
	26,50	,406	,000
	29,00	,375	,000
	32,50	,250	,000
	37,50	,125	,000
	45,00	,063	,000
	57,50	,031	,000
	66,00	,000	,000
Patoloji Boyut	-1,00	1,000	1,000
	5,00	1,000	,000
	12,50	,813	,000
	15,50	,656	,000
	16,50	,594	,000
	18,50	,563	,000
	22,50	,438	,000
	26,50	,344	,000
	29,00	,313	,000
	32,50	,188	,000
	37,50	,094	,000
	45,00	,063	,000
	60,00	,031	,000
	71,00	,000	,000

The test result variable(s): Okuyucu 1 Boyut, Okuyucu 2 Boyut has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

- a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

4.5.4. Lezyon Saptanabilirliğine İlişkin ROC Eğrisi:

Tablo 19. Lezyon saptanabilirliğine yönelik ROC eğrisi ve eğrinin altında kalan alan.



Eğrinin Altında Kalan Alan

	Alan	Std. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Değer	Üst Değer
Gözlemci 1	,749	,065	,622	,877
Gözlemci 2	,718	,067	,586	,850

BT ile HSK saptanabilirliğine ilişkin ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan gözlemci 1 için 0,749, gözlemci 2 için 0,718 olarak ölçüldü. Her iki değer, 0,70-0,80 arasında olup yöntemin orta derecede başarılı olduğunu göstermektedir.

4.5.5. Yalancı Pozitif Sonuçlar:

Gözlemci 1 için 10 adet yalancı pozitif lezyon vardı. Bu lezyonların ortalama boyutu 10,8 mm idi (9-16 mm). Gözlemci 2 için 10 adet yalancı pozitif lezyon vardı. Bu lezyonların ortalama boyutu 12,6 mm idi (8-17 mm).

Gözlemci 1'e ait 10 adet yalancı pozitif lezyonun dört tanesi aynı hastada arteriyel fazda hiperdens, portal fazda hipodens lezyonlar olarak izlenmekteydi. Bu hastada yalancı pozitif lezyonların dışında dört tane HSK nodülü mevcuttu. BT'de yalancı pozitif olarak izlenen bu dört lezyon patolojide lokalizasyonuna göre ayrıca tariflenmemişti. Geriye kalan altı lezyondan bir tanesi hemanjiom olarak tanımlanırken diğerleri arteriyel fazda hafifçe hiperdens olarak izlenen, portal fazda seçilemeyen lezyonlardı. Patolojide bu lezyonlar özel olarak tanımlanmamış olup karaciğerde çok sayıda rejeneratif nodül olduğu belirtilmekteydi.

Gözlemci 2'ye ait 10 adet yalancı pozitif lezyonun dört tanesi aynı hastada arteriyel fazda hiperdens, portal fazda hipodens lezyonlar olarak izlenmekteydi. Bu hastada ayrıca HSK nodülleri mevcut olup tanımlanan dört lezyon patolojide ayrıca tariflenmemişti. Diğer altı lezyondan beş tanesi arteriyel fazda hafifçe hiperdens olarak izlenirken, portal fazda seçilememekteydi. Patolojide bu lezyonlar özel olarak tanımlanmamış olup karaciğerde çok sayıda rejeneratif nodül olduğu belirtilmekteydi. Diğer lezyon ise arteriyel fazda silik vasıfta hiperdens görülen, portal fazda ise hipodens olarak izlenen lezyondur. Bu lezyon da patolojide özel olarak tanımlanmamıştı.

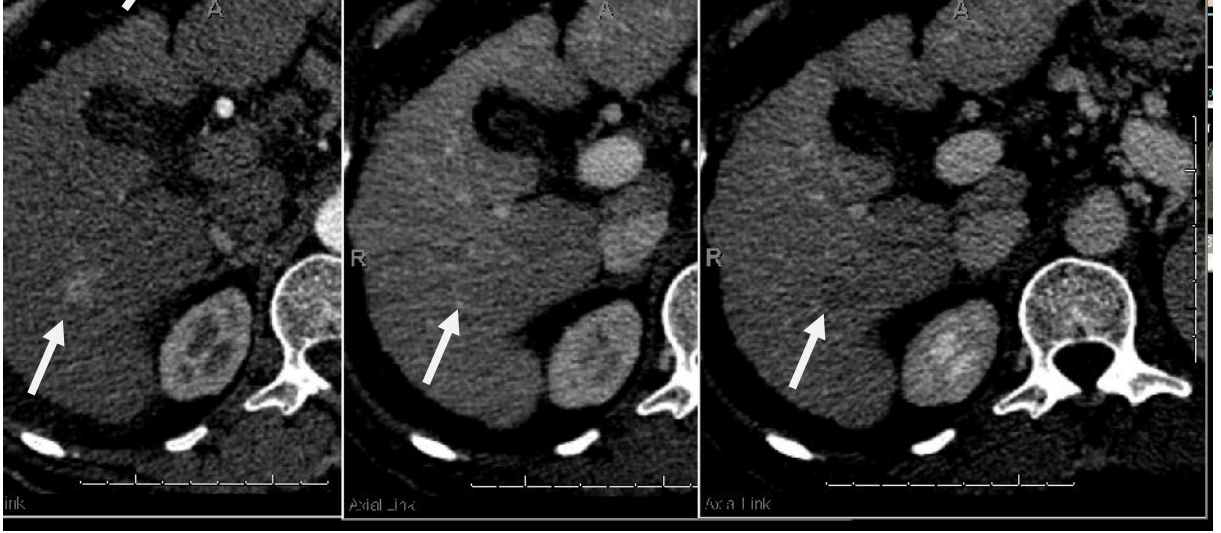
4.5.6. Yalancı Negatif Lezyonlar:

Gözlemci 1 için beş adet yalancı negatif lezyon vardı. Bu lezyonların boyutu ortalama 13,6 mm idi (10-17 mm). Gözlemci 2 için yedi adet yalancı negatif lezyon vardı. Bu lezyonların boyutu ortalama 12,5 mm idi (10-17 mm). Gözlemci 1'e ait yalancı negatif lezyonlar değerlendirildiğinde ilki patolojide 10 mm boyutunda tariflenen bir lezyondur. Bu lezyon BT'de hastadaki siroza bağlı heterojen zeminde seçilememekteydi. Başka bir hastada patolojide tanımlanan 10 ve 15 mm boyutundaki iki HSK nodülü operasyon ile aynı gün elde olunmuş olan BT'de seçilememekteydi. Diğer bir hastada patolojide tanımlanan 16 ve 17 mm çapındaki iki HSK nodülü yine preoperatif BT'de seçilememekteydi. Bu hastada BT ile operasyon arasında 181 gün süre bulunması lezyonların bu peryotta gelişme olasılığı açısından dikkat çekiciydi.

Gözlemci 2'ye ait yedi adet yalancı negatif lezyon bulunmaktaydı. Bu yedi lezyonun beşi gözlemci 1 ile aynı lezyonlardı. Diğer iki lezyondan birisi patolojide 10 mm çapında tanımlanan, displastik nodül içerisinde HSK odağıydı. Bu lezyon retrospektif bakıda BT incelemesinde arteriyel fazda hipodens olan bir lezyon içerisinde küçük bir hipervasküler odak şeklinde izlenmekteydi. Öteki lezyon ise yine patolojide 12 mm çapında ölçülen, BT'de arteriyel ve portal fazda hiperdens olan, belirgin bir kontrast yıkanması olmaması nedeniyle gözlemci 2 tarafından kategori 3 olarak değerlendirilen bir lezyondur.

5. OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu 1. Hastada üstte (A) soldaki ilk görüntüde hipervasküler olan lezyonun, ortadaki portal faz görüntüde izodens olduğu, sağdaki geç faz görüntüde ise kontrast yıkanması gösterdiği görülüyor. Alttaki görüntüler (B) aynı hastanın karaciğer kubbe kesimindeki tipik HSK lezyonunu gösteriyor.

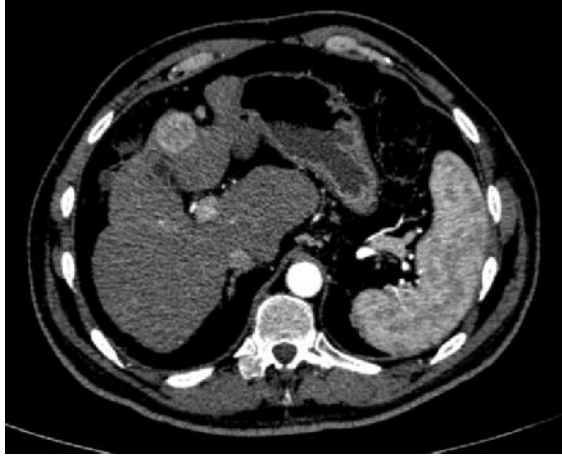


A



B

Olgu 2. Tipik HSK olgusu. Arteriyel fazda (A) hipervasküler olan lezyonun portal fazda kontrast yıkanması gösterdiği görülüyor.

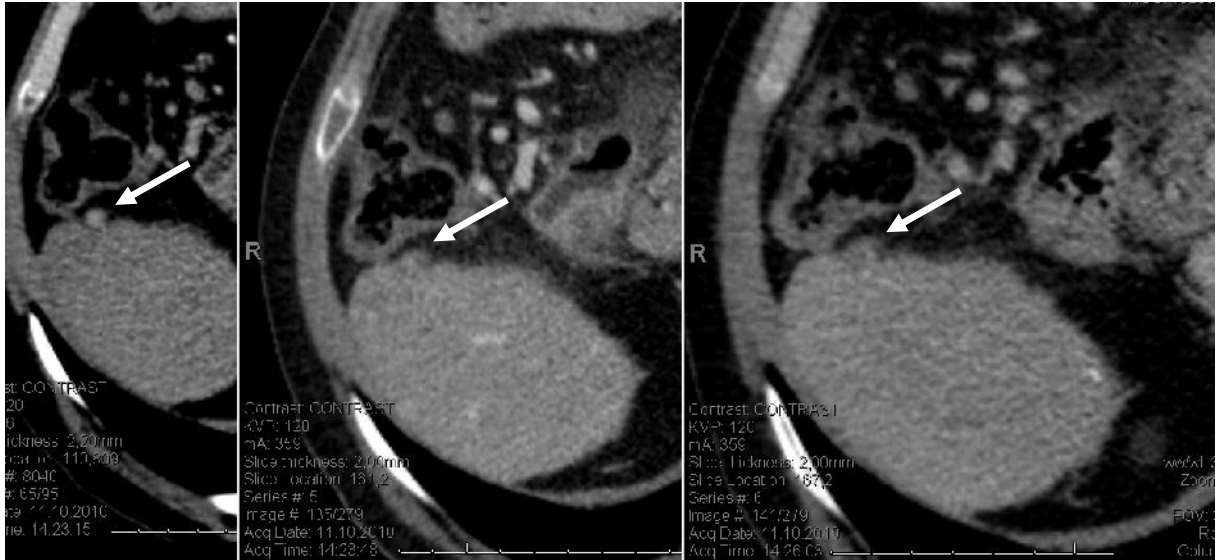


A

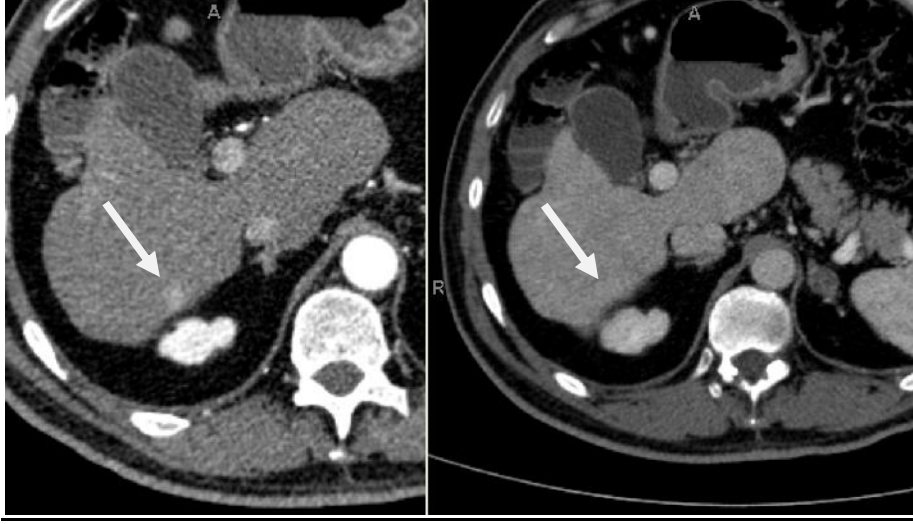


B

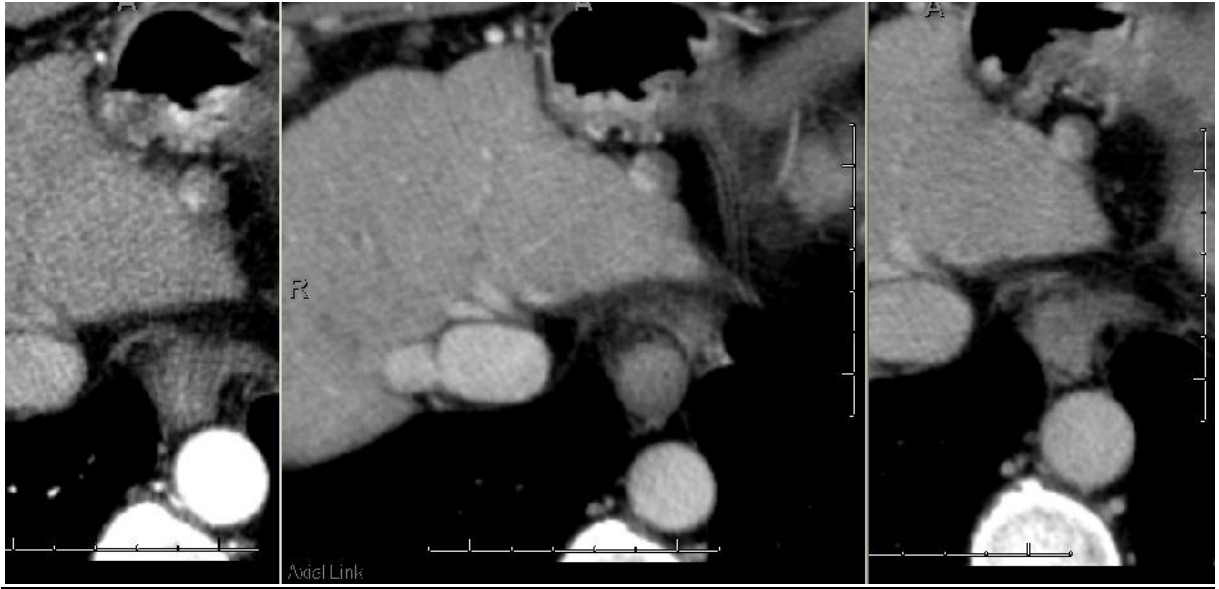
Olgu 3. Yalancı pozitif lezyonlardan bir örnek. Arteriyel fazda hiperdens olan, portal ve geç fazlarda izodens olan 8 mm çapında bir lezyon. Lezyon patolojide özel olarak tanımlanmamış, yalnızca çok sayıda rejeneratif nodül olduğu belirtilmiş.



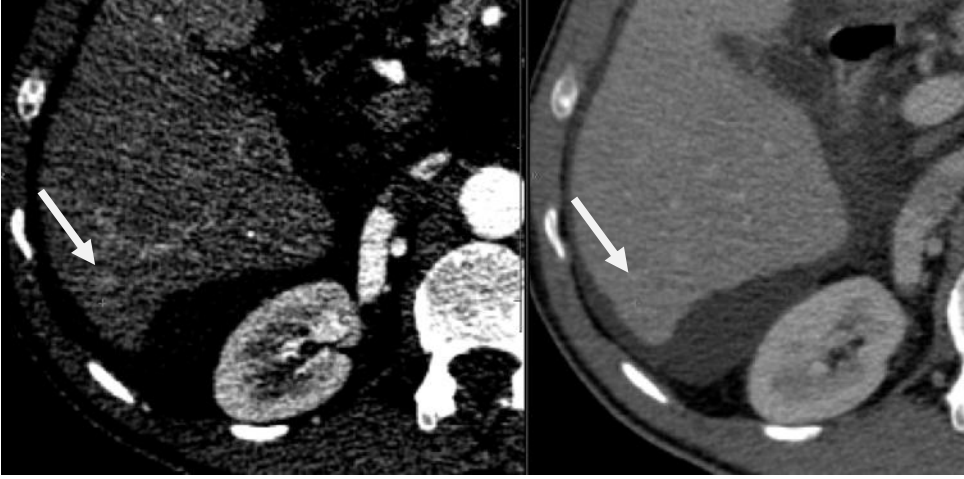
Olgu 4. Soldaki görüntüde arteriyel fazda hiperdens olan lezyonun portal fazda (sağda) izodens olduğu ve seçilemediği görülüyor. Lezyon patolojide özel olarak tanımlanmamış, yalnızca çok sayıda rejeneratif nodül olduğu belirtilmiş.



Olgu 5. Patoloji sonucu hemanjiom olan, tanı skalasında displastik nodülde HSK olasılığı açısından düzey 4 olarak değerlendirilen yalancı pozitif lezyonlardan bir tanesi izlenmektedir.



Olgu 6. Olgu 5 ile aynı özellikte olan başka bir hastada soldaki görüntüde arteriyel fazda hiperdens olan lezyonun portal fazda(sağda) izodens olduğu ve seçilemediği görülüyor. Lezyon patolojide özel olarak tanımlanmamış, yalnızca çok sayıda rejeneratif nodül olduğu belirtilmiş.



6. TARTIŞMA

Siroz fibrozis ve rejenerasyon ile karakterize kronik karaciğer hastalığı olarak tanımlanabilir. Siroz olgularında görüntüleme yöntemlerinin temel amacı HSK varlığının saptanmasıdır. HSK varlığı tedavi planını etkileyeceğinden, uygun tedavinin belirlenmesi açısından, sirotik hastaların radyolojik değerlendirmesi önem kazanmaktadır. HSK varlığı dışında altta yatan sirozun şiddeti de tedavi seçeneklerini etkilemektedir. İleri evre sirozu bulunan olgularda sıklıkla tümörün çok odaklı olması ve yetersiz karaciğer rezervi nedeniyle rezeksiyon yapılamamaktadır. Kitle sayısı arttıkça rezeksiyon sonrası sağkalım süresi de azalmaktadır [127] . Bu hasta grubunda küratif tedavi karaciğer transplantasyonudur. Ayrıca TAKE, RF ablasyon, alkol ablasyon gibi lokal tedaviler primer tedavi ya da transplantasyon öncesi uygulanabilmektedir.

Transplantasyonda karaciğer donör sayısının kısıtlılığı önemli bir problem olmayı sürdürmektedir. Ne yazık ki hastaların transplantasyon için bekleme süresi oldukça uzun olmakta, bazı hastalar bu dönemde transplantasyon şansını yitirmektedir. Trotter ve arkadaşları, 2000 yılına dek nakil listesinde bekleyen hasta sayısının 15 kat artmasına karşın karaciğer vericilerinin yalnızca 3 kat arttığını belirtmişlerdir [128]. Tüm bu nedenlerden ötürü transplantasyonda hasta seçimi önem kazanmaktadır. Karaciğer transplantasyonunda önceki yıllarda HSK varlığı kontrendikasyon olarak kabul edilirken günümüzde teknik gelişmelere paralel olarak nakil endikasyonları da genişlemiştir. Daha sonra Milan kriterleri olarak adlandırılan ve 5 cm'den küçük tek lezyon ya da en büyüğü 3 cm'yi aşmayan üç veya daha az sayıda HSK lezyonu transplantasyon için üst limit olarak belirlenmiştir [92, 96]. Günümüzde birçok cerrah bu kriterleri fazlasıyla katı bulmakta, endikasyonu daha geniş tutmayı uygun görmekte ve hasta seçiminde University of California, San Francisco (UCSF) kriterlerini göz önüne almaktadır [100, 129, 130]. Yao ve arkadaşları Milan kriterlerinin çok katı olduğunu, bu kriterlere uymayan, ancak nakil yapılan hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisinin %50 civarında olduğunu bildirmiştir [100]. Tüm bu nedenlerle transplantasyon yapılacak hastalarda operasyon öncesi HSK varlığı ve sayısı bilinmeli, preoperatif evreleme doğru olarak yapılmalıdır. HSK tanısı, transplantasyon zamanlaması ve özellikle vericisi bulunmayan hastalarda nakile dek zaman kazanmak ve hastayı lokal tedavilere yönlendirmek açısından ayrı bir önem kazanmaktadır.

HSK tanısı için kullanılan tümör belirteci AFP'nin yeterli doğrulukta olmadığı ve özellikle küçük tümörlerde daha belirgin olmak üzere yalancı negatifliğinin yüksek olduğu bilinmektedir [131]. Öte yandan AFP'nin sirozlu olgularda ve aktif hepatit döneminde

dalgalanmalar gösterdiği ve yalancı pozitif değerlere ulaşabildiği bildirilmektedir [132]. Bu nedenle bu hastalarda radyolojik görüntüleme tanıda önem kazanmaktadır. Siroz olgularının izleminde kullanılabilen radyolojik yöntemler bilindiği üzere US, BT ve MRG'dir. Çoğu olgunun takibinde her üç yöntemde de ihtiyaç duyulur. Genellikle ilk basamak US'dir. Özellikle son yıllarda BT teknolojisindeki gelişmeler, bu hasta grubunda BT'yi ön plana çıkarmaktadır. Ancak 2 cm'den küçük HSK lezyonlarının saptanması hala önemli bir sorun oluşturmaktadır [68, 133]. Küçük HSK, çapı 2 cm ve altında olan lezyonlardır [134, 135]. Bu lezyonların ayrımı ve HSK'nın erken fark edilmesi oldukça önemlidir, çünkü HSK'nın cerrahi olarak çıkarılması veya lokal ablasyonu lezyonlar küçükken en iyi sonuçları vermektedir.

Transplantasyon yapılan sirotik hastalarda patoloji sonuçlarına göre operasyon öncesi dönemde saptanmayan HSK prevalansı %8'e kadar ulaşabilmektedir [136]. Bu yüksek oran hasta grubu transplantasyon gerektiren ileri evre siroz hastaları olduğundan dolayı tüm siroz hastaları için geçerli değildir. Aslında siroz hastalarındaki gerçek prevalans küçük HSK lezyonlarının görüntülemesindeki güçlükler nedeniyle öngörülemez.

Radyolojik değerlendirmede farklı alternatifler olsa da, bazı çalışmalarda ÇKBT'nin sirotik hastalarda malignitenin saptanmasında en değerli yöntem olduğu bildirilmektedir [137,138]. Sirozda karaciğer morfolojisi ve BT'de karaciğerin normal radyolojik görünümü belirgin olarak değişmiştir. Öte yandan non-tümoral küçük AV şantlar yalancı nodül görünümü oluşturarak BT'de değerlendirmeyi güçleştirebilir [139]. BT'de arteriyel faz görüntüler HSK gibi hipervasküler tümörlerin saptanmasında daha yararlı iken, portal venöz ve geç fazlar ise iyi diferansiye ya da erken HSK gibi daha az vasküler tümörlerin değerlendirilmesinde yararlıdır.

Bu çalışma, siroz hastalarında ÇKBT'nin gerçek duyarlılık ve özgüllüğü ile tanısal doğruluğunu, referans standart olan patoloji verileri ile karşılaştırarak saptamayı amaçlamaktadır. Literatürdeki bazı çalışmalarda pozitif görüntüleme bulgularına bağlı olarak cerrahi yapılmakta ve patolojik korelasyon bu şekilde yalnızca görüntüleme bulgusunun olduğu hasta grubunda elde olunabilmektedir. Nitekim bu çalışmalarda tahmin edilebileceği üzere görüntülemeye ilişkin retrospektif değerlendirmede daha yüksek etkinliği gösteren sonuçlar alınmaktadır. HSK varlığı bilinmeksizin transplantasyona gidecek tüm sirotik hastaların değerlendirilmesinin, incelemenin etkinliği açısından daha doğru sonuçlar vereceği açıktır.

Çalışmamızda BT ile patoloji verileri karşılaştırılmış olup hasta bazında ve lezyon bazında, iki gözlemci ile ayrı ayrı değerlendirme yapılmıştır. Hasta bazında verilere

bakıldığında Gözlemci 1 ve 2'ye göre sırasıyla BT'nin duyarlılığı %88-82,3, özgüllüğü %95-90, pozitif öngörü değeri %94-88, negatif öngörü değeri %90-86 olarak bulunmuştur.

Lezyon bazında verilere bakıldığında BT'nin HSK saptanmasında patoloji ile karşılaştırıldığında duyarlılığı Gözlemci 1 ve 2'ye göre sırasıyla %84-78, özgüllüğü %66-66'dır. Pozitif öngörü değeri %73-71, negatif öngörü değeri %79-73'tür. Lezyon bazında BT'nin Tanısal Odds Ratio değeri Gözlemci 1 ve 2 için sırasıyla 10,2-6,87'dir.

Tablo 20. HSK saptanmasına yönelik transplant korelasyonu bulunan BT çalışmaları

Çalışma	Yıl	Teknik	Faz	Kesit Kalınlığı	Hasta Sayısı	Duyarlılık*	Özgüllük*
Lopez [140]	1998	Helikal BT	A,V	5-8	16	76	-
Lim et al. [58]	2000	Helikal BT	A,V,D	7	41	71	-
De Ledinghen [141]	2002	Helikal BT	A,V	4	34	52	-
Mortele[138]	2001	Helikal BT	A,V	5	53	82	100
Burrell[142]	2003	Helikal BT	A,V,D	5-8	26	61	66
Ronzoni[41]	2007	ÇKBT(64)	A,V,G	3	88	64	-
Maetani[143]	2008	ÇKBT(8)	A,V	2	48	87	-
Dencke[144]	2009	ÇKBT (4,16)	A,V,G	1-5	30	78-83	-
Luca[42]	2010	ÇKBT (16,64)	A,V,G	2,5	57	89	-

A=arteriyel, V = Venöz D= Geç Faz * Lezyon bazında.

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda araştırmacılar, helikal BT ile lezyon bazında HSK saptanmasında %37 ile %82 arasında değişen duyarlılık değerleri bildirmişlerdir. Bu konuda ÇKBT'de yapılan çalışmalarda ise lezyon bazında duyarlılık %64 ile %89 arasında yer almaktadır [58, 136, 141, 142, 145-151].

Çalışmamızda lezyon bazında BT'nin duyarlılığı her iki gözlemci için sırasıyla %84 ve %78 olup bu değerlerin helikal BT'ye göre rölatif olarak daha başarılı olduğu, ÇKBT için daha önce bildirilen değerlerle ise uyumlu olduğu görülmektedir. Rölatif olarak başarılı sayılabilecek bu değerlerin oluşumunda özellikle 64 kanallı ÇKBT kullanımı, kesit kalınlığının azalması ve uygun teknik parametrelerin kullanılmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Literatürde %50 ila %100 arası değişen özgüllük değerleri bildirilmektedir, bu değer çalışmamızda her iki okuyucu için de % 66 olarak bulunmuştur. Yine bu oranın rölatif olarak düşük olması ÇKBT'ye bağlı yalancı pozitif lezyonlara bağlıdır. Yalancı pozitif sonuçlar

arteriyel fazda hipervasküler olabilen rejeneratif nodül, displastik nodül, hemanjiom, fokal konfluent fibrozis, geçici hepatik atenüasyon farklılığı ya da arteriovenöz şant gibi lezyonlara bağlı olabilir. Bu lezyonlar literatürde “hepatic arteriyel phase only = HAP only” lezyonlar olarak tanımlanmış olup yalnızca arteriyel fazda izlenmekte, diğer fazlarda seçilememektedir.

Çoğu displastik nodül arteriyel, portal ve geç fazlarda hipodens olarak izlenir. Ancak bazen hepatik arterden beslenebilir ve bu hastalarda arteriyel fazda hiperdens olarak izlenerek HSK olduğu düşünülebilir. Yine bazı rejeneratif nodüller 1 cm’den büyük boyuta ulaşabilir ve HSK ya da displastik nodülle karıştırılabilir [152]. Siroz hastalarında arterioportal şantlar karaciğer periferinde, kama şeklinde, küçük, arteriyel fazda homojen, hiperdens görünümde lezyonlar şeklinde izlenebilir. Ender olarak bu lezyonlar nodüler form kazanıp HSK ile karıştırılabilir. Arterioportal şantlar portal ve geç fazlarda izodens olup parankimden ayrı olarak seçilemezler. Bazen portal vende erken kontrastlanmaya yol açan lineer veya dallanan vasküler yapılar şeklinde izlenebilir ve bu özellikleriyle HSK’dan ayrılabilir [152, 153]. Holland ve arkadaşları yalnızca arteriyel fazda kontrastlanan, diğer fazlarda seçilemeyen lezyonların yalnızca %7’sinin tümoral olduğunu bildirmişlerdir [154]. Jeong ve arkadaşları 2 cm’den küçük olan, yalnızca arteriyel faz kontrastlanması olan lezyonlarda HSK sıklığını %13 olarak ifade etmişlerdir [155]. BT’de ise O’Malley ve arkadaşları takip ettikleri yalnızca arteriyel faz kontrastlanması olan, 1-2 cm boyutundaki 32 nodülün 14’ünün (44%) aynı boyutta kaldığını, 9’unun (28%) küçüldüğünü ve 9’unun (28%) boyutsal olarak büyüdüğünü ve bu hastaların 8’inin (25%) HSK tanısı adığını bildirmişlerdir [156]. Bizim çalışmamızda sadece arteriyel faz boyanan (kategori 4) lezyonların Gözlemci 1 için %40’ı (2/5) ; gözlemci 2 için ise %20’si (1/5) HSK tanısı almıştır. Taoli ve arkadaşları böyle hastalarda 1 cm’den küçük lezyonların 6 ay aralıkla BT/MR takibini, 1-2 cm boyutunda olan ve biyopsi için uygun olmayan lezyonların ise 3 ay aralıkla takibini önermiştir [157].

Bunun dışında özgüllüğün düşük olmasının ikinci bir nedeni de BT’nin kesit kalınlığı giderek azalırken patolojik değerlendirmenin genellikle 1 cm kalınlıkta yapılması ve buna bağlı olarak yalancı pozitif lezyonların ortaya çıkmasıdır.

Lopez ve arkadaşları karaciğer transplantasyonu olan hastalarda HSK tanısında iki fazlı helikal BT’nin duyarlılığını %76 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada HSK nodül boyutuna göre duyarlılık değerleri 0.5–1.0 cm için %20; 1.1–2.0 cm için %82; 2.1–3.0 cm için %86; ve 3 cm’den büyük lezyonlar için %100 olarak bildirilmektedir [140]. Lim ve arkadaşları helikal BT’nin hasta bazında duyarlılığını %80, lezyon bazında duyarlılığını %71 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada 2 cm’den küçük HSK’ların %60’ı, 2 cm’den büyük lezyonların ise %82’si saptanabilmiştir [158]. Noguchi ve arkadaşları helikal BT’nin HSK tanısındaki genel

duyarlılığını %66, [13] 2 cm'den büyük lezyonlarda %98 olarak belirtirken, 2 cm'den küçük lezyonlarda ise %50,3 olarak bildirmektedir [159]. Başka bir seride Zacherl ve arkadaşları [16] karaciğer transplantasyonu öncesinde bifazik helikal BT uygulanan 23 hastada, %75 duyarlılık ve %72 pozitif öngörü değeri saptamışlardır. Bu seride yalancı pozitiflik oranı yüksek bulunmuştur (%27,7 15/54) , ancak yazarlar bunun nedenini belirtmemişlerdir [145].

Siroza bağlı karaciğerde parankimal heterojenite izlenmekte ve buna bağlı lezyon saptanmasında ve karakterizasyonunda güçlük yaşanmaktadır. Sonuçta bildirilen değerlerin lezyon boyutuyla direkt olarak ilişkili olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda 2 cm'den büyük lezyonlarda BT'nin duyarlılığı Gözlemci 1 ve 2 için sırasıyla %100 (18/18) ve %100 (18/18), 2 cm'nin altındaki lezyonlarda % 64,2 (9/14) ve %50 (7/14) olarak belirlenmiştir. Bu değerler literatürle uyumlu görünmektedir.

Geçmiş çalışmalarda hasta bazında BT'nin duyarlılığı %50 ile %99; özgüllüğü ise %75 ile %96 arasında olacak şekilde geniş bir aralıkta değişmektedir. Bazı çalışmalarda bildirilen düşük duyarlılık değerlerinin erken arteriyel faz görüntüleme ve daha kalın (5-10 mm) kesitlere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Francis ve arkadaşları en iyi lezyon ayırımının geç arteriyel faz görüntülerde (30-35 sn gecikme) olduğunu belirtmişlerdir [160].

Brancatelli ve arkadaşları [161] ile Valls ve arkadaşları [9] çalışmalarında %8 ve %12 yalancı pozitiflik oranı bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oran daha yüksek bulunmuştur (%27-28). Bu durumun olası bir açıklaması diğer iki çalışmada tek dedektörlü helikal BT kullanılması, bizim çalışmamızda ise ÇKBT kullanımıdır. Nitekim Addley ve arkadaşlarının ÇKBT ile yaptıkları çalışmada yalancı pozitiflik %30 ile %50 arasındadır [162]. ÇKBT'nin yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüğüne bağlı daha fazla sayıda lezyon tanımlanmakta, bu nedenle yalancı pozitiflik oranı da artmaktadır. Bizim çalışmamızda duyarlılık ve özgüllük geçmişte bildirilen aralıkta olmakla birlikte yalancı pozitif lezyonlara bağlı olarak özgüllük duyarlılıktan daha düşüktür.

Addley ve arkadaşları [162] HSK tanısında ÇKBT'nin rolüne yönelik yaptıkları 39 hastayı içeren çalışmada, ÇKBT'nin duyarlılığını tüm lezyonlarda %65-75; 2 cm'den küçük lezyonlarda ise %48-57 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada HSK tanısında bizim çalışmamızdaki gibi birden beşe kadar tanı skalası kullanılmıştır. Tanı skalasında güven seviyesine göre değerlendirme de yapılmış, güven seviyesi beşe doğru arttıkça tanıdaki duyarlılığın beklendiği üzere azaldığı bildirilmiştir. Güven seviyesi sadece beş olan lezyonlar (yani yüksek olasılıkla HSK olan lezyonlar) anlamlı kabul edildiğinde 2 cm'den büyük lezyonlarda duyarlılık %26-70, 2 cm'den küçük lezyonlarda ise %4-26 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda sadece kategori 5 olarak tanımlanan lezyonlar değerlendirildiğinde duyarlılık Gözlemci 1 için %78 (27/32) ; Gözlemci 2 için %75 (24/32) olarak hesaplanmıştır.

Bizim çalışmamızda yalancı negatif lezyonların tümü 2 cm'nin altındaydı. 2 cm'nin altında duyarlılık %50-64; 2 cm'nin üzerinde duyarlılık %100 olarak bulundu. Bu değer Addley ve arkadaşlarının çalışmalarını desteklemekteydi.

Karaciğer görüntülemeye transplantasyon öncesi kullanılabilecek bir başka modalite de MRG'dir. Kontrastlı BT yapılamayan hastalarda dinamik gadolinyumlu MRG etkin bir alternatif yöntemdir [163]. Krinsky ve arkadaşları kronik karaciğer hastalığı bulunan 71 hastayı transplantasyon öncesinde MRG ile değerlendirmiş ve HSK saptanmasında %50 (5/10) duyarlılık bildirmişlerdir [164]. Choi ve arkadaşları ise 41 HSK nodülü bulunan hasta grubunda MRG'nin duyarlılığını %80-85, pozitif öngörü değerini %65-66 olarak bildirmişlerdir [165]. Di Martino ve arkadaşları ise hepatobilier fazı içeren dinamik MRG incelemesinin hem ÇKBT hem de yalnızca dinamik MRG'ye kıyasla daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır [166]. Bu çalışmada ÇKBT ve dinamik MRG'nin duyarlılığı %71, hepatobilier fazı içeren dinamik MRG'nin ise duyarlılığı %87 olarak bildirilmiştir. Bhartia ve arkadaşları 14 siroz olgusunu çift kontrastlı (demir oksit ve gadolinyum) MRG ile incelemiş ve sonrasında hastalara transplantasyon yapılmıştır. Bu çalışmada çift kontrastlı MRG'nin lezyon bazında duyarlılığı %78 (25/32) olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada yalancı pozitiflik oranı %35 (14/39) olup PÖD %63,8'dir [167].

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak patolojik değerlendirmede kesitlerin 7-10 mm kalınlıkta olması söylenebilir. Patolojideki kesit kalınlığı BT'den çok daha fazladır. Patolojide ince kesit kullanımı daha küçük HSK nodüllerinin tanımlanmasını sağlar ve BT'deki yalancı pozitifliği azaltır. Ronzoni ve arkadaşlarının ÇKBT ile yaptığı çalışmada, ortalama nodül boyutu 17 ± 13 mm (aralığı, 2-75 mm) olup 139 HSK nodülünden 60'ı 10 mm'den küçük (ortalama 8 mm) lezyonlardan oluşmaktadır [41]. Oysa bizim çalışmamızda patolojide tariflenen lezyon boyutları ortalama 23,5 mm'dir (10-70 mm aralığında). Daha önemlisi patoloji verilerinde tanımlanan en küçük nodül 10 mm olup daha küçük boyutta HSK tanımlanmamıştır. Bu durumun patolojideki kesit kalınlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Diğer bir kısıtlılık ise patolojiyle HSK tanısı olan lezyonlar doğrulanırken; RN, hemanjiom gibi benign lezyonların ya da DN gibi premalign lezyonların tümünde patolojik doğrulamanın yapılamamasıdır. Bu nedenle prospektif bir çalışma dizaynının daha ayrıntılı sonuçlar vereceği söylenebilir. Diğer bir kısıtlılık da her ne kadar literatürdeki birçok çalışmaya yakın olsa da düşük hasta sayısıdır. Ayrıca BT ile operasyon arası sürenin geniş bir

aralıkta olması (0-345 gün, ortalama 64 gün) bu aralıkta gelişebilecek HSK lezyonlarının gözden kaçmasına yol açmış olabilir.

Çalışmamız ÇKBT'nin HSK tanısında genel olarak duyarlılığının kabul edilebilir düzeyde olduğunu ve preoperatif dönemde transplantasyon yapılacak hastaların görüntülenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. Özellikle çalışmamızda 2 cm'den küçük lezyonlarda BT'nin duyarlılığı düşük olmasına karşın (%50 ile %64) 2 cm'den büyük lezyonlarda oldukça başarılı olduğu (%100) görülmektedir. ÇKBT karaciğer transplantasyonu öncesinde HSK görüntülenmesinde genel olarak %78-84 duyarlılık ve %73-71 pozitif öngörü değerine ulaşmaktadır. Ancak ÇKBT'nin yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüğü nedeniyle yalancı pozitiflik oranının yüksek olduğu, bu nedenle hastaların gereksiz şekilde transplantasyon listesinden çıkarılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

7. SONUÇ:

Çalışmamız ÇKBT'nin HSK tanısında genel olarak duyarlılığının kabul edilebilir düzeyde olduğunu ve preoperatif dönemde transplantasyon yapılacak hastaların görüntülenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. Özellikle çalışmamızda 2 cm'den küçük lezyonlarda BT'nin duyarlılığının düşük olmasına karşın (%50 ile %64) 2 cm'den büyük lezyonlarda oldukça başarılı olduğu (%100) görülmektedir. ÇKBT karaciğer transplantasyonu öncesinde HSK görüntülenmesinde genel olarak %78-84 duyarlılık ve %73-71 pozitif öngörü değerine ulaşmaktadır. Ancak ÇKBT'nin yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüğü nedeniyle yalancı pozitiflik oranının yüksek olduğu, bu nedenle hastaların gereksiz şekilde transplantasyon listesinden çıkarılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

8. ÖZET

Amaç:

Hepatosellüler karsinom (HSK) tanısında çok kesitli bilgisayarlı tomografinin (ÇKBT) etkinliğini belirlemek.

Gereç ve Yöntem:

Hastanemizde karaciğer nakli yapılan ve operasyon öncesi dinamik ÇKBT incelemesi bulunan 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Dual veya trifazik olarak elde edilen, 64 kanallı ÇKBT incelemeleri, HSK varlığı açısından, iki ayrı radyolog tarafından retrospektif olarak çift kör değerlendirildi. Her hastada saptanan lezyonların boyutu, sayısı, yerleşimi not edildi. HSK açısından her lezyon 1 ile 5 arasında puanlandı. Buna göre 0: kesinlikle HSK değil, 1: olasılıkla HSK değil, 3: belirsiz, 4: olasılıkla HSK, 5: kesinlikle HSK olarak değerlendirildi. Bu gruplardan kategori 4 ve 5 HSK açısından anlamlı kabul edildi. Referans standart olan patoloji verileri ile ÇKBT verileri karşılaştırıldı. Her bir gözlemcinin ÇKBT’de HSK saptama duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri (PÖD) ve negatif öngörü değeri (NÖD) belirlendi.

Bulgular:

Patolojik olarak 37 eksplante karaciğerin 20’sinde (% 54,1) HSK saptanmazken, 17’sinde (%45,9) toplam 32 HSK tanımlandı. Lezyonların boyutları 10 ile 70 mm arasında değişmekteydi (ortalama 23,5 mm). Hasta bazında değerlendirmede ÇKBT’nin HSK saptanmasında duyarlılığı iki gözlemci için %82-88, özgüllüğü %90-95, PÖD %87-93, NÖD %85-90 olarak bulundu. Lezyon bazında yapılan değerlendirmede ise ÇKBT’nin HSK saptanmasında duyarlılığı %78-84, özgüllüğü %66-66, PÖD %71-73, NÖD %73-79 idi.

Sonuç:

Çalışmamız ÇKBT’nin HSK tanısında genel olarak duyarlılığının kabul edilebilir düzeyde olduğunu ve preoperatif dönemde transplantasyon yapılacak hastaların görüntülemesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler:Karaciğer,hepatoselüler karsinom, ÇKBT.

SUMMARY

Effectiveness of preoperative multidetector computed tomography (MDCT) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients undergoing transplantation for liver cirrhosis

Aim: To determine the effectiveness of MDCT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma.

Material and Methods: Thirty-seven patients who underwent liver transplantation and were evaluated with dynamic MDCT before the surgery were enrolled in the study. Two radiologists blinded to the pathological results retrospectively evaluated 64-channel dual or three phase dynamic MDCT images for the presence of hepatocellular carcinoma. The size, number and location of the lesions detected in each patient were recorded. Each lesion was graded from 1 to 5 for the presence of hepatocellular carcinoma: 1 corresponded to definitely no, 2 possibly no, 3 unclear, 4 possibly yes and 5 definitely yes. Category 4 and 5 lesions were considered as hepatocellular carcinoma. Findings from pathological examinations were compared with those from MDCT. The sensitivity, the specificity, and the positive and negative predictive values of MDCT in the detection of hepatocellular carcinoma were determined.

Results: Of the 37 explanted livers, 20 (54.1%) did not have hepatocellular carcinoma, but 17 (45.9%) had 32 hepatocellular carcinomas. The sizes of the lesions ranged from 10 mm to 70 mm (mean 23.5 mm). The sensitivity, the specificity, and the positive and negative predictive values of MDCT in the detection of hepatocellular carcinoma were found to be 82%-88%, 90%-95%, 87%-93% and 85%-90% respectively according to a patient-based evaluation and 78%-84%, 66%-66%, 71%-73% and 73%-79% respectively according to a lesion-based evaluation.

Conclusion: The results of this study show that MDCT has acceptable sensitivity for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. It can be used for imaging before transplantation.

Key words: Liver, hepatocellular carcinoma, MDCT.

9. KAYNAKLAR

1. Parkin, D.M., et al., *Estimating the world cancer burden: Globocan 2000*. Int J Cancer, 2001. 94(2): p. 153-6.
2. *International Agency for Research on Cancer 2008 IARC, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France © IARC. 2010.*
3. Kassahun, W.T., et al., *Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: a review*. Exp Clin Transplant, 2006. 4(2): p. 549-58.
4. Guan, Y.S. and Y. Liu, *Interventional treatments for hepatocellular carcinoma*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006. 5(4): p. 495-500.
5. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012. 56(4): p. 908-43.
6. Baek, C.K., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT*. Clin Radiol, 2012. 67(2): p. 148-56.
7. Pitton, M.B., et al., *MRI versus 64-row MDCT for diagnosis of hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol, 2009. 15(48): p. 6044-51.
8. Hwang, J., et al., *Small (≤ 2 cm) hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of gadoxetic acid-enhanced 3.0 T MRI and multiphasic 64-multirow detector CT*. Br J Radiol, 2012. 85(1015): p. e314-22.
9. Valls, C., et al., *Pretransplantation diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: value of dual-phase helical CT*. AJR Am J Roentgenol, 2004. 182(4): p. 1011-7.
10. Sherif R.Z. Abdel-Misih, M.B., *Liver Anatomy*. Surgical Clinics of North America, 2010. 90: p. 643-653
11. Seco, M., et al., *Vascular liver anatomy and main variants: what the radiologist must know*. JBR-BTR, 2010. 93(4): p. 215-23.
12. İliçin G, B.K., Süleymanlar G, Ünal S., *İç Hastalıkları* 2003.
13. Imamura, H., et al., *Anatomical keys and pitfalls in living donor liver transplantation*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000. 7(4): p. 380-94.
14. Gomaa, A.I., et al., *Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis*. World J Gastroenterol, 2008. 14(27): p. 4300-8.
15. Gomes, M.A., et al., *Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, biology, diagnosis, and therapies*. Rev Assoc Med Bras, 2013.
16. *Cancer Incidence in five continents: IARC scientific publications volume VIII (No. 155), Parkin DM (ed), Lyon: IARC Press 2002.*
17. Skolnick, A.A., *Armed with epidemiologic research, China launches programs to prevent liver cancer*. JAMA, 1996. 276(18): p. 1458-9.
18. *Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010. 59(17): p. 517-20.
19. El-Serag, H.B., et al., *The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update*. Ann Intern Med, 2003. 139(10): p. 817-23.
20. O., U., Y. C., and C. H., *Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey*. Dig Dis Sci, 2001. May(46 (5)): p. 1022-8.
21. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. 61(2): p. 69-90.
22. Seeff, L.B., *Introduction: The burden of hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2004. 127(5 Suppl 1): p. S1-4.

23. Bosch, F.X., et al., *Primary liver cancer: worldwide incidence and trends*. Gastroenterology, 2004. 127(5 Suppl 1): p. S5-S16.
24. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008*. J Hepatol, 2008. 48 Suppl 1: p. S20-37.
25. Hussain, S.M., R.C. Semelka, and D.G. Mitchell, *MR imaging of hepatocellular carcinoma*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2002. 10(1): p. 31-52, v.
26. Matsui, O., et al., *Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis*. Abdom Imaging, 2011. 36(3): p. 264-72.
27. Llovet, J.M., J. Fuster, and J. Bruix, *Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation*. Hepatology, 1999. 30(6): p. 1434-40.
28. Llovet, J.M., A. Burroughs, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2003. 362(9399): p. 1907-17.
29. Saffroy, R., et al., *New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma*. Clin Chem Lab Med, 2007. 45(9): p. 1169-79.
30. Kemmer, N., et al., *An analysis of the UNOS liver transplant registry: high serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2006. 12(10): p. 1519-22.
31. Adachi, Y., et al., *AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients*. Oncology, 2003. 65(2): p. 95-101.
32. Bolondi, L., *Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. J Hepatol, 2003. 39(6): p. 1076-84.
33. Arguedas, M.R., et al., *Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis*. Am J Gastroenterol, 2003. 98(3): p. 679-90.
34. Colli, A., et al., *Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review*. Am J Gastroenterol, 2006. 101(3): p. 513-23.
35. Hwang GJ, K.M., Yoo HS, Lee JT., *Nodular hepatocellular carcinomas: detection with arterial-, portal-, and delayed-phase images at spiral CT*. Radiology, 1997. Feb(202(2)): p. 383-8.
36. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. 53(3): p. 1020-2.
37. Bruix, J., et al., *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver*. J Hepatol, 2001. 35(3): p. 421-30.
38. Kojiro, M., *Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view*. Liver Transpl, 2004. 10(2 Suppl 1): p. S3-8.
39. Lee, K.H., et al., *Triple-phase MDCT of hepatocellular carcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 2004. 182(3): p. 643-9.
40. Silverman, P.M. and J. Szklaruk, *Controversies in imaging of hepatocellular carcinoma: multidetector CT (MDCT)*. Cancer Imaging, 2005. 5: p. 178-87.
41. Ronzoni, A., et al., *Role of MDCT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis undergoing orthotopic liver transplantation*. AJR Am J Roentgenol, 2007. 189(4): p. 792-8.
42. Luca, A., et al., *Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants*. Eur Radiol, 2010. 20(4): p. 898-907.

43. Matsui, O., *Imaging of multistep human hepatocarcinogenesis by CT during intra-arterial contrast injection*. Intervirology, 2004. 47(3-5): p. 271-6.
44. Bolondi, L., et al., *Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. 42(1): p. 27-34.
45. Choi, B.I., et al., *Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas: value of triphasic helical CT compared with iodized-oil CT*. AJR Am J Roentgenol, 1997. 168(1): p. 219-24.
46. Coakley, F.V. and L.H. Schwartz, *Imaging of hepatocellular carcinoma: a practical approach*. Semin Oncol, 2001. 28(5): p. 460-73.
47. Lim, J.H., et al., *Detection of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT*. AJR Am J Roentgenol, 2002. 179(1): p. 67-73.
48. Kim, T., et al., *Optimal phases of dynamic CT for detecting hepatocellular carcinoma: evaluation of unenhanced and triple-phase images*. Abdom Imaging, 1999. 24(5): p. 473-80.
49. Oliver, J.H., 3rd, et al., *Detecting hepatocellular carcinoma: value of unenhanced or arterial phase CT imaging or both used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT imaging*. AJR Am J Roentgenol, 1996. 167(1): p. 71-7.
50. Kim, M.J., H.J. Rhee, and H.T. Jeong, *Hyperintense lesions on gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2012. 199(5): p. W575-86.
51. Cruite, I., et al., *Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver*. AJR Am J Roentgenol, 2010. 195(1): p. 29-41.
52. Rhee, H., et al., *Differentiation of early hepatocellular carcinoma from benign hepatocellular nodules on gadoxetic acid-enhanced MRI*. Br J Radiol, 2012. 85(1018): p. e837-44.
53. Xu, P.J., et al., *Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver*. J Comput Assist Tomogr, 2010. 34(4): p. 506-12.
54. Lim, S., et al., *Infiltrative hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MRI at 3.0T*. J Magn Reson Imaging, 2013.
55. Hayashi, M., et al., *Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium*. AJR Am J Roentgenol, 1999. 172(4): p. 969-76.
56. Zhang, J. and G.A. Krinsky, *Iron-containing nodules of cirrhosis*. NMR Biomed, 2004. 17(7): p. 459-64.
57. Curvo-Semedo, L., et al., *The hypointense liver lesion on T2-weighted MR images and what it means*. Radiographics, 2010. 30(1): p. e38.
58. Lim, J.H., et al., *Dysplastic nodules in liver cirrhosis: evaluation of hemodynamics with CT during arterial portography and CT hepatic arteriography*. Radiology, 2000. 214(3): p. 869-74.
59. Lim, J.H., et al., *Dysplastic nodules in liver cirrhosis: detection with triple phase helical dynamic CT*. Br J Radiol, 2004. 77(923): p. 911-6.
60. Krinsky, G.A., et al., *Dysplastic nodules in cirrhotic liver: arterial phase enhancement at CT and MR imaging--a case report*. Radiology, 1998. 209(2): p. 461-4.

61. Roncalli, M., et al., *The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification*. Hepatology, 1999. 30(5): p. 1174-8.
62. Jeong, Y.Y., N.Y. Yim, and H.K. Kang, *Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver with helical CT and MRI: imaging spectrum and pitfalls of cirrhosis-related nodules*. AJR Am J Roentgenol, 2005. 185(4): p. 1024-32.
63. Xu, H., et al., *MR features of regenerative nodules and dysplastic nodules in the cirrhotic liver*. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2005. 25(5): p. 601-3.
64. Suh, Y.J., et al., *Differentiation of hepatic hyperintense lesions seen on gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2011. 197(1): p. W44-52.
65. Kita, R., et al., *[A case of nodule-in-nodule type HCC presenting corona enhancement within the outer tumor on single-level dynamic CT during hepatic arteriography]*. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2007. 104(6): p. 837-9.
66. Yu, J.S., et al., *Hypervascular focus in the nonhypervascular nodule ("nodule-in-nodule") on dynamic computed tomography: imaging evidence of aggressive progression in hepatocellular carcinoma*. J Comput Assist Tomogr, 2009. 33(1): p. 131-5.
67. Guy, J., et al., *Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. 10(4): p. 354-62.
68. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. 42(5): p. 1208-36.
69. Shao, Y.Y., et al., *Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma patients enrolled in clinical trials can be classified by current staging systems*. Br J Cancer, 2012. 107(10): p. 1672-7.
70. Henedige, T. and S.K. Venkatesh, *Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring*. Cancer Imaging, 2013. 12: p. 530-47.
71. Vitale, A., et al., *Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients*. Transplant Proc, 2009. 41(4): p. 1260-3.
72. Vitale, A., et al., *Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study*. Lancet Oncol, 2011. 12(7): p. 654-62.
73. Chevret, S., et al., *A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma*. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol, 1999. 31(1): p. 133-41.
74. Farinati, F., et al., *How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system*. Cancer, 2000. 89(11): p. 2266-73.
75. NCCN Hepatobiliary Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology. Accessed April 6, 2011. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
76. Vauthey, J.N., et al., *Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment*. J Am Coll Surg, 2007. 204(5): p. 1016-27; discussion 1027-8.
77. Bilimoria, M.M., et al., *Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma*. Arch Surg, 2001. 136(5): p. 528-35.
78. Vauthey, J.N., et al., *Simplified staging for hepatocellular carcinoma*. J Clin Oncol, 2002. 20(6): p. 1527-36.
79. Okuda K, O.T., Obata H, et al., *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients*. . Cancer 1985; 56:918.

80. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2000. 32(3): p. 679-80.
81. Cillo, U., et al., *Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system*. J Hepatol, 2006. 44(4): p. 723-31.
82. Maria, S., et al., *Analysis of BCLC treatment indications. Have BCLC modified our choice of treatment in HCC patients? A retrospective study*. Hepatogastroenterology, 2009. 56(93): p. 1090-4.
83. Buell, J.F., et al., *Hepatic resection: effective treatment for primary and secondary tumors*. Surgery, 2000. 128(4): p. 686-93.
84. Kulik, L.M., *Advancements in hepatocellular carcinoma*. Curr Opin Gastroenterol, 2007. 23(3): p. 268-74.
85. Blum, H.E. and H.C. Spangenberg, *Hepatocellular carcinoma: an update*. Arch Iran Med, 2007. 10(3): p. 361-71.
86. Di Maio, M., et al., *Re: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(21): p. 1557; author reply 1557-8.
87. Forner, A., et al., *Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects*. Semin Liver Dis, 2010. 30(1): p. 61-74.
88. Belghiti, J., et al., *Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases*. Hepatogastroenterology, 2002. 49(43): p. 41-6.
89. Hu, Y. and D. Chen, *[Hepatic resection and hepatic arterial chemoembolization for primary liver carcinoma]*. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 1997. 35(9): p. 536-8.
90. Shoup, M., et al., *Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection*. J Gastrointest Surg, 2003. 7(3): p. 325-30.
91. Llovet, J.M., J. Bruix, and G.J. Gores, *Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy*. Hepatology, 2000. 31(4): p. 1019-21.
92. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. 334(11): p. 693-9.
93. Bruix, J. and J.M. Llovet, *Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2002. 35(3): p. 519-24.
94. Nemes, B., et al., *The impact of Milan criteria on liver transplantation for hepatocellular carcinoma: first 15 years' experience of the Hungarian Liver Transplant Program*. Transplant Proc, 2011. 43(4): p. 1272-4.
95. Mazzaferro, V., *Results of liver transplantation: with or without Milan criteria?* Liver Transpl, 2007. 13(11 Suppl 2): p. S44-7.
96. Freeman, R.B., Jr., *Transplantation for hepatocellular carcinoma: The Milan criteria and beyond*. Liver Transpl, 2006. 12(11 Suppl 2): p. S8-13.
97. Lee, K.W., et al., *Can we expand the Milan criteria for hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation?* Transplant Proc, 2004. 36(8): p. 2289-90.
98. Duffy, J.P., et al., *Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA*. Ann Surg, 2007. 246(3): p. 502-9; discussion 509-11.
99. Roayaie, S., et al., *Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters*. Ann Surg, 2002. 235(4): p. 533-9.
100. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival*. Hepatology, 2001. 33(6): p. 1394-403.

101. Kang, H.W., et al., *[Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy in Korean with hepatocellular carcinoma]*. Korean J Gastroenterol, 2003. 42(6): p. 502-9.
102. Livraghi, T., et al., *Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions*. Radiology, 2000. 214(3): p. 761-8.
103. Livraghi, T., et al., *Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach"*. Cancer, 2003. 97(12): p. 3027-35.
104. Kim, R.D., et al., *Consensus and controversy in the management of hepatocellular carcinoma*. J Am Coll Surg, 2007. 205(1): p. 108-23.
105. Takayasu, K., et al., *Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients*. Gastroenterology, 2006. 131(2): p. 461-9.
106. Rougier, P., E. Mitry, and M.C. Clavero-Fabri, *Chemotherapy and medical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC)*. Hepatogastroenterology, 1998. 45 Suppl 3: p. 1264-6.
107. Boucher, E., et al., *Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen)*. Cancer Chemother Pharmacol, 2002. 50(4): p. 305-8.
108. Ling-lin, Z., et al., *Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review*. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2011. 33(1): p. 51-7.
109. Schutte, K., et al., *Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis*. Digestion, 2011. 83(4): p. 275-82.
110. Nakano, M., et al., *Efficacy, safety, and survival factors for sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma*. Oncology, 2013. 84(2): p. 108-14.
111. Murakami, T., et al., *Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT*. Radiology, 2001. 218(3): p. 763-7.
112. Laghi, A., et al., *Hepatocellular carcinoma: detection with triple-phase multi-detector row helical CT in patients with chronic hepatitis*. Radiology, 2003. 226(2): p. 543-9.
113. Foley, W.D., et al., *Multiphase hepatic CT with a multirow detector CT scanner*. AJR Am J Roentgenol, 2000. 175(3): p. 679-85.
114. Brink, J.A., *Contrast optimization and scan timing for single and multidetector-row computed tomography*. J Comput Assist Tomogr, 2003. 27 Suppl 1: p. S3-8.
115. Matoba, M., et al., *Depiction of hypervascular hepatocellular carcinoma with 64-MDCT: comparison of moderate- and high-concentration contrast material with and without saline flush*. AJR Am J Roentgenol, 2009. 193(3): p. 738-44.
116. Foley, W.D., et al., *Hepatic helical CT: contrast material injection protocol*. Radiology, 1994. 192(2): p. 367-71.
117. Yamashita, Y., et al., *Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material--a prospective randomized study*. Radiology, 2000. 216(3): p. 718-23.
118. Haider, M.A., et al., *Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (≤ 1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better?* Radiology, 2002. 225(1): p. 137-42.
119. Manghat, N.E., et al., *Impaired left ventricular function has a detrimental effect on image quality in multi-detector row CT coronary angiography*. Clin Radiol, 2008. 63(4): p. 415-23.
120. Sakai, S., et al., *Effect of cardiac function on aortic peak time and peak enhancement during coronary CT angiography*. Eur J Radiol, 2010. 75(2): p. 173-7.

121. Bae, K.T., *Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches*. Radiology, 2010. 256(1): p. 32-61.
122. Itoh, S., et al., *The effect of patient age on contrast enhancement during CT of the pancreatobiliary region*. AJR Am J Roentgenol, 2006. 187(2): p. 505-10.
123. Heiken, J.P., et al., *Dynamic incremental CT: effect of volume and concentration of contrast material and patient weight on hepatic enhancement*. Radiology, 1995. 195(2): p. 353-7.
124. Schoellnast, H., et al., *Improvement of parenchymal and vascular enhancement using saline flush and power injection for multiple-detector-row abdominal CT*. Eur Radiol, 2004. 14(4): p. 659-64.
125. Schoellnast, H., et al., *Abdominal multidetector row computed tomography: reduction of cost and contrast material dose using saline flush*. J Comput Assist Tomogr, 2003. 27(6): p. 847-53.
126. Dorio, P.J., et al., *Using a saline chaser to decrease contrast media in abdominal CT*. AJR Am J Roentgenol, 2003. 180(4): p. 929-34.
127. Ruzzenente, A., et al., *Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients*. J Gastrointest Surg, 2009. 13(7): p. 1313-20.
128. Trotter, J.F., *Selection of donors and recipients for living donor liver transplantation*. Liver Transpl, 2000. 6(6 Suppl 2): p. S52-8.
129. Hirose, R., et al., *Liver transplantation at UCSF--a 20-year experience*. Clin Transpl, 2008: p. 119-25.
130. Ju, M.K., et al., *UCSF criteria by pre-transplant radiologic study can not assure similar post-transplant results of hepatocellular carcinoma within Milan criteria*. Hepatogastroenterology, 2010. 57(101): p. 819-25.
131. Trojan, J., J. Raedle, and S. Zeuzem, *Serum tests for diagnosis and follow-up of hepatocellular carcinoma after treatment*. Digestion, 1998. 59 Suppl 2: p. 72-4.
132. Collier, J. and M. Sherman, *Screening for hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 1998. 27(1): p. 273-8.
133. Willatt, J.M., et al., *MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies*. Radiology, 2008. 247(2): p. 311-30.
134. Ishak KG, G.Z., Stocker JT., *Hepatocellular carcinoma. Atlas of tumor pathology: tumors of the liver and intrahepatic bile ducts*. .
135. *Terminology of nodular hepatocellular lesions*. Hepatology, 1995. 22(3): p. 983-93.
136. Miller, W.J., et al., *Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients*. Radiology, 1994. 193(3): p. 645-50.
137. Kubota, K., et al., *Evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of Lipiodol-CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI*. Abdom Imaging, 2001. 26(2): p. 184-90.
138. Mortelet, K.J., et al., *Malignant focal hepatic lesions complicating underlying liver disease: dual-phase contrast-enhanced spiral CT sensitivity and specificity in orthotopic liver transplant patients*. Eur Radiol, 2001. 11(9): p. 1631-8.
139. Kim, T.K., et al., *Nontumorous arterioportal shunt mimicking hypervascular tumor in cirrhotic liver: two-phase spiral CT findings*. Radiology, 1998. 208(3): p. 597-603.
140. Lopez Hanninen, E., et al., *Biphasic spiral computed tomography for detection of hepatocellular carcinoma before resection or orthotopic liver transplantation*. Invest Radiol, 1998. 33(4): p. 216-21.
141. de Ledinghen, V., et al., *Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? A prospective study of 88 nodules in 34 patients*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. 14(2): p. 159-65.

142. Burrel, M., et al., *MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation*. Hepatology, 2003. 38(4): p. 1034-42.
143. Maetani, Y.S., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients undergoing living-donor liver transplantation. Accuracy of multidetector computed tomography by viewing images on digital monitors*. Intervirology, 2008. 51 Suppl 1: p. 46-51.
144. Denecke T, G.C., Froling V, et al., *Multislice computed tomography using a triple-phase contrast protocol for preoperative assessment of hepatic tumor load in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation*. Transpl Int 2009;22:395e402.
145. Zacherl, J., et al., *Accuracy of multiphasic helical computed tomography and intraoperative sonography in patients undergoing orthotopic liver transplantation for hepatoma: what is the truth?* Ann Surg, 2002. 235(4): p. 528-32.
146. Peterson, M.S., et al., *Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation*. Radiology, 2000. 217(3): p. 743-9.
147. Gambarin-Gelwan, M., et al., *Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation*. Am J Gastroenterol, 2000. 95(6): p. 1535-8.
148. Maciel, A.C., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients undergoing orthotopic liver transplantation: radiological findings with anatomopathological correlation in Brazil*. Arq Gastroenterol, 2006. 43(1): p. 24-9.
149. Van Thiel, D.H., et al., *The development of de novo hepatocellular carcinoma in patients on a liver transplant list: frequency, size, and assessment of current screening methods*. Liver Transpl, 2004. 10(5): p. 631-7.
150. Freeny, P.C., et al., *Significance of hyperattenuating and contrast-enhancing hepatic nodules detected in the cirrhotic liver during arterial phase helical CT in pre-liver transplant patients: radiologic-histopathologic correlation of explanted livers*. Abdom Imaging, 2003. 28(3): p. 333-46.
151. Libbrecht, L., et al., *Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations*. Liver Transpl, 2002. 8(9): p. 749-61.
152. Lim, J.H. and C.K. Park, *Hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis: CT detection in transplant patients*. Abdom Imaging, 2004. 29(2): p. 203-7.
153. Baron, R.L. and M.S. Peterson, *From the RSNA refresher courses: screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging: opportunities and pitfalls*. Radiographics, 2001. 21 Spec No: p. S117-32.
154. Holland, A.E., et al., *Importance of small (< or = 20-mm) enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase at MR imaging of the cirrhotic liver: evaluation and comparison with whole explanted liver*. Radiology, 2005. 237(3): p. 938-44.
155. Jeong, Y.Y., D.G. Mitchell, and T. Kamishima, *Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications*. AJR Am J Roentgenol, 2002. 178(6): p. 1327-34.
156. O'Malley, M.E., Y. Takayama, and M. Sherman, *Outcome of small (10-20 mm) arterial phase-enhancing nodules seen on triphasic liver CT in patients with cirrhosis or chronic liver disease*. Am J Gastroenterol, 2005. 100(7): p. 1523-8.
157. Taouli, B. and G.A. Krinsky, *Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis before liver transplantation*. Liver Transpl, 2006. 12(11 Suppl 2): p. S1-7.

158. Lim, J.H., et al., *Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients*. AJR Am J Roentgenol, 2000. 175(3): p. 693-8.
159. Noguchi, Y., et al., *Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic MR imaging with dynamic double arterial phase helical CT*. AJR Am J Roentgenol, 2003. 180(2): p. 455-60.
160. Francis, I.R., et al., *Multidetector CT of the liver and hepatic neoplasms: effect of multiphasic imaging on tumor conspicuity and vascular enhancement*. AJR Am J Roentgenol, 2003. 180(5): p. 1217-24.
161. Brancatelli, G., et al., *Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation*. AJR Am J Roentgenol, 2003. 180(4): p. 1007-14.
162. Addley, H.C., et al., *Accuracy of hepatocellular carcinoma detection on multidetector CT in a transplant liver population with explant liver correlation*. Clin Radiol, 2011. 66(4): p. 349-56.
163. Peterson, M.S., R.L. Baron, and T. Murakami, *Hepatic malignancies: usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase images at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging*. Radiology, 1996. 201(2): p. 337-45.
164. Krinsky, G.A., et al., *Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation*. Radiology, 2001. 219(2): p. 445-54.
165. Choi, S.H., et al., *Hepatocellular carcinoma in liver transplantation candidates: detection with gadobenate dimeglumine-enhanced MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2008. 191(2): p. 529-36.
166. Di Martino, M., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging*. Eur Radiol, 2013. 23(4): p. 887-96.
167. Bhartia, B., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: double-contrast thin-section MR imaging with pathologic correlation of explanted tissue*. AJR Am J Roentgenol, 2003. 180(3): p. 577-84.