

Karaciğerin Benign Tümörleri

Benign Liver Tumors

• Zeliha Özlem SERT,^a
• Aydemir ÖLMEZ^b

^aGenel Cerrahi Kliniği,
Van Erciş Devlet Hastanesi,
Van

^bGenel Cerrahi AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Geliş Tarihi/Received: 14.09.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 27.12.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aydemir ÖLMEZ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi AD,
Mersin, TÜRKİYE
aydemirolmez@hotmail.com

ÖZET Karaciğerin benign solid tümörleri, karaciğer hastalıkları arasında tanı koymada en çok zorluk yaşanan lezyonlardır. Hemanjiyomlar, adenomlar, fokal nodüler hiperplazi ve nodüler rejeneratif hiperplazi aralarında en yaygın olanlardır. Bu lezyonların tanı ve yönetimine karar vermede, ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme yöntemleri yardımcı olmaktadır. Bu makale, kitaplara ve güncel makalelere dayanarak karaciğerin benign solid tümörleri ile ilgili temel bilgilerin bir özetini sunmaktadır. Ayrıca benign ve malign lezyonları ayırmada yardımcı olabilecek bazı ipuçları içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer; benign tümörler; adenom; hemanjiyom

ABSTRACT Benign solid tumors of the liver is very difficult to diagnose among the hepatic lesions. Hemangiomas, hepatic adenomas, nodular regenerative hyperplasia and focal nodular hyperplasia are the most common among them. Imaging methods such as ultrasound, computed tomography and magnetic resonance useful for decide on the diagnosis and management of these lesions. This article presents summary of the basics of the benign solid tumors of the liver based on textbooks and current articles. Also, it contains some clues which can help to distinguish between benign and malign lesions.

Keywords: Liver; benign; adenoma; hemangioma

Karaciğer, çoğunlukla primer veya sekonder olarak vasküler, metabolik, enfeksiyöz ve malign süreçler ile ilişkili bir organdır. Karaciğer benign lezyonlarının sınıflandırılması epitelyal kökenli, nonepitelyal kökenli ve diğerleri olarak köken aldığı hücreye göre sınıflandırılabilir (Tablo 1). Benign karaciğer lezyonları malign tümörlerden daha yaygın görülmektedir. Genel popülasyonun %20'sinde görülür. En yaygın benign solid tümörler, hemanjiyomlar, fokal nodüler hiperplazi (FNH) ve hepatoselüler adenomlardır. Bu lezyonların birçoğu, görüntülemelerde tanıyı doğrulamaya yardımcı tipik özelliklere sahiptir.¹ Burada karaciğerin benign solid tümörlerinden bahsedilecektir.

HEMANJİYOM

ETİYOLOJİ-EPİDEMİYOLOJİ

Hemanjiyomlar karaciğerin en sık görülen benign solid tümördür.¹ Kapiller hemanjiyom ve kavernoöz hemanjiyom olmak üzere iki varyant şeklinde görülür. En sık olarak kapiller hemanjiyom görülmekle birlikte klinik olarak önemsizdir. Laparotomi veya bir başka amaçla yapılan görüntüleme esnasında rastlanan küçük (<2 cm), hiper-

TABLO 1: Köken aldığı hücreye göre karaciğerin benign lezyonları.

Köken aldığı hücre	Tipi	Yorum
Epitelial		
Hepatoselüler	Fokal nodüler hiperplazi (FNH)	Nadir Sıklıkla kadınlarda Komplikasyonu yok
	Hepatoselüler adenom (HA)	Çok nadir Oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili Kanama ve malignite riski var
	Nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH)	Çok nadir Sistemik hastalıklar ve ilaçlarla ilişkili Portal hipertansiyona sebep olabilir
	Yağdan korunmuş alan	Sık Diyabet, obezite, hepatit C ve malnutrisyon ile ilişkili Komplikasyonu yok
Kolanjiyoselüler	Biliyer adenoma	Nadir Komplikasyonu yok
	Biliyer hamartoma (Von Meyenburg complex)	Çok nadir Gelişimsel anomali Komplikasyonu yok
Epitelial olmayan		
Mezenkimal	Hemanjiyom	Sık Sıklıkla kadınlarda Komplikasyonu nadir
	Anjiyomyolipom	Nadir Tuberoskleroz ilişkili Komplikasyonu yok
	Lipom	Çok çok nadir Komplikasyonu yok
Heterotipik	Adrenal, pankreatik veya dalak dokuları	Çok çok nadir Komplikasyonu nadir
Diğer		
	Peliosis hepatis	Çok çok nadir Oral kontraseptif, ilaç, malignite ilişkili Komplikasyonu yok
	İnflamatuvar psödötümör	Çok nadir Genel sendromlarla ilişkili Komplikasyonu yok

vasküler lezyonlar olup, genelde semptomsuzdurlar. Ancak tanısız belirsizliğe yol açabilirler. Kavernoöz hemanjiyomlar potansiyel komplikasyonları ve ilişkili semptomlardan dolayı klinik öneme sahip lezyonlardır. Erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmekle birlikte, otopsi serilerinde %7 oranında bildirilmiştir. Etiyoloji kesin olmamakla birlikte benign konjenital hamartomlar olarak davranmaktadır.² Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha siktir ve ortalama 45 yaş civarında görülmektedir. Hemanjiyomun büyümesi neoplaziden çok ektazi şeklinde olur. Genellikle çapı 5 cm küçüktür, sağ ve sol lobda eşit olarak görülmektedir. Eğer lezyon 4 cm'den büyük ise "dev hemanjiyom" olarak adlandırılır.³ Bu adlandırmada ki amaç; bu çap ve büyüklükteki hemanjiomları sık görülen

küçük lezyonlardan ayırmaktır. Hemanjiyomun büyüklüğü semptomlarla ilişkilidir. Genellikle geniş pedinküllü olanlar ameliyat esnasında fark edilir. Bu tümörler sıklıkla kendisini çevreleyen karaciğer parankiminden keskin bir sınırla ayrılır, süngerimsi bir görünüme sahip, kısmen nekrotik veya fibrotik olabilir. Hemanjiyom enfarktı, bazen tamamen fibrozise ve nadir durumlarda da kalsifikasyona neden olabilir. Bu durumda bu tümörleri diğer benign ve malign tümörlerden ayırt etmek son derece zor olabilir.²

KLİNİK

Hemanjiomların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Semptom veren hemanjiomların hemen hepsi büyük hemanjiomlardır (çapı 7-10 cm). Kavernoöz hemanjiyonlar-

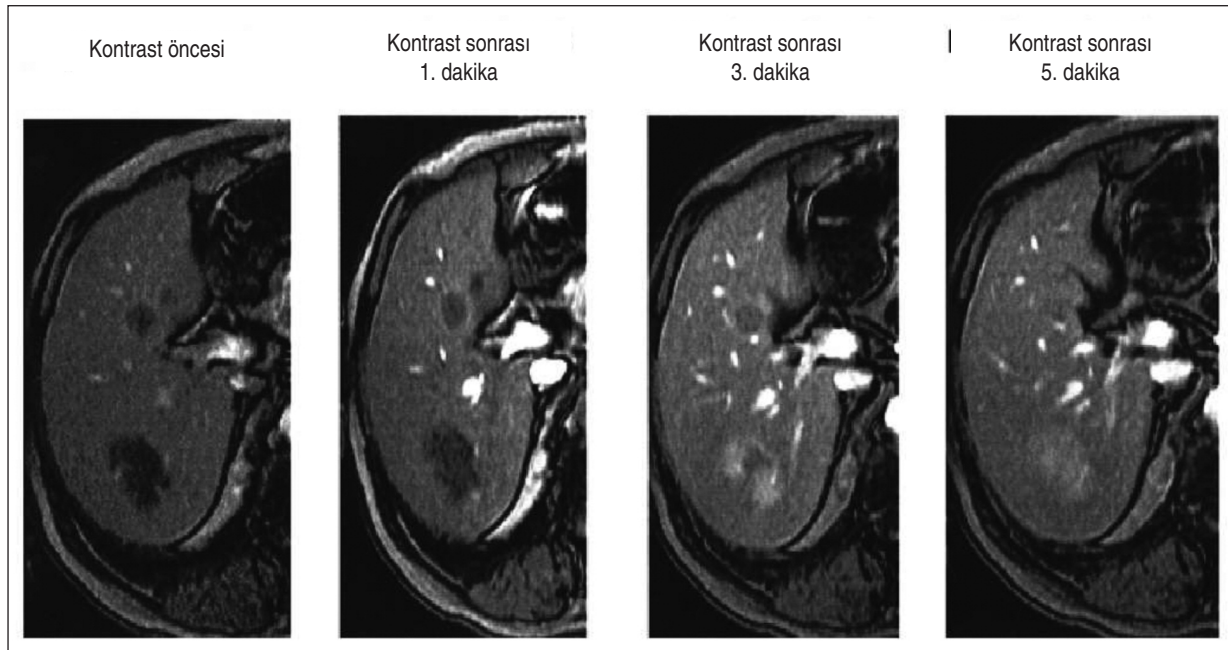
dan kaynaklanan semptomlar genellikle; lezyonun hızlı büyümesinden, Glisson kapsülünün gerilmesinden ve enflamasyonuna yol açan trombüs ve enfarktattan dolayı ortaya çıkar. Genellikle, büyük hemanjiyomlar ara sıra sağ üst kadranda ağrısı, şişkinlik, dolgunluk hissi gibi semptomlara yol açar. Fizik muayenede parankim içi hemanjiom diffüz hepatomegaliye yol açabilir, nonspesifik olmakla birlikte oskültasyonla üfürüm duyulabilir ancak genelde kitle olmaksızın hassasiyet saptanmaktadır.²⁾

Nadiren, büyük hemanjiyomlar, Kasabach Merritt Sendromu (KMS) olarak bilinen, trombositopeni ve tüketim koagülopatisi, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) ve sistemik kanamaya yol açabilen bir durum olarak da ortaya çıkabilir.⁴

TANI-GÖRÜNTÜLEME

Non-invaziv olarak tanı koymak için görüntüleme tetkikleri yeterlidir. İlk yapılacak görüntüleme tetkiki ultrasondur. Ultrasonda, bir hemanjiyom, karaciğerden iyi sınırla ayrılan hiperekoik kitle olarak görülür. Sensitivitesi %80'dir.⁵ Ultrasonografik inceleme bu lezyonları hepatosellüler kanser, adenom, fokal nodüler hiperplazi veya soliter metastazdan ayırt etmede yetersiz kalabilir. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gerekebilir. Ultrason tanısı konmuş hemanjiyomların takibinde son derece kullanışlıdır. Dinamik bilgisayarlı tomografi(BT) çoğu vakada gerekli olmakla birlikte, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ise <3 cm lezyonlarda, santral ya da intrahepatik damarlara yakın yerleşimli lezyonlarda kullanılmalıdır.⁶⁾ BT'de hemanjiyomlar hipodens kitle olarak görülür. İntravenöz kontrast maddenin (IVKM) bolus enjeksiyonu sonrası periferden merkeze doğru kontrastlanma artışı olur. Ardından fokal global kontrastlanma olur ve hemen ardından kontrast zengin bölgede hızlı bir kontrast azalması meydana gelir(iris diyafram fenomeni). Hemanjiyom karaciğer parankimi ile izodens hale gelir. Bazı merkezler tanıda en duyarlı test olarak kabul etmekte olup, sensitivitesi %90 civarındadır.⁷ MRG, T₂-ağırlıklı görüntünün düşük sinyal T₁ zamanını ve belirgin hiperintensiteye sahip olduğunu iyi tanımlanmış sınırlarla görüntüler; bu, 1,0 cm'den küçük hemanjiyomların bile tespit edilebileceği anlamına gelir. Yani kitlenin tespitinde ve değerlendirilip tanısını koymada MRG, BT'den daha üstündür. Özellikle 2 cm'den küçük lezyonların değerlendirilmesinde değeri en yüksek olan görüntüleme yöntemi olup, spesifitesi ve sensitivitesi %85-95'tir (Resim 1).⁸ İnvaziv diagnostik görüntüleme tetkikleri hemanjiyom tanısında genellikle gerekli değildir. Hemanjiyomların yavaş kan akımı karakteristiğine "pamukyün benzeri (cotton wool-like)" bir görünüm kazandırdığından anjiyografi bu lezyonların belirlenmesinde yardımcı olabilir.⁹ Ancak bu lezyonun teşhisinde non-inva-

yarlı tomografi(BT) çoğu vakada gerekli olmakla birlikte, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ise <3 cm lezyonlarda, santral ya da intrahepatik damarlara yakın yerleşimli lezyonlarda kullanılmalıdır.⁶⁾ BT'de hemanjiyomlar hipodens kitle olarak görülür. İntravenöz kontrast maddenin (IVKM) bolus enjeksiyonu sonrası periferden merkeze doğru kontrastlanma artışı olur. Ardından fokal global kontrastlanma olur ve hemen ardından kontrast zengin bölgede hızlı bir kontrast azalması meydana gelir(iris diyafram fenomeni). Hemanjiyom karaciğer parankimi ile izodens hale gelir. Bazı merkezler tanıda en duyarlı test olarak kabul etmekte olup, sensitivitesi %90 civarındadır.⁷ MRG, T₂-ağırlıklı görüntünün düşük sinyal T₁ zamanını ve belirgin hiperintensiteye sahip olduğunu iyi tanımlanmış sınırlarla görüntüler; bu, 1,0 cm'den küçük hemanjiyomların bile tespit edilebileceği anlamına gelir. Yani kitlenin tespitinde ve değerlendirilip tanısını koymada MRG, BT'den daha üstündür. Özellikle 2 cm'den küçük lezyonların değerlendirilmesinde değeri en yüksek olan görüntüleme yöntemi olup, spesifitesi ve sensitivitesi %85-95'tir (Resim 1).⁸ İnvaziv diagnostik görüntüleme tetkikleri hemanjiyom tanısında genellikle gerekli değildir. Hemanjiyomların yavaş kan akımı karakteristiğine "pamukyün benzeri (cotton wool-like)" bir görünüm kazandırdığından anjiyografi bu lezyonların belirlenmesinde yardımcı olabilir.⁹ Ancak bu lezyonun teşhisinde non-inva-



RESİM 1: Kavernöz hemanjiyom. IVKM öncesinde ve sonrasındaki aksiyel plandaki MR görüntüleri. **A)** Prekontrast incelemede karaciğer segment 4 ve 6'da multiple hipodens lezyonlar görülmekte. **B)** IVKM'den 1 dakika sonra lezyonun erken periferik kontrastlanması görülmekte. **C)** IVKM'den 3 dakika sonra kontrast maddenin lezyonu doldurduğu görülmekte. **D)** IVKM'den 5 dakika sonra hemanjiyomun merkezi kontrast madde tutmaktadır.

ziv görüntüleme çalışmalarının çok yüksek özgüllüğü göz önüne alındığında günümüzde kullanılmamaktadır. Kural olarak, histopatolojik tanı, planlanan tedavi şeklini değiştirmedigi sürece, yüksek kanama riskinden dolayı biyopsi gereksizdir. Ancak görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanısı yapılamayan küçük karaciğer lezyonlarında biyopsi gerekebilir. İğnenin kitleye girişi karaciğer parankimi üzerinden olursa kanama riski en aza indirilmiş olur.

TEDAVİ

Hemanjiyomların yönetiminde konservatif yaklaşım önerilmektedir. Çoğu hemanjiyom asemptomatik kalır, zaman içinde stabil hale gelir. Dolayısıyla cerrahi tedavi, hemanjiyomların nadir komplikasyonlarını önlemede gereksizdir.¹⁰ Çok büyük lezyonların travmaya bağlı veya spontan rüptür için ek bir risk oluşturduğu ileri sürülmüştür; ancak bu tür olaylar seyreklerdir. Cerrahi müdahale nadiren gereklidir. Sadece hemanjiyomların çok semptomatik olduğu ve cerrahinin göreceli riskleri iyi tartışılmışsa önerilmelidir. Enükleasyon rezeksiyona göre daha güvenli bir seçenek olabilir, ancak lokalizasyona ve büyüklüğe bağlı olarak enükleasyon veya rezeksiyona karar verilir. Radyofrekans ablasyon(RFA) ve kriyoablasyon da bazı başarılar sergilemiştir.¹¹ Karaciğer transplantasyonu nadiren bu lezyonlar için endikedir ve bildirilen birkaç olgu da KMS ile ilişkilidir.¹² Ekstrakorporal hepatik rezeksiyon, anatomik olarak zorlu hemanjiyomlarla başa çıkmada alternatif bir yöntem olarak önerilmiş olan çok radikal bir yaklaşımdır.¹³

FOKAL NODÜLER HİPERPLAZİ

ETİYOLOJİ

Fokal nodüler hiperplazi (FNH), gelişim sırasında ortaya çıkan, önceden var olan bir vasküler malformasyona karaciğer parankiminin hiperplastik ve neoplastik olmayan bir cevabı olarak görülmüştür. Son zamanlarda, FNH gelişiminin bu etiyojik teorisini destekleyen ve aydınlatan kanıtlar yayınlanmıştır; Çoğu vakada, FNH'ye arteriyel-venöz şantların oluşumu ve genişlemesi ile sonuçlanan portal travma hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁴ Bu oksidatif stresle sonuçlanan durum arteriyel hipoperfüzyona neden olur ve daha sonra bu lezyonlar tipik santral skarı oluşturmak için hepatik stellat hücrelerden gelen bir reaksiyonu tetikler.¹⁵ FNH ikinci en sık görülen benign karaciğer tümörüdür ve otopsi serilerinde %0,3-3 oranında görülmektedir.¹⁶ Başka nedenlerle radyolojik inceleme sırasında tesadüfen saptanan genellikle asemptomatik lezyonlardır.

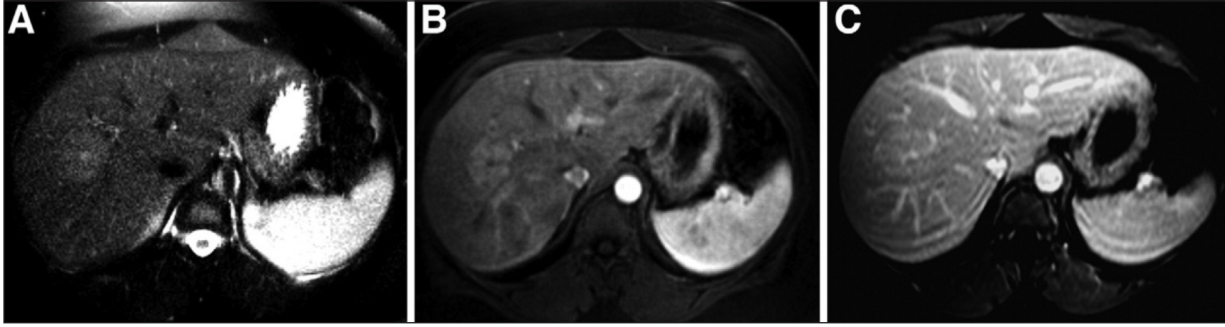
Özellikle kadınları etkiler (%80); Kadınların yaklaşık %60-70'inde hepatik adenomlar gibi oral kontraseptiflerin (OKS) uzun süreli alımı ile bir bağlantı vardır. Kadınlarda daha yüksek prevalansa sahip olması, daha büyük olma eğiliminde olması ve daha erken yaşta görülmesinin sebebi, kadın seks hormonlarının tümör gelişiminde büyük rol oynamasındandır. FNH vakalarında OKS kullanımının kesilmesi önerilmektedir. Ancak OKS kullanımı bu lezyonlarda değişikliğe sebep olmadığı ve bununla beraber, gebelikte tümör boyutunda değişiklik olmadığı görülmektedir.¹⁷ FNH sıklıkla diğer vasküler anomalilerle ilişkilidir: Vakaların %20'sinde hepatik hemanjiyom bulunur; hepatik adenom (HA) ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi diğer tümörler de FNH ile birlikte görülebilmektedir.¹⁸ FNH'yi iyi diferansiyel primer HCC'den ayırmak (cerrahi rezeksiyon olmadan) mümkün olmamakla birlikte, FNH malign transformasyon göstermez.¹⁹

KLİNİK

Neredeyse tüm FNH tümörleri asemptomatiktir ve spontan rüptür son derece nadirdir. Tümör büyüklüğü 7-10 cm veya daha fazla olduğunda sağ üst kadranda ağrı ve hepatomegali görülebilir. Laboratuvar bulguları normaldir. Kolestaz nadir bir bulgudur.²⁰

TANI- GÖRÜNTÜLEME

FNH'yi diğer karaciğer lezyonlarından ayırmak için kullanılan görüntüleme teknikleri son on yılda önemli ölçüde gelişmiştir. FNH normal hepatositlerden oluşur ve değişik büyüklüklerde rejeneratif bir kitle olarak görülür. Ultrasonda, çevredeki parankime kıyasla ekojenitede çok az değişiklik gösterebilir. Santral skar nedeni ile genellikle hipo veya izoekoik ve hafif homojen görünür.²¹ BT ve MRG'de izointens görünür. Bu özellik onları kontrastsız görüntülemeye tespit edilemez hale getirebilir ve bu durum onlara "gizli lezyonlar" etiketi kazandırmıştır. Santral skar varlığı dışında genellikle homojendirler ve BT'de genellikle hipodens, MRG'de T₂'de parlak görünürler. Santral skar varsa oldukça spesifiktir.²² Multifazik BT veya MRG çalışmalarında, FNH'ler tipik olarak erken arteriyel fazda hızlı bir şekilde kontrast maddenin homojen tutulumunu, venöz ve gecikmiş fazlarda kontrastın hızlı bir şekilde normale yakın dönüşünü göstermektedir (Resim 2). Hem renal hem de safra yoluyla ekskresyonu olan gadoksetat disodyum (Eovist) veya gadobenat dimeglumin (Multihance) gibi MRG kontrast ajanlarıyla, FNH'ler aktif hepatosit alımı gösterir. Görüntülemenin hepatosit fazındaki çevre karaciğer doku-



RESİM 2: İncidental saptanmış FNH'nin aksiyel plandaki MR görüntüleri. **A)** T2 ağırlıklı görüntüde, karaciğer sağ lobdaki FNH'daki santral skar, komşu olduğu karaciğer parankimine göre daha hiperintens görünümündedir. **B)** IVKM sonrası T1 ağırlıklı görüntüde, FNH kontrastlanırken santral skar kontrast tutmamıştır. **C)** IVKM sonrası geç fazda, T1 görüntüde kontrastın geri dönüşü ve santral skarın geç kontrastlanması görülmektedir.

suna benzer veya çevre karaciğer dokusundan daha parlak görülür. Santral skar genellikle yoktur, FNH nadiren yağ içerebilir veya atipik özelliklere sahip heterojen görünebilir, HA'dan ve HCC'den farklılaşabilir. Bu gibi durumlarda en kullanışlı olan hepatosit spesifik kontrast ajanların kullanımıdır. Kesin tanı için biyopsi gerekebilir.²³

TEDAVİ

Adenomların aksine FNH'ler spontan rüptüre olmaz ve malign transformasyonda gibi önemli bir risk oluşturmaz. Bu nedenle FNH'nin yönetimi, genellikle, büyüklüğünden bağımsız olarak aralıklı takip ve gözleme dayanır. FNH veya hepatik adenom tanısı konulduğunda OKS veya östrojen kullanımı sonlandırılmalıdır.²⁴ Şiddetli semptomları olan hastalarda veya tanı tam olarak konulmadığı durumlarda cerrahi müdahale gereklidir. Kısmi hepatik rezeksiyon, en yaygın cerrahi yöntemdir, ancak daha yakın zamanda embolizasyon ve RFA kullanılmaktadır.²⁵ Bu tip girişimsel işlemler cerrahiye nazaran daha az komplikasyon ve daha düşük morbiditeye sahiptir ancak bu işlemlerin sonuçlarını karşılaştıracak büyük vaka serileri yoktur.

HEPATİK ADENOM

ETİYOLOJİ-EPİDEMİYOLOJİ

Hepatik adenom (HA); hepatosit proliferasyonunu uyabilen, hormonal ve metabolik bir anormalliği bulunan bireylerde gelişme eğiliminde benign bir neoplazmdir. Otopsi serilerinde görülme sıklığı 12/100000'dir.²⁶ HA, en sık kadınlarda görülmekle birlikte, özellikle metabolik sendromlu erkeklerde yaygınlaşan, nadir rastlanan benign karaciğer tümörüdür. Histolojisi, genetik ve radyolojik fenotipleri ve epidemiyolojik özelliklerine göre

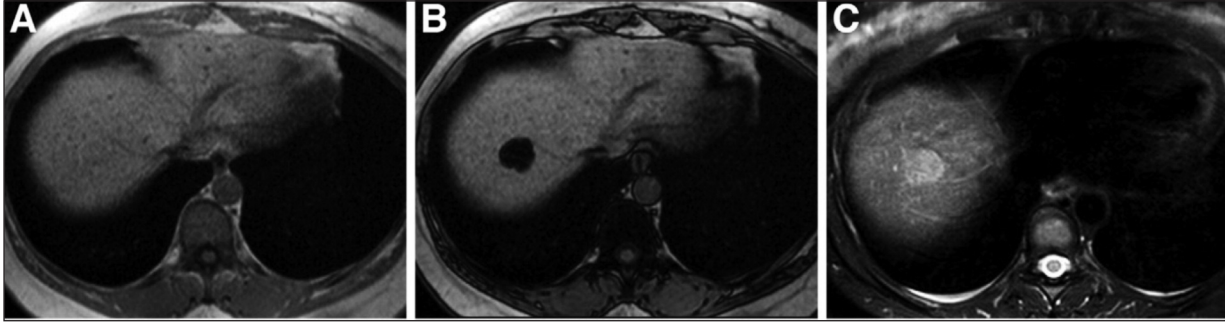
farklılaşan hepatik adenomların farklı alt tipleri vardır. Başlıca etiyolojik faktörler, OKS kullanımı, erkeklerde anabolik steroidler, metabolik sendrom ve aşırı alkol tüketimidir.²⁷ Düşük östrojen içerikli yeni jenerasyon OKS'ler HA riskini muhtemelen azaltmaktadır. Buna rağmen HA insidansı azalmamıştır.²⁸ Bu durum, belki de dünya genelinde artan obezite ve metabolik sendromda bir artış ile açıklanabilir.²⁹ Karaciğerde birden fazla adenom bulunması, tipik olarak 5-10'dan fazla olmasına hepatik adenomatoz denir. Adenomatoz, tip I veya tip III glukojenez, Klinefelter sendromu, ailevi diyabet veya ailesel adenomatoz ile ilişkilidir.^{30,31}

KLİNİK

HA vakalarının üçte biri kadarında başlangıçta akut rüptür ve intraperitoneal kanama görülür. Karın ağrısı ve spesifik olmayan gastrointestinal semptomlar görülebilir. Küçük de olsa adenomların malign transformasyon göstererek HCC'ye dönüşme riski vardır.³²

TANI-GÖRÜNTÜLEME

HA'nın heterojen yapısından dolayı görüntüleme çalışmaları ile analiz etmek zordur. Adenomlar değişen mikrotarlarda yağdan oluşabilir, lezyon içine kanama ve nekroz da görülebilir. Küçük adenomlar, multifazik BT veya MRG'nin erken arteriyel fazında hızla homojen kontrastlanma gösterdikten sonra venöz fazda da hızlı bir şekilde normale yakın kontrastlanma gösterdiğinden FNH ile sıklıkla karışır. Daha büyük adenomlar, intratumöral hemoraji, nekroz, devamında skarlaşma ile giden heterojen bir görünüm kazanır (Resim 3).³³ Lezyon 5 cm'den büyük ise hemoraji riski daha yüksektir. Adenomlar heterojen görünümüleri ve arteriyel fazda kontrastlanmaları ile sıklıkla HCC'yi taklit eder. HA'lar, yapısında neoplastik hepatositlerin hakim olmasından ve



RESİM 3: Lipit komponenti bulunan HA'nın aksiyel plandaki MR görüntüleri. **A)** T1 ağırlıklı görüntüde herhangi bir kitle görülmemektedir. Çevreleyen karaciğer parankimi ile izodens görünümündedir. **B)** Karşıt fazdaki T1 görüntüde sinyal kaybı intensitesi kitle içindeki lipit varlığını gösterir. Lipit, adenomlarda FNH'ya göre daha sık görülür. **C)** T2 ağırlıklı yağ baskılı görüntü, lezyon içinde düşük, orta ve yüksek intensiteli heterojen sinyali göstermektedir.

safr elementlerinin olmamasından dolayı, genellikle safr yoluyla ekskrese olan gadoksetat disodyum (Eovist) veya gadobenat dimeglumin (MultiHance) gibi kontrast maddeleri tutmazlar. Dolayısıyla geç hepatobiliyer fazda kendisini çevreleyen karaciğer dokusundan daha koyu renkte gözükür. Bu, HA'lar ile FNH'yı ayırmada önemli bir özelliktir. Bununla birlikte, HA'ların çok az bir kısmı, özellikle inflamatuvar adenom olan alt tipi Eovist'i tutmaktadır.³⁴ OKS kullanımı gibi risk faktörleri ile ilişkilendirme doğru tanıda yardımcı olur. Görüntüleme takiplerinde adenomlar aralıklı olarak kanama veya nekroz gibi değişiklikler gösterirken, FNH zaman içinde stabil olma eğilimindedir.

TEDAVİ

Lezyonların vasküler yapısı ve kanama eğilimi nedeni ile biyopsi risklidir. Yine de, bu tümörlerin tedavisinde yararlı olabilecek kesin tanı koyabilen yeni moleküler ve genetik kriterler oluşturulmuştur. Biyopsinin bazı yararları olabilmesine rağmen, bu aşamada moleküler ve genetik tanı araçları seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır.³⁵ HA'lara, kanamaya meyilli olduklarından ve az da olsa malign transformasyon gösterdiklerinden diğer benign lezyonlara göre daha agresif yaklaşmak gerekir. HA vakalarının %11-29'unda kanama bildirilmiştir.³⁶ Hemen hemen tüm spontan rüptür vakaları 5 cm'den büyük lezyonlarda görülmüştür.³⁷ Hemorajik bir lezyonun tedavisi kanamanın şiddetine bağlı olarak değişir. Acil hepatektominin yol açabileceği komplikasyonları önlemek, hemodinamik stabiliteyi sağlamak için kan ürünleri kullanılarak yapılan konservatif tedavi geçici bir yaklaşım olarak önerilmiştir.³⁸ Ancak devam eden kanamalarda bu strateji işe yaramayabilir. Bu durumda diğer tedavi yöntemleri; packing, acil hepatektomi, sağ veya sol karaciğer arter embolizasyonu ve acil karaciğer

transplantasyonudur.³⁸ Girişimsel radyolojiyi kullanılarak yapılan embolizasyon ile daha sonra planlanan elektif karaciğer rezeksiyonu, öncelikle kanamayla ortaya çıkan bir lezyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yaklaşımdır. HA'ların yaklaşık %10-15'lik bir kısmı hepatektomi ile ilişkili ölüm oranından daha fazla oranda HCC'ye dönüşecektir.^{36,39,40} Malign transformasyon gösteren formu daha çok b-katenin alt tipidir.³⁹

HA yönetiminde birkaç yaklaşım mevcuttur. OKS, anabolik androjen steroid veya HA'la ilişkili ilaçların kesilmesi HA boyutunda regresyona neden olabilir.⁴¹ Ancak bazı adenomların ilaçlar kesildikten sonra regrese olmak yerine boyutunun artabileceği de akılda tutulmalıdır. Ayrıca adenomların gerilediği durumlarda da HCC'nin geliştiği bildirilmiştir.⁴² 5 cm'den küçük lezyonların rüptüre olma ve maligniteye dönüşme riski düşük olduğundan konservatif olarak kontrol edilebilirler. Konservatif yaklaşıma göre hastalar önce birkaç yıl boyunca 6 ayda bir görüntüleme ile takip edilmeli, sonrasında büyüme yok ise yıllık kontrollerle izlenmelidir. Alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri benzer sıklıkla da izlenebilir, ancak genellikle normal seviyelerde seyrettiğinden malignite için güvenli bir belirteç değildir.⁴³ Tedavi seçenekleri RFA, transkateterik arteriyel embolizasyon (TAE) ve hepatic rezeksiyondur.⁴⁴

NODULER REJENERATİF HİPERPLAZİ

ETİYOLOJİ-EPİDEMİYOLOJİ

Nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH), normal karaciğer parankiminin küçük rejeneratif nodüllere dönüşebildiği benign bir durumdur. Çoğu araştırmacı NRH'yi dolaşımın sekonder sonucu olarak görür: bu modele göre, portal vendeki tromboz veya flebit gibi obstruktif oluşumların iskemiye neden olarak hepatositlerin atrofiye olması ile

sonuçlanır; kompensasyon mekanizması ise yeterli kan akışı ile hepatosit asinilerinin hiperplazisidir. Bu hiperproliferatif yanıt sonucu nodüller oluşur. NRH, genel popülasyonda %2,1-2,6 oranında görülür ve genellikle diğer hastalıklarla ilişkilidir.^{45,46} Diğer hastalıklarla ilişkili olduğundan en sık orta-ileri yaş grubunda görülür.⁴⁵ NRH, immünolojik ve hematolojik bozukluklar, kardiyopulmoner bozukluklar, çeşitli ilaçlar ve toksinler, neoplaziler ve organ transplantasyonu gibi durumlarla ilişkilidir. NRH ile cinsiyet arasında belirgin bir ilişki yoktur.^{45,46}

Mikronodüler siroz ile çok fazla ortak özellikleri vardır; ancak atrofik parankim ile ayrılmış rejeneratif hepatosit nodülleri, nodüller arasında fibröz septanın olmaması ve santral lobülün eğrisel kompresyon göstermesi gibi histolojik özelliklerle NRH sirozdan ayırt edilebilir.⁴⁷

KLİNİK

NRH, nadiren semptomatiktir. Çoğu hastada diğer ilişkili hastalıkların araştırılması esnasında ortaya çıkar. Klinik semptomlar ortaya çıktığında çoğunlukla hepatomegali, portal hipertansiyon, asit, splenomegali ve özefagus varisleri mevcuttur. Karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir; yükseldiklerinde ise nonspesifik olduğundan tanı koymada yetersizdir.⁴⁶

TANI

Görüntüleme çalışmaları, lezyonlar çok küçük olduğundan kesin tanı koyduramaz ve sirozun rejeneratif nodüllerinden sirozdan ayırt edilmesi güçtür.⁴⁸ Kesin tanı için biyopsi gereklidir.

TEDAVİ

NRH'nin tedavisi altta yatan patolojinin tedavisine yöneliktir. Portal hipertansiyon ile komplike vakalarda, tedavi seçenekleri arasında, özefagus varisleri için beta blokör profilaksisi ve/veya endoskopik tedavi, antiasit tedavi ve cerrahi şant prosedürleri veya transjugular intrahepatik portosistemik şantlar (TIPS) bulunmaktadır.⁴⁹ NRH'nin karaciğer yetmezliğine yol açtığı durumlarda karaciğer transplantasyonu yapılır; ancak bu prosedür için gereklilik çok nadirdir.⁵⁰

KARACİĞERİN DİĞER BENİGN SOLİD TÜMÖRLERİ

Diğer benign solid karaciğer tümörleri arasında, hepatik hamartom, anjiyomyolipom, pleksiform nörofibrom ve karaciğerin fokal yağdan korunmuş alanı bulunmaktadır. Hepatik hamartomlar, sıklıkla çocuklarda bulunan miksomatöz mezenkimal doku ve malforme safra kanallarının proliferasyonu ile karakterizedir ve bu lezyonlar lokal rekürrens veya malign transformasyona yatkın olduklarından tamamen rezeke edilmelidir.⁵¹ Anjiyomyolipomalar, kan damarları, düz kas dokusu ve matür yağ dokudan oluşan malign transformasyon potansiyeline sahip olmayan ve dolayısıyla rezeksiyon gerektirmeyen karaciğer kitleleridir. Pleksiform nörofibromlar nadir görülen benign sinir kılıfı tümörleri olup genellikle nörofibromatoz ile ilişkilidir.⁵² Karaciğerin yağdan korunmuş alanı, pozitron emisyon tomografi (PET) artmış florodeoksiglikoz (FDG) tutulumundan dolayı metastatik karaciğer kitleleri ile karışabilir; ancak BT bulguları farklıdır. Non-invaziv yöntemlerle teşhis konulamadığı durumlarda doku biyopsisi düşünülebilir.

SONUÇ

Tanısal amaçlı görüntüleme tetkiklerindeki teknolojik gelişmeler, karaciğerin benign tümörlerinin tanıma oranını arttırmıştır. Bu nedenle hekimler, bu tümörleri nasıl yönetecekleri konusunda dikkatli olmalıdırlar. Geçen son yıllarda birçok kurum eski kavramları gözden geçirmiş ve lezyonların artması ile birlikte yeni tanı ve yönetim protokolleri ortaya çıkmıştır. Moleküler patogeneze yeni bakış açıları -özellikle 2006'da önerilen HA'un genotip-fenotip sınıflandırılmasından sonra- moleküler, klinikopatoloji ile sonuçlarını ilişkilendirmek isteyen birçok yeni araştırma yapılmasını tetiklenmiştir. Ayrıca, bu yeni patolojik ve moleküler bulguların görüntüleme yöntemleri ile tercümesi, hekimlere benign karaciğer tümörü olan hastalarda yaşam kalitesini iyileştirme olanağı sağlamıştır. İlave olarak, cerrahi tekniklerdeki ve perioperatif bakımdaki önemli ilerlemeler karaciğer cerrahisinin mortalite ve morbiditesini azaltmıştır. Bununla beraber, hastalığın doğasının henüz anlaşılabilmiş olmasından dolayı en iyi takip stratejisi ve izlem yöntemi net ortaya konulamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Y Cheng E, Zarrinpar A, Geller D, A Goss J and W. Busuttil R. Chapter 31 Liver. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. United States: McGraw-Hill Education; 2015. p.1289.
2. Chamberlain RS, Blumgart LH. Benign Tumors of the Liver. Hepatobiliary Surgery. 1st ed. Texas: Landes Bioscience; 2003. p.85.
3. Adam YG, Huvos AG, Fortner JG. Giant hemangiomas of the liver. Ann Surg 1970;172: 239-45.
4. Kasabach H, Merritt K. Capillary hemangioma with extensive purpura. Report of a case. Am J Dis Child 1940;59:1063-70.
5. Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. Gut 1991;32:677-80.
6. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. Radiology 2004;232: 420-30.
7. Quinn SF, Benjamin GG. Hepatic cavernous hemangiomas: simple diagnostic sign with dynamic bolus CT. Radiology 1992;182:545-8.
8. Yu JS, Kim MJ, Kim KW, Chan, JC, Jo BJ, Kim TH, et al. Hepatic cavernous hemangioma: Sonographic patterns and speed of contrast enhancement on multiphase dynamic MR imaging. Amer. J. Roentgenol 1998;171: 1021-5.
9. Wen YL, Kudo M, Zheng RQ, Ding H, Zhou P, Minami Y, et al. Characterization of hepatic tumors: value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic angio. AJR Am J Roentgenol 2004;182:1019-26.
10. Farges O, Daradkeh S, Bismuth H. Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for resection? World J Surg 1995;19:19-24.
11. Hering J, Garrean S, Saied A, Helton WS, Espat NJ. Use of radiofrequency hepatic parenchymal transection device in hepatic hemangioma resection: early experience and lessons learned. HPB (Oxford) 2007;9: 319-23.
12. Ferraz AA, Sette MJ, Maia M, Lopes EP, Godoy MM, Petribu AT, et al. Liver transplant for the treatment of giant hepatic hemangioma. Liver Transpl 2004;10:1436-7.
13. Ikegami T, Soejima Y, Taketomi A, Kayashima H, Sanefuji K, Yoshizumi T, et al. Extracorporeal hepatic resection for unresectable giant hepatic hemangiomas. Liver Transpl 2008;14: 115-7.
14. Wanless IR, Sapp H, Guindy M. Pathogenesis of focal nodular hyperplasia: an hypothesis based on histologic review of 20 lesions including 3 occurring in early biliary cirrhosis. Hepatology 2006;44:491a.
15. Sato Y, Harada K, Ikeda H, Fijii T, Sasaki M, Zen Y, et al. Hepatic stellate cells are activated around central scars of focal nodular hyperplasia of the liver--a potential mechanism of central scar formation. Hum Pathol 2009;40:18-188.
16. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. J Clin Pathol 1986;39:183-8.
17. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. Gastroenterology 2000;118:560-4.
18. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts EA, et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. Mod Pathol 1989;2:456-62.
19. Chamberlain RS, Blumgart LH. Benign Tumors of the Liver. Hepatobiliary Surgery. 1st ed. Texas: Landes Bioscience; 2003. p.91-2.
20. Kuntz E, Kuntz HD. Chapter 36. Benign Hepatic Lesions and Tumors. Hepatology Principles and Practice. 2nd ed. Germany: Springer; 2006. p.755.
21. Shen YH, Fan J, Wu ZQ, Ma ZC, Zhou XD, Zhou J, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2007; 6(1):52-7.
22. Mortelet KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, Kunnen M, Ros PR. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 2000;175(3):687-92.
23. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. Invest Radiol 2008;43(7):504-11.
24. Y Cheng E, Zarrinpar A, Geller D, A. Goss J and W. Busuttil R. Chapter 31 Liver. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. United States: McGraw-Hill Education; 2015. p.1291.
25. Hedayat P, VanSonnenberg E, Shamos R, Gillespie T, McMullen W. Treatment of symptomatic focal nodular hyperplasia with percutaneous radiofrequency ablation. J Vasc Interv Radiol 2010;21:582-5.
26. Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Atlas of tumor pathology, Ser. 1, Fasc. 25. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1958.
27. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. Jama 1979;242(7):644-8.
28. Chang CY, Hernandez-Prera JC, Roayaie S, Schwartz M, Thung SN. Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature. Int J Hepatol 2013;2013:604,860.
29. Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D, Soulen MC, Siegelman ES, Furth EE, et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. Aliment Pharmacol Ther 2011;34(6):664-74.
30. Lerut JP, Ciccirelli O, Sempoux C, Danse E, deFlandre J, Horsmans Y, et al. Glycogenesis storage type I diseases and evolutive adenomatosis: an indication for liver transplantation. Transpl Int 2003;16(12):879-84.
31. Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(3):1476-80.
32. Chamberlain RS, Blumgart LH. Benign Tumors of the Liver. Hepatobiliary Surgery. 1st ed. Texas: Landes Bioscience; 2003. p.95.
33. Hussain SM, van den Bos IC, Dwarkasing RS, Kuiper JW, den Hollander J. Hepatocellular adenoma: findings at state-of-the-art magnetic resonance imaging, ultrasound, computed tomography and pathologic analysis. Eur Radiol 2006;16(9):1873-86.
34. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motozugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. Radiology 2012; 262(2): 520-9.
35. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. Hepatology 2007;46:740-8.
36. Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? Ann Surg Oncol 2008;15:2795-803.

37. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, Clary B, Reddy S, Scoggins CR, et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:640-8.
38. Maoz D, Sharon E, Chen Y, Grief F. Spontaneous hepatic rupture: 13-year experience of a single center. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:997-1000.
39. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481-9.
40. Foster JH, Berman MM. The malignant transformation of liver cell adenomas. *Arch Surg* 1994;129:712-7.
41. Bühler H, Pirovino M, Akobiantz A, Altorfer J, Weitzel M, Maranta E, et al. Regression of liver cell adenoma. A follow-up study of three consecutive patients after discontinuation of oral contraceptive use. *Gastroenterology* 1982;82:775-82.
42. Gordon SC, Reddy KR, Livingstone AS, Jeffers LJ, Schiff ER. Resolution of a contraceptive-steroid-induced hepatic adenoma with subsequent evolution into hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1986;105:547-9.
43. Farges O, Dokmak S. Malignant transformation of liver adenoma: an analysis of the literature. *Dig Surg* 2010;27:32-8.
44. Erdogan D, van Delden OM, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Selective transcatheter arterial embolization for treatment of bleeding complications or reduction of tumor mass of hepatocellular adenomas. *Cardiovasc Interv Radiol* 2007;30:1252-8.
45. Nakanuma Y. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: retrospective survey in autopsy series. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:460-5.
46. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990;11:787-97.
47. Biecker E, Trebicka J, Fischer HP, Sauerbruch T, Lammert F. Portal hypertension and nodular regenerative hyperplasia in a patient with celiac disease. *Z Gastroenterol* 2006;44:395-8.
48. Laharie D, Vergniol J, Bioulac-Sage P, Diris B, Poli J, Foucher J, et al. Usefulness of non-invasive tests in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:487-93.
49. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of complications of portal hypertension. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:30-5.
50. Tateo M, Sebah M, Bralet MP, Teicher E, Azoulay D, Mallet V, et al. A new indication for liver transplantation: nodular regenerative hyperplasia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Liver Transpl* 2008;14:1194-8.
51. Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol* 2014;6(7):486-95.
52. Delgado J, Jaramillo D, Ho-Fung V, Fisher MJ, Anupindi SA. MRI features of plexiform neurofibromas involving the liver and pancreas in children with neurofibromatosis type 1. *Clin Radiol* 2014. 69(6):e280-4.